

Научно-практическое издание

**Клинические рекомендации.
Онкология**

Под редакцией В.И. Чиссова

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	iv
Участники издания	vi
Методология создания и программа обеспечения качества	ix
Аббревиатуры	xiv
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ	
Реабилитация онкологических больных	
Хронический болевой синдром в онкологии	
Серологические опухоль-ассоциированные маркёры	
Лучевая терапия в онкологии	
ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ	
Опухоли головы и шеи	
Рак гортани	
Рак щитовидной железы	
Злокачественные опухоли носа и околоносовых пазух	
Рак слизистой оболочки полости рта	
Рак губы	
Опухоли грудной полости	
Рак пищевода	
Рак лёгкого	
Злокачественные опухоли средостения	
Рак молочной железы	
Опухоли брюшной полости	
Рак желудка	
Колоректальный рак	
Неорганные забрюшинные опухоли	
Опухоли мочеполовой системы	
Рак мочевого пузыря	
Рак предстательной железы	
Рак почки	
Рак полового члена	
Опухоли яичка и паратестикулярных тканей	
Опухоли женских половых органов	
Рак шейки матки	
Рак тела матки	
Злокачественные опухоли яичников	
Рак вульвы	
Рак влагалища	

Опухоли кожи

Меланома

Саркомы мягких тканей

Десмоидная фиброма

Анемия при злокачественных опухолях

Бисфосфонаты в паллиативной помощи онкологическим больным

Терапия нейтропении у больных со злокачественными новообразованиями

Предметный указатель



МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Настоящее издание — первый выпуск российских клинических рекомендаций по онкологии. Цель проекта — предоставить практикующему врачу рекомендации по профилактике, диагностике и лечению наиболее распространенных онкологических заболеваний.

Почему необходимы клинические рекомендации? Потому что в условиях взрывного роста медицинской информации, количества диагностических и лечебных вмешательств врач должен потратить много времени и иметь специальные навыки для поиска, анализа и применения этой информации на практике. При составлении клинических рекомендаций эти этапы уже выполнены разработчиками.

Качественные клинические рекомендации создаются по определенной методологии, которая гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике и удобство в использовании. В этом преимущество клинических рекомендаций перед традиционными источниками информации (учебники, монографии, руководства).

Набор международных требований к клиническим рекомендациям разработан в 2003 г. специалистами из Великобритании, Канады, Германии, Франции, Финляндии и других стран. Среди них — инструмент оценки качества клинических рекомендаций AGREE¹, методология разработки клинических рекомендаций SIGN 50² и др.

Предлагаем Вашему вниманию описание требований и мероприятий, которые использовались при подготовке данного издания.

1. Концепция и управление проектом

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителей проекта и администратора.

Для разработки концепции и системы управления проектом руководители проекта провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами (эпидемиологи, экономисты и организаторы здравоохранения, специалисты в области поиска медицинской информации, представители страховых компаний, представители промышленности — производители лекарственных средств, медицинской техники, руководители профессиональных обществ, ведущие разработчики клинических рекомендаций, практикующие врачи). Проанализированы отзывы на первое переводное издание клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине (Клинические рекомендации для

¹ Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation — Инструмент оценки качества клинических рекомендаций, <http://www.agreecollaboration.org>.

² Scottish Intercollegiate Guidelines Network — Шотландская межколлегиальная организация по разработке клинических рекомендаций.

практикующих врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003), а также на клинические рекомендации для врачей общей практики (Клинические рекомендации + фармакологический справочник. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004).

В результате были разработаны концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

2. Цели

Общие: назначение эффективных вмешательств, избегание необоснованных вмешательств, снижение числа врачебных ошибок, повышение качества медицинской помощи.

Конкретные — см. в разделе «Цели лечения» клинических рекомендаций.

3. Аудитория

Предназначены онкологам, хирургам, химиотерапевтам, интернам, ординаторам, студентам старших курсов медицинских вузов.

Составители и редакторы оценивали выполнимость рекомендаций в условиях практики онколога в России.

Выбор заболеваний и синдромов. В первый выпуск были отобраны заболевания и синдромы, наиболее часто встречающиеся в практике онколога. Окончательный перечень утверждался главным редактором издания.

4. Этапы разработки

Создание системы управления, концепции, выбор тем, создание группы разработчиков, поиск литературы, формулирование рекомендаций и их ранжирование по уровню достоверности, экспертиза, редактирование и независимое рецензирование, публикация, распространение, внедрение.

5. Содержание

Рекомендации включают детальное и четкое описание действий врача в определенных клинических ситуациях.

Инструкции для авторов требовали последовательного изложения вмешательств, схем лечения, доз лекарственных препаратов, альтернативных схем лечения и по возможности влияния вмешательств на исходы.

6. Применимость к группам больных

Четко очерчена группа больных, к которой применимы данные рекомендации (пол, возраст, степень тяжести заболевания, сопутствующие заболевания).

Инструкция обязывала авторов-составителей приводить четкое описание групп больных, к которым применимы конкретные рекомендации.

7. Разработчики



Авторы-составители (практикующие врачи, имеющие опыт клинической работы и написания научных статей, знающие английский язык и владеющие навыками работы на компьютере), главные редакторы (ведущие отечественные эксперты, руководители ведущих научно-исследовательских учреждений, профессиональных обществ, заведующие кафедрами), научные редакторы и независимые рецензенты (профессорско-преподавательский состав учебных и научно-исследовательских учреждений), редакторы издательства (практикующие врачи с опытом написания научных статей, знающие английский язык, владеющие навыками работы на компьютере, с опытом работы в издательстве не менее 5 лет) и руководители проекта (опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания клинических рекомендаций).

8. Обучение разработчиков

Проведено несколько обучающих семинаров по принципам доказательной медицины и методологии разработки клинических рекомендаций.

Всем специалистам предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению клинической рекомендации, источники информации и инструкции по их использованию, пример клинической рекомендации.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

9. Независимость

Мнение разработчиков не зависит от производителей лекарственных средств и медицинской техники.

В инструкциях для составителей указывалась необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации (см. п. 10), недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований. Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных препаратов, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств (по состоянию на март 2006 г.).

10. Источники информации и инструкции по их использованию

Утверждены источники информации для разработки клинических рекомендаций.

Разработчики клинических рекомендаций проводили последовательный системный поиск доказательств в следующих предоставленных им источниках информации.

- Опубликованные Европейские минимальные клинические рекомендации по онкологии, рекомендации Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE); Шотландской ме-

жобщественной группы по разработке клинических рекомендаций (SIGN), Американского общества клинических онкологов и других профессиональных медицинских обществ.

- Систематические обзоры: Кокрановская база данных систематических обзоров, база данных рефератов обзоров эффектов медицинских вмешательств (DARE, некокрановские систематические обзоры).
- Обобщения клинических испытаний и систематических обзоров: издание Clinical Evidence.

Составителям клинических рекомендаций были предоставлены четкие инструкции по поиску доказательств в указанных источниках информации.

11. Уровни достоверности

Авторы клинических рекомендаций использовали единые критерии для присвоения уровней достоверности.

В инструкциях для составителей расшифрованы уровни достоверности; представлены таблицы перевода уровней достоверности из других источников информации (если они не соответствуют принятым в данных рекомендациях).

Достоверность условно разделяют на 4 уровня: А, В, С и D.

12. Спорные вопросы

А	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров. Систематический обзор получают путем системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
В	Умеренная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
С	Ограниченная достоверность	Основана на результатах по меньшей мере одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Описана процедура разрешения спорных вопросов и ситуаций, при которых однозначные доказательства отсутствуют.

В таких ситуациях подчеркивали неопределенность в отношении диагностического или лечебного вмешательства, приводили порядок принятия решения. Окончательное решение принимал главный редактор раздела после консультаций с другими специалистами.

13. Самодостаточность: структура издания и формат статьи

Формат рекомендации: определение, код МКБ-10, эпидемиология (заболеваемость, распространенность, смертность, особенности по полу, возрасту), профилактика, скрининг, классификация, диагностика (анамнез и физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования, дифференциальная диагностика, показания к консультации других специалистов), лечение (цели лечения, показания к госпитализации, немедикаментозное лечение, медикаментозное лечение, обучение пациента, показания к консультации других специалистов), дальнейшее ведение, прогноз.

Если информация по отдельным рубрикам отсутствовала (часто по рубрикам «Профилактика», «Скрининг»), эти рубрики исключали.

14. Стиль изложения

В требованиях к авторам-составителям подчеркнуто, что рекомендации должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. Рекомендации должны иметь заданный объем. После редактирования текст согласовывали с авторами.

15. Удобство в использовании

Клинические рекомендации удобны в использовании. Настоящее издание содержит предметный указатель.

16. Ответственность

Настоящий проект реализован в рамках решения коллегии Минздравсоцразвития РФ по повышению качества медицинской помощи населению, рекомендован также руководителями ведущих научно-исследовательских институтов и профессиональными объединениями врачей.

17. Обновление

Все клинические рекомендации, приведенные в настоящем сборнике, разработаны в период январь 2005—март 2006 г. Клинические рекомендации будут регулярно пересматриваться и обновляться не реже 1 раза в год.



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Медицинскую помощь в индустриальных странах с высокоразвитой системой здравоохранения подразделяют на профилактическую, лечебную и реабилитационную. Первые элементы восстановительной медицины можно найти уже в Древнем мире. Терминология же как позднелатинское понятие «rehabilitacio» появилась впервые в 1439 г. в Общем каноне монашеского ордена цистерцианцев. Под этим подразумевалось полное восстановление правового положения личности в обществе. Только позднее понятие «реабилитации» с его, скорее, юридического значения поменялось на медицинское и социально-этическое в конце XVIII–XIX веков. В секторе здравоохранения современных индустриальных стран в наше время произошли сложные и взаимообусловленные изменения. Возросло значение профилактики болезней и реабилитации больных. Наряду с диагностикой и терапией органических болезней получили признание психосоматика и учёт факторов риска, вытекающих из взаимосвязанного воздействия общества, рабочей и окружающей среды на здоровье и болезни человека. В связи с этим ВОЗ в 1990 г. была разработана и провозглашена всеобъемлющая концепция охраны и укрепления здоровья. Принципы охраны и укрепления здоровья, содержащиеся в концепции, обозначены как система государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на эффективное и раннее возвращение больных и инвалидов в общество и к общественно полезному труду.

Таким образом, реабилитация онкологических больных — целая система государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических мероприятий, направленных на адаптацию к новым условиям функционирования и жизнедеятельности организма, возникших в результате заболевания и лечения злокачественной опухоли.

В связи с тем что реабилитация онкологических больных тесно связана с лечебным процессом, целесообразно напомнить о том, что методы лечения в современной клинической онкологии посто-

янно совершенствуются, в первую очередь в связи с внедрением эффективных методов лучевой терапии, химиотерапии и хирургии. Комбинированное лечение значительно улучшило выживаемость больных. Быстро стало развиваться органосохраняющее направление лечения злокачественных опухолей. В связи с этим изменились и подходы к реабилитации.

Современная организация выявления, диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями, а также планирования онкологической службы определила чёткие тенденции в динамике онкологической заболеваемости в сторону её неуклонного роста. К сожалению, почти не происходит увеличения частоты выявления злокачественных опухолей в I–II стадиях, когда можно отказаться от агрессивных и травматичных методов лечения, приводящих к глубокой инвалидизации, в пользу функционально-щадящего лечения, имеющего высокий социальный и экономический эффект. Широкое внедрение в практику онкологии комбинированного и комплексного лечения привело к существенному увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Неуклонно растёт число онкологических больных III группы, состоящих на учёте в онкологических диспансерах и кабинетах, причём подавляющее большинство из них — лица трудоспособного возраста, которые нуждаются в определении своего физического и социального статуса. В то же время по статистике немалое число составляют больные с впервые выявленной IV стадией заболевания или его прогрессированием после лечения. Инвалидность, связанная со злокачественными заболеваниями, занимает 7-е место в структуре инвалидности в России и странах СНГ. Таким образом, проблема реабилитации онкологических больных чрезвычайно актуальна и сложна^A.

Сказанное определяет особенности проведения реабилитационных мероприятий у онкологических больных. Это этапность процесса, где на каждом этапе лечения, последующего наблюдения и жизни больного применяют специальные методы реабилитации, которые позволяют возвращать больных к полноценной жизни и труду или улучшить качество жизни. Это предполагает максимально раннее начало лечения, непрерывность, преемственность и по возможности совместимость с лечебным этапом, комплексность и индивидуальность подхода.

Возможность реабилитации конкретного больного рассматривают индивидуально с учётом комплекса прогностических факторов: локализации и стадии опухоли, её морфологического строения, характера проведённого лечения, степени анатомо-функциональных

нарушений, а также общебиологических и социальных характеристик — возраста, пола, профессии, положения в обществе, семье и т.д. Все вероятные варианты клинического течения злокачественного заболевания можно объединить в 3 большие группы.

- Группа с так называемым благоприятным прогнозом включает в себя пациентов с I–II стадией опухоли, которые имеют реальный шанс стойкого излечения, причём эта закономерность прослеживается для большинства локализаций опухолей — лёгкое, желудок, шейка матки, молочная железа, гортань и т.д. При опухолях, которые соответствуют символам T1–2N0M0, 5-летняя выживаемость в этой группе больных достигает 60–90%. У большинства пациентов при этом возможно проведение функционально щадящего и органосохраняющего лечения с применением методик хирургической парциальной резекции поражённого органа с сохранением его функциональной части, нередко с одномоментной реконструкцией, например лобэктомии при раке лёгкого, резекции желудка, сфинктеросохраняющей резекции прямой кишки и т.д. К органосохраняющим и функционально щадящим методам у таких пациентов относят и консервативные противоопухолевые воздействия: лучевую терапию, например при раке голосовых связок, или химиолучевую терапию при лимфогранулематозе и др.
- Прогноз заболевания приобретает более серьёзный характер у пациентов с III стадией опухоли. Возможность проведения функционально щадящего лечения при подобной распространённости процесса весьма ограничена. Чаще для адекватного удаления опухоли и лимфатических узлов требуется выполнение инвалидизирующей операции в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией, следствием чего является выраженный анатомо-функциональный дефект, например гастрэктомии, пневмонэктомии, мастэктомии. В ряде случаев это приводит к полной потере функции органа и сопровождается выраженной инвалидизацией, например ларингэктомия с трахеостомией, ампутация конечности, резекция пищевода с эзофаго- и гастростомой, обструктивная резекция толстой кишки с колостомой.
- И, наконец, группа неблагоприятного прогноза с прогрессированием опухолевого процесса после неэффективного лечения II–III стадии и с впервые выявленной IV стадией заболевания. Задача лечения данных больных заключается в замедлении по возможности прогрессирования основного заболевания путём применения лучевой и химиотерапии, а также коррекции возникших нарушений функции органов, например трахеостомия

при стенозе гортани и трахеи, гастростомия при опухолевой дисфагии и т.д., а также купирование хронического болевого синдрома^В.

В соответствии с групповым прогнозом определяют **цель реабилитации**.

- **Восстановительная** реабилитация заключается в полном или частичном восстановлении трудоспособности, как правило, для больных с благоприятным прогнозом.
- **Поддерживающая** реабилитация связана с потерей трудоспособности, инвалидизацией. Эта форма направлена на адаптацию пациента к новому психофизическому состоянию, положению в семье и обществе и касается больных с III стадией заболевания.
- **Паллиативная** реабилитация направлена на улучшение качества жизни в условиях прогрессирования и генерализации злокачественной опухоли, что обуславливает неблагоприятность прогноза.

Следует оговориться, что не существует чётких границ в определении целей реабилитации в каждом конкретном случае, так как очевидно, что течение опухолевого процесса имеет индивидуальные особенности. Например, прогрессирование опухоли после радикального лечения меняет цель реабилитации с восстановительной на паллиативную, а реконструктивно-пластическая операция по восстановлению инвалидизирующего дефекта, например лица и верхней челюсти, позволяет пациенту провести восстановительную реабилитацию вместо поддерживающей. Это касается и определения статуса трудоспособности. В ряде развитых стран, например в Германии, больничные кассы и страховые общества не отказывают онкологическому пациенту в сохранении рабочего места даже после паллиативного лечения.

Для достижения целей реабилитации онкологического больного применяют специальные методы или компоненты реабилитации. Следует подчеркнуть, что в современной клинической онкологии понятие «лечение» и «реабилитация» неразрывны и обеспечивают преемственность и последовательность этапов общего лечения.

Лечебный компонент является основополагающим, определяющим результат как лечения, так и реабилитации. Приоритетное направление современной клинической онкологии — функционально щадящее и органосохраняющее лечение злокачественных опухолей основных локализаций. Один из основных принципов функционально щадящего лечения — совмещение этапов хирургического удаления опухоли и хирургической реабилитации. Этот принцип в настоящее время применим для больных с I–II стадией и большей части III стадии благодаря внедрению в онкологию реконструктив-

но-пластического компонента восстановления поражённого органа, например радикальной резекции молочной железы с реконструкцией, резекции и пластики пищевода, гортани, трахеи и т.д. Реконструктивно-пластический компонент хирургической реабилитации онкологических больных включает комплекс методов современной реконструктивно-пластической хирургии, позволяющих в кратчайшие сроки и с максимальной эффективностью восстановить функцию и внешний вид органа, его эстетические параметры, что особенно важно для лица, молочных желёз, конечностей. Наиболее часто применяют функциональную резекцию, пластику местно-перемещёнными лоскутами, микрохирургическую аутотрансплантацию тканей, а также имплантацию искусственных тканей.

При функциональной резекции удаётся удалить часть поражённого опухолью органа с сохранением его большего функционирующего фрагмента, например при резекции шейки матки, щитовидной железы и т.д.

Пластику местно-перемещёнными лоскутами применяют для восстановления небольшого по площади дефекта органа или ткани с использованием однородных тканей, располагающихся вблизи дефекта. Например, при радикальной резекции молочной железы из её оставшейся части путём мобилизации тканей и их объёмного перемещения реконструируют форму органа, иссечение опухоли кожи или мягких тканей без формирования функционального дефекта завершают мобилизацией краёв раны с выкраиванием из них треугольных или трапециевидных лоскутов и закрытием раневого дефекта.

Метод микрохирургической аутотрансплантации тканей основан на анатомических исследованиях человеческого тела, которые показали, что некоторые участки нашего организма имеют так называемое изолированное кровоснабжение, что позволяет выделить один или два сосуда, снабжающих кровью в необходимом и достаточном количестве избранный участок органа или ткани. Следовательно, тканевый трансплантат может быть перемещён на выделенной сосудистой ножке или отсечён и перенесён на зону дефекта с немедленным восстановлением кровообращения путём соединения сосудистой ножки лоскута с источником кровоснабжения в зоне дефекта. Именно последний вариант порождает богатое разнообразие пластического материала, который обладает высокой жизнеспособностью благодаря технологии микрохирургического соединения питающих сосудов и нервов. Свободный выбор пластического материала в полном соответствии с тканями дефекта, будь то кожа, клетчатка, фасция, мышца, кость и т.д., позволяет выпол-

нять сложную по площади, объёму и функции реконструкцию органов, например удаление опухоли верхней челюсти с резекцией лицевого скелета, слизистой оболочки полости рта, мягких тканей лица с микрохирургической пластикой кожно-мышечно-костным аутотрансплантатом. Преимущество микрохирургической аутотрансплантации заключается и в возможности одноэтапной реконструкции сложного анатомо-функционального дефекта, что расширяет возможности органосохраняющего лечения и для местно-распространённых и рецидивирующих опухолей.

Метод имплантации основан на применении различных искусственных материалов на основе металлов, синтетических полимеров и т.д., из которых изготавливают различные фрагменты тканей и органов человека, способных заменять их функцию, например искусственный металлокерамический тазобедренный или коленный сустав, который имплантируют в позицию удалённого сустава, имплантация силиконового протеза молочной железы для воссоздания объёма органа, пластика передней брюшной стенки после удаления опухоли передней брюшной стенки синтетическим апоневрозом из политетрафторэтилена, пролена и других материалов.

Ортопедический компонент реабилитации применяют в тех случаях, когда есть противопоказания к проведению реконструктивно-пластического лечения в связи с возрастом, сопутствующей патологией или прогнозом опухоли, а также в случаях, когда пластика дефекта представляется сложноразрешимой задачей. Ортопедический метод реабилитации онкологических больных имеет ряд методических особенностей: максимально раннее начало и двуэтапность в виде временного тренировочного и постоянного протезирования. Для изготовления протезов используют самые современные разработки синтетических материалов для наилучшей адаптации на стыке протез—ткань и для воссоздания отдельных функций протезируемых органов. Наибольшее распространение получили протезирование органов челюстно-лицевой зоны для восстановления функции жевания, глотания, звукообразования, протезирование молочной железы и конечностей^А.

Для каждой локализации опухоли характерны свои особенности лечения и течения опухолевого процесса, которые определяют особенности реабилитации. Для примера отметим некоторые из них.

Опухоли лица, головы, шеи

Лицо, голова, шея — важнейшие части тела, во многом определяющие облик человека. От этих органов зависит социальное восприятие человека обществом. Локализация опухолей в этой обла-

ти приводит к глубокой инвалидизации в связи с нарушением облика, функций голосообразования, жевания и т.д. В то же время жёсткая необходимость радикального комбинированного лечения опухолей II–III стадии нередко приводит к формированию внешних дефектов и нарушению функции органов головы и шеи. Типичная ошибка в реабилитации этих больных заключается в длительном периоде выжидания (2–3 года и более) для исключения рецидива, только после этого решается вопрос о восстановительном лечении в виде протезирования или пластической операции. За этот период происходит полная дезадаптация пациента, и возможность его возврата к активной жизни после столь длительного периода наблюдения близка к нулю. В то же время современные диагностические методы — эндоскопия, КТ и УЗИ — позволяют надёжно контролировать не только зону бывшей локализации, но и регионарные зоны. Следовательно, наблюдение за зоной операции посредством визуального осмотра через дефект тканей лица или шеи — глубокое заблуждение, наносящее вред медицинской и социальной реабилитации больных опухолями органов головы и шеи.

Приводим наблюдение.

Больной Н., 35 лет. Диагноз: рак верхней челюсти слева T4N0M0. Морфологическое строение опухоли — плоскоклеточный рак с склонностью к ороговению. Опухоль выходит за пределы верхнечелюстной пазухи с инфильтрацией мягких тканей лица, глазницы. В онкологическом диспансере по месту жительства проведён курс лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 40 Гр с 4.05. по 22.05.91, затем в МНИОИ им. П.А. Герцена 20.06.91 выполнена электрохирургическая резекция левой половины лица, верхней челюсти, глазницы. Сформирован обширный сквозной сочетанный дефект от надбровной дуги до верхней губы, спинки носа до височной кости. Далее пациент находился под диспансерным наблюдением в течение года, после вызова в МНИОИ им. П.А. Герцена 8.09.92 г. выполнена операция — отсроченная микрохирургическая пластика сквозного дефекта лица. По трафарету площади дефекта слизистой оболочки носоглотки и пазухи выкроена площадка кожи грудной стенки, из волокон широчайшей мышцы спины выкроен мышечный фрагмент трансплантата. Лоскут пересажен на дефект. Кровообращение восстановлено после соединения с левыми лицевыми сосудами. Ткань лоскута размещена и фиксирована по краям дефекта с моделированием контура лица. На завершающем этапе реконструкции в ткань лоскута имплантирован протез глаза.

Как видно из наблюдения, пациент длительное время пребывал в вынужденной изоляции от общества и семьи в связи с наличием обширного дефекта лица, и только после реконструктивно-пластической операции удалось провести полноценную медицинскую

реабилитацию, следствием которой явилась социальная адаптация пациента.

Рак лёгкого

За последние годы значительно изменился подход к оперативному лечению рака лёгкого. Увеличился удельный вес органосохраняющих операций, которые при ранних стадиях заболевания полностью оправданы. Кроме того, резекция лёгкого выгодна в функциональном отношении как в ближайшем, так и в отдалённом послеоперационном периоде. Это позволяет проводить социально-трудовую реабилитацию больных раком лёгкого с рациональным трудоустройством.

Опухоли пищеварительного тракта

Лечение опухолей пищеварительного тракта в абсолютном большинстве связано с хирургическим удалением или резекцией органов пищеварительной системы. Несмотря на преобладание в настоящее время различных вариантов органосохраняющих резекционных операций на желудке, поджелудочной железе, толстой и прямой кишке, операция неизбежно приводит к нарушению функции пищеварения. В связи с этим считают неверным выписку пациента из стационара после операции без дополнительных рекомендаций в надежде на естественное восстановление функций оперированных органов. Чрезвычайно важный этап реабилитации больных опухолями пищеварительного тракта — полноценная адаптационная терапия, в которую входят курсы заместительной энзимотерапии, если речь идёт об операциях на желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, гемостимулирующей терапии при операциях на толстой кишке. Также показана диетотерапия как элемент адаптации моторики различных отделов пищеварительного тракта и восстановления естественного переваривания, пристеночного всасывания и пассажа пищи. К этому добавляют общеукрепляющие физические упражнения, фитотерапию, водолечение и др. Целесообразно проведение подобных курсов через каждые 3 мес после операции в течение 1-го года после операции и 1 раз в полгода в последующие 2 года. Подобная тактика благоприятно сказывается и на показателях трудоспособности. Своевременно и правильно проведённая курсовая реабилитация больных раком желудка и толстой кишки после радикального лечения уже в течение 1 года после операции позволяет понизить II группу инвалидности до III группы у 30% больных, а 20% пациентов вообще отказаться от прохождения ВТЭК.

Рак молочной железы

Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы вплотную связана с улучшением качества жизни. Очевидно, что эффективность лечения рака молочной железы должна определяться не только количеством, но и качеством прожитых лет. Многие онкологи, занимающиеся проблемой лечения рака молочной железы, ошибочно обращали внимание только на показатель отдалённой выживаемости, однако мало кто обращал внимание на то важное обстоятельство, что у большинства больных процесс излечения от рака достигается путём выполнения калечащих операций и применения других агрессивных методов воздействия в виде интенсивного химиолучевого лечения. Между тем они приводят не только к чисто физической и моральной ущербности, но и к глубоким психологическим расстройствам, тормозящим процессы адаптации и ресоциализации. В связи с этим важнейшим компонентом лечения больных раком молочной железы являются органосохраняющие и функционально щадящие хирургические методы, которые достаточно радикальны и абластичны. В из задачу входит и ранняя реабилитация, т.е. сохранение грудных мышц и сосудисто-нервного аппарата верхнего плечевого пояса и по возможности реконструкция молочной железы при мастэктомии. Тем самым в реабилитацию на хирургическом этапе должно включаться улучшение качества жизни больного. В противовес сказанному в большинстве лечебных учреждений вопросы реабилитации онкологических больных сводятся к направлению пациентки в протезную мастерскую для приобретения наружного протеза и ограничению физических нагрузок на верхнюю конечность для профилактики лимфостаза. Несмотря на настойчивое желание пациенток и знание прогностических факторов течения болезни, онкологи отказывают в направлении к пластическим хирургам под предлогом сложности наблюдения за зоной постмастэктомического рубца после реконструкции молочной железы.

Приводим наблюдение.

Больная Ш., 36 лет. Диагноз: рак левой молочной железы T2N1M0, состояние после комплексного лечения в 1992 г. Морфологическое строение опухоли — железистый рак молочной железы. По поводу опухоли молочной железы проведена лучевая терапия на подмышечно-подключично-надключичные поля и выполнена мастэктомия по Холстеду с последующими 5 курсами адъювантной химиотерапии. При динамическом наблюдении в течение 3 лет прогрессирования болезни не выявлено. Несмотря на неоднократные просьбы больной, онколог отказывал в направлении к пласт-

тическому хирургу, вследствие чего она самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При осмотре отмечаются выраженный дефицит тканей на передней грудной стенке в области мастэктомии и избыточная подкожно-жировая ткань на передней брюшной стенке. 16.02.95 выполнена операция — отсроченная микрохирургическая маммопластика путём ауто-трансплантации кожно-мышечно-жирового лоскута из тканей передней брюшной стенки на переднюю грудную стенку. Путём моделирования тканей лоскута восстановлены объём, форма и ареола молочной железы. При осмотре через 6 мес после пластики отмечено практически полное повторение параметров здоровой молочной железы. Пациентка сообщила о преодолении многих болезненных комплексов, нормализации сексуальной жизни.

Как следует из наблюдения, у пациентки выполнена радикальная мастэктомия по Холстеду при ограниченной местной распространённости опухоли T2. Длительный срок после мастэктомии она находилась в состоянии психосоциального коллапса, и только реконструктивная операция изменила её отношение к жизни.

Другая проблема реабилитации больных раком молочной железы — профилактика и лечение постмастэктомического отёка руки. Ошибка врачей заключается в изначально неправильном понимании или незнании сущности развития процесса недостаточности лимфатической системы верхней конечности после мастэктомии. После выполнения хирургом-онкологом подмышечной, подлопаточной и подключичной лимфаденэктомии резко изменяются пути оттока лимфы из верхней конечности. Фактически единственным сохранившимся лимфатическим коллектором остаётся дельтовидно-трапецевидный. В связи этим в 1-е сутки после операции возникает ранний отёк конечности, так называемый лимфостаз. Как правило, у большинства больных адаптационные механизмы лимфооттока включаются в работу и первичный постмастэктомический отёк редуцируется. Однако у 10–12% пациенток предшествующая лучевая, химиотерапия и ряд других факторов препятствуют редукции отёка. Именно на этом этапе развития лимфатической недостаточности необходимо принятие адекватных лечебных мер. В то же время пациентка уже через 3–4 нед оказывается под наблюдением районного онколога, который по поводу отёка руки назначает консервативное лечение в виде мазей с реологическими препаратами и дренажирующий массаж. У единичных пациенток это приводит к успеху, у остальных отёк сохраняется, присоединяется рожистое воспаление кожи руки, в результате которого развивается дальнейший склероз лимфатической сети и далее — слоновость.

Опыт МНИОИ им П.А. Герцена и других клиник, где есть опыт микрохирургической коррекции лимфостаза, говорит о необходи-

мости и целесообразности уже в фазе первичного лимфатического отёка верхней конечности после неэффективной консервативной терапии в течение 3–4 нед выполнять микрохирургическое лимфo-венозное дренирование с лазеротерапией и лимфодренирующим массажем. Эта малотравматичная операция по созданию гетеротопических лимфoвенозных соустьев между подкожной лимфатической системой руки и венозной системой на уровне локтевой и подмышечной ямок и комплексная физиотерапия способствуют в 80% наблюдений редукции отёка, при этом в отдалённые сроки 5 лет и более у 50% пациенток отёк не рецидивирует. Однако лимфоотёк даже II–III степени с перерождением в состояние слоновости или фиброза не является основанием для отказа в помощи подобным больным. В зависимости от степени выраженности и развития болезни возможны различные варианты реконструктивных операций: липофиброэктомия с лимфoвенозным дренированием, пересадка трансплантата из большого сальника для восстановления лимфодренажной системы и др. Таким образом, только активная медицинская реабилитация больных раком молочной железы способствует восстановлению физического и социального статуса пациенток.

Опухоли опорно-двигательной системы

Заболеваемость опухолями опорно-двигательной системы среди всех злокачественных опухолей в совокупности всех форм не превышает 10%, однако в связи с наружной локализацией и важной функциональной значимостью опухоли опорно-двигательной системы часто инвалидизируют больных. Основная ошибка в реабилитации подобных больных — завышенные показания к калечащим ампутационным операциям в соответствии с требованиями онкологии 50–60-х годов XX века, до эры комбинированного лечения опухолей. Тем не менее этот подход реально остался в арсенале многих онкологических больниц и порождает большие проблемы с реабилитацией. Высокая технологичность современного протезирования делает протезы конечностей дорогостоящими и требует времени на их изготовление, в то же время большинству больных в послеоперационном периоде необходимо проведение дополнительного химиолучевого лечения. Учитывая современные возможности комбинированного лечения, появилась возможность в целом пересмотреть направление реабилитации больных опухолями опорно-двигательной системы. Основопологающий принцип — органосохранный подход к лечению и реабилитации опухолей опорно-двигательной системы. Он подразумевает мультидисциплинарный подход, обес-

печивающий конечный лечебный, функциональный и эстетический результат. Важную роль в лечении и реабилитации играют реконструктивная микрохирургия и ортопедия. Именно эти компоненты обеспечивают высокие показатели лечения, так как радикальное трёхмерное удаление опухоли с резекцией тканей, сосудов, нервов, костей и т.д. решает проблему локального лечения с одномоментным пластическим ортопедическим восстановлением резецированных структур и сохранением анатомической целостности и функции конечности.

Приводим наблюдение.

Больная Н., 26 лет. Диагноз: саркома мягких тканей правого предплечья T2N0M0. Морфологическое строение опухоли — эмбриональная рабдомиосаркома и нейрофибросаркома (опухоль тритона). После обращения в онкологический диспансер по месту жительства от предложенной ампутации конечности на уровне верхней трети плеча больная отказалась и самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При обращении опухоль локализуется на заднебоковой поверхности правого плеча в верхней трети с переходом на капсулу локтевого сустава и головку локтевой кости. На первом этапе лечения проведена предоперационная лучевая терапия, на втором (21.12.94) — операция — удаление опухоли мягких тканей с резекцией мягких тканей заднебоковой поверхности предплечья, капсулы локтевого сустава, локтевого нерва, проксимальной половины локтевой кости и эпиметафиза лучевой кости. Для восстановления конечности произведена микрохирургическая аутоотрансплантация кожно-мышечно-костного лоскута из волокон широчайшей мышцы спины и VIII ребра слева. Трансплантат пересежен на предплечье, сосуды лоскута соединены с локтевыми сосудами, двигательный нерв в составе лоскута соединён с центральным отрезком резецированного локтевого нерва. Фрагмент ребра фиксирован по оси с резецированным диафизом лучевой кости. Этот приём позволил избежать ещё большего укорочения лучевой кости. Дистальный диафиз локтевой кости соединён с лучевой по типу ортопедической вилки. Путём фиксации диафиза лучевой кости с заходом на 2 см за головку плечевой кости сформирован ложный сустав. Брюшко двуглавой мышцы сшито сухожильным швом с синтетическим протезом сухожилия, последний костным швом фиксирован к диафизу лучевой кости, тем самым воссоздана мышечная биомеханика сгибания. Мышечные волокна трансплантата использованы для сшивания проксимальных отделов мышц предплечья, соответствующих зоне иннервации локтевого нерва, с анатомическими образованиями зоны ложного сустава, что имитирует нормальную биомеханику резецированных мышц предплечья. Для стабилизации конечности на период заживления установлен аппарат внеочагового осте-

осинтеза. Далее проведено 5 курсов полихимиотерапии. Параллельно с использованием аппарата остеосинтеза начата разработка движений в ложном суставе и кисти. Конечность освобождена от металлоконструкции через 4 мес после операции. В процессе реабилитации, идущем совместно с лечением, достигнут объём движений сгибание-разгибание в ложном суставе до 130° в продольной оси. Пациентка, будучи художником, добилась восстановления функции конечности и приступила к работе по специальности.

Как следует из наблюдения, стандартный подход к лечению опухолей опорно-двигательной системы без привлечения современных методов реконструктивной хирургии обрекает больных на калечащие ампутационные операции. С другой стороны, важен комплексный подход к лечению и реабилитации, и попытка последовательного проведения реабилитации после завершения лечения приводит к увеличению продолжительности и снижению результативности функциональной реабилитации конечностей.

Недопустимой ошибкой считают лечение опухолей опорно-двигательной системы без адекватного хирургического пластического компонента. Так, данные МНИОИ им. П.А. Герцена говорят о том, что в период с 1992 по 1998 гг. по поводу опухолей опорно-двигательной системы было проведено лечение у 98 больных, при этом у 75% была местно-распространённая стадия или рецидив сарком. Из них только у 5 (5,1%) пациентов прибегли к ампутации конечности, остальным удалось провести органосохраняющее лечение. У более чем 70% больных удалось восстановить функцию конечностей. Важно, что применение методики микрохирургических ортопедических операций обеспечивало сроки реабилитации в течение 3–4 мес. Это в свою очередь позволило более чем 50% больных вернуться к труду по основной профессии. Следовательно, принцип мультидисциплинарного подхода в органосохраняющем лечении опухолей опорно-двигательной системы обеспечивает его успех в относительно короткие сроки и низкий уровень функциональной инвалидизации.

Социально-трудовой компонент реабилитации заключается в проведении комплекса упражнений лечебной физкультуры, адаптирующей и заместительной лекарственной терапии для восстановления функции оперированного органа, обучении или переквалификации для получения новой профессии. Этот компонент проводится совместно с ВТЭК и органами социальной защиты. Перечисленные компоненты применяются на последовательных этапах реабилитации^А.

1. Подготовительный (предлечебный) этап

На этом этапе основное внимание следует уделять психике больного. Под воздействием мощной стрессовой ситуации у пациента, направленного в онкологическую клинику, возникают острые психогенные реакции, среди которых преобладает депрессивный синдром. В беседах врач должен информировать больного об успехах лечения онкологических заболеваний, возможностях органосохраняющего подхода. По показаниям следует применять седативные препараты. Этот этап непосредственно связан со специальной медикаментозной и немедикаментозной подготовкой, направленной на лучшую переносимость операции и других лечебных мероприятий.

2. Лечебный (основной) этап

Он включает в себя операцию по удалению опухоли и сохранению или пластическому восстановлению анатомических основ функции оперированного органа. Это также может быть курс специальной лучевой терапии на опухоль с сохранением соседних тканей. Широкое внедрение в клиническую онкологию реконструктивно-пластической хирургии позволяет теперь в лечебном этапе выделить пластический эстетический этап, во время которого устраняют видимые и скрытые функционально-анатомические дефекты.

3. Ранний восстановительный (послеоперационный) этап

Важная задача этого этапа — проведение его в естественные биологические сроки до 2–3 нед без срывов. Целесообразно применять апробированные в онкологии методы улучшения регенерации: низкоэнергетические лазеры, КВЧ-установки. В конце этапа необходимо начинать специальную ЛФК, в том числе на тренажёрах.

4. Поздний восстановительный этап

Этот этап — непосредственное продолжение предыдущего. Продолжают ЛФК, терапию по регуляции функции оперированного органа, например набор ферментных препаратов пищеварительного тракта, временно заменяющих их недостаток в организме при резекции желудка, поджелудочной железы и т.д. Параллельно начинают проведение специальной противоопухолевой химио- и лучевой терапии. В связи этим реабилитационные мероприятия планируют с учётом лечебных, чтобы исключить их взаимное подавление. Этап занимает от 1 до 6 мес, он определяется индивиду-

альным планом лечения. За это время можно решать вопросы эстетической реабилитации, включая корригирующие операции, шлифовку рубцов и т.д.

5. Социальный этап

На этом этапе первостепенное значение приобретают психический статус онкологического больного, его социально-трудовая ориентация. Как показывает практика, на этом этапе жизни пациенты очень нуждаются в моральной и терапевтической поддержке для нормализации психического статуса и гомеостаза.

Так как процесс лечения и реабилитации онкологических больных занимает в среднем от 3 до 6 мес, очень важной становится функция врачебно-трудовой экспертизы, особенно на последних этапах лечения.

Основные задачи ВТЭК (совместно с онкологами) — установление степени утраты трудоспособности онкологического больного, причин и времени наступления инвалидности, определение для инвалидов условий и видов труда, а также мероприятия по восстановлению их трудоспособности (профессиональное обучение, переквалификация, восстановительное лечение, протезирование, обеспечение средствами передвижения). Организационно врачебно-трудовую экспертизу онкологических больных осуществляют путём проведения специальных комиссий на базе областного, городского онкологических диспансеров, а также в районной ВТЭК с участием специально назначенного врача-онколога-эксперта.

Врачебно-трудовая экспертиза онкологических больных имеет ряд существенных особенностей, связанных с характером течения заболевания и длительностью многокомпонентного лечения. Таким образом, основной фактор, играющий роль в экспертизе, — прогноз заболевания, устанавливаемый специалистом-онкологом. При проведении органосохраняющего лечения опухоли в начальных стадиях возможен пересмотр длительности листка нетрудоспособности в сторону её уменьшения.

Исследования, проведённые в МНИОИ им. П.А. Герцена проф. А.Х. Трахтенбергом (1995), показали диссонанс между формализованной оценкой ВТЭК и реальной трудоспособностью после органосохраняющих операций при лечении рака лёгкого. Подавляющее большинство больных в течение 1-го года были признаны инвалидами I и II группы, в то время как 25% больных при этом вообще отказались от прохождения ВТЭК, а 36% бывших пациентов возобновили свою трудовую деятельность. Таким образом, бронхопластические операции у 90% больных не приводят к тяжёлым

соматическим нарушениям, ведущим к снижению результатов социально-трудовой реабилитации, а у 25% не регистрируют признаков инвалидности. По истечении года после операции трудовую деятельность возобновляют 43,2% больных, что определяет существенный социальный и экономический эффект.

В остальных случаях специалисты ВТЭК руководствуются общими критериями инвалидности, адаптированными к онкологическим больным.

- I группу инвалидности устанавливают при выраженном нарушении функции организма с потерей трудоспособности, необходимости посторонней помощи, неблагоприятном прогнозе заболевания. Этим критериям соответствуют онкологические пациенты, которые в результате лечения утратили такие важные функции, как голосообразование, глотание и т.д. (например, трахео- и эзофагостома вследствие ларингэктомии, ампутация ведущей верхней конечности на уровне проксимального сегмента, орофарингостома и т.д.), больные с признаками прогрессирования опухоли после лечения, пациенты с впервые установленной IV стадией, причём в последнем случае возможно этапное освидетельствование со II группы на I без последующего переосвидетельствования.
- II группу инвалидности устанавливают при значительных функциональных нарушениях, которые, однако, не требуют посторонней помощи, приводят к длительной потере трудоспособности или когда доступны в ограниченном объёме специальные формы труда. Под эту группу попадает значительное число онкологических больных с III стадией заболевания, проходящих комплексное лечение рака лёгкого, гортани, желудка, пищевода, прямой кишки, опухолей нижних конечностей и т.д.
- III группу устанавливают лицам, которые по состоянию здоровья могут продолжать трудиться в полном объёме по своей основной профессии. К этой категории относят большую часть онкологических больных с начальными стадиями на этапе завершения лечения рака молочной железы, шейки матки, щитовидной железы и т.д.

В целях динамического наблюдения за течением патологического процесса и состоянием трудоспособности проводят периодические освидетельствования, как правило, 1 раз в год.

Итак, индивидуальный подход и всесторонняя оценка личности больного позволяют без ущерба для здоровья и согласно его желанию устанавливать уровни инвалидности и трудоспособности, что может улучшить показатели трудовой реабилитации и привести к значительному социально-экономическому эффекту.

Таким образом, реабилитация онкологических больных при функционально щадящем и комплексном лечении — многоэтапный процесс, восстановительный по сути и содержащий несколько важнейших компонентов — реконструктивно-пластический, ортопедический, социально-трудовой. На пути реабилитации онкологических больных важно соблюдать основные принципы:

- Сохранение необходимой радикальности проводимого лечения.
- Отказ от постулата об отсроченной, отдалённой реабилитации после проведённого лечения в пользу одномоментных реконструктивных операций.
- Преемственность и совместимость лечебного и реабилитационного процессов не в ущерб друг другу.

Процесс реабилитации должен носить непрерывный характер. Только так можно добиться успеха в восстановлении участия онкологического больного в активной жизни^А.

Литература

1. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных / Избранные лекции по клинической онкологии / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М. : 2000. — С. 238–254.
2. Bunting R., Lamont-Havers W., Schweon D., Kliman A. Pathologic fracture risk in rehabilitation of patients with bony metastases // Clin. Orthop. — 1985. — Vol. 192. — P. 222.
3. Burgess E.M., Romano R.L. Management of lower extremity amputees using immediate post surgical prostheses // Ibid. — 1968. — Vol. 57. — P. 137.
4. Degenshein G.A. Mobility of the arm following radical mastectomy // Surg. Gynecol. Obstet. — 1977. — Vol. 145. — P. 77.
5. Dodds T.A., Martin D.P., Stelow W.C., Deyo R.A. A validation of the functional independence measurement and its performance among rehabilitation inpatients // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1993. — Vol. 74. — P. 531.
6. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction of a primary neoplasm involving the innominate bone // J. Bone Joint Surg. — 1978. — Vol. 60. — P. 731.
7. Foldi E., Foldi M., Clodius L. The lymphadema chaos: a lancet // Ann. Plast. Surg. — 1989. — Vol. 22. — P. 505–515.
8. Frieden F.H., Gertler M., Tosberg W., Rusk H.A. Rehabilitation after hemicorporectomy // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1969. — Vol. 50. — P. 259.
9. Geschwind N. Aphasia, current concepts // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 284. — P. 654.
10. Gordon W.A., Freidenbergs I., Diller L. et al. The efficacy of psychosocial intervention with cancer patients // J. Consult. Clin. Psychol. — 1980. — Vol. 48. — P. 743.

11. *Gottschalk F., Mooney V., McClellan B., Carlton A.* Early fitting of the amputee with plastic temporary adjustable below knee prosthesis // *Contemp. Orthop.* — 1986. — Vol. 13. — P. 15.
12. *Grabois M.* Breast cancer: post-mastectomy lymphedema // *Phys. Med. Rehabil. State Art. Rev.* — 1994. — Vol. 8. — P. 267–177.
13. *Grenger C.V., Hamilton B.B., Shriver S.F.* Guide for the Use of the Uniform Data System for Medical Rehabilitation. — Buffalo : State University of New York at Buffalo, 1986.
14. *Harvey R.F., Jellinek H.M., Habeck R.V.* Cancer rehabilitation: an analysis of 36 program approaches // *JAMA.* — 1982. — Vol. 247. — P. 2127.
15. *Hinterbuchner C.* Rehabilitation of the disability in cancer // *N.Y. State J. Med.* — 1978. — P. 1066.
16. *Juarbe C., Shemen L., Eberle R. et al.* Primary tracheoesophageal puncture for voice restoration // *Am. J. Surg.* — 1986. — Vol. 152. — P. 464.
17. *Schag C.A., Ganz B.A., Heinrich R.L.* Cancer rehabilitation evaluation system-short form (CARES-SF). A cancer specific rehabilitation and quality of life instrument // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68. — P. 1406–1413.
18. *Villanueva R., Ajmani C.* The role of rehabilitation medicine in physical restoration of patients with head and neck cancer // *Cancer Bull.* — 1977. — Vol. 29. — P. 46.

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ОНКОЛОГИИ

Боль — созданный природой защитный механизм, позволяющий организму выжить при неблагоприятных условиях внешней среды. Группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1986 г.) утвердила следующее современное определение: «Боль — неприятное чувство или эмоциональное ощущение, связанное с действительным или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Считают, что боль, сохраняющаяся в течение 3 мес, можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС); она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей её причины [1, 2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В мире ежегодно выявляют 7 млн онкологических больных, 5 млн умирают от прогрессирования опухоли. В России ежегодно регистрируют более 450 тыс. больных злокачественными новообразованиями. Более 70% больных в терминальном периоде считают боль основным симптомом опухоли^с [1, 2].

ПРОФИЛАКТИКА

Основа организационной системы в онкологии — головные онкологические учреждения страны. С их методологической помощью организуются локальные центры паллиативной помощи онкологическим больным. Такие центры координируют стационарную, амбулаторную и патронажную помощь в районах. Минздравом РФ изданы приказы о кабинетах противоболевой терапии (№ 128 от 31.07.91), хосписах (№ 19 от 1.02.91), отделениях паллиативной помощи (№ 270 от 12.09.97). В стране организовано более 53 кабинетов противоболевой терапии, более 60 хосписов и отделений паллиативной помощи, около 5 самостоятельных патронажных служб. В 1995 г. организован фонд «Паллиативная медицина и реабилита-

ция больных». Он собирает съезды, издаёт тематический журнал, обеспечивает информационную поддержку лечебно-профилактических учреждений. Его деятельность воспитывает милосердное отношение к неизлечимым больным. Для подготовки врачей по этой специальности создан и активно функционирует курс паллиативной помощи при кафедре онкологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ММА им. И.М. Сеченова.

Паллиативная помощь направлена на создание комфортных условий существования неизлечимого больного генерализованной злокачественной опухолью. Лечение физических и психических страданий — поливалентная задача, требующая участия команды узких специалистов: онкологов, терапевтов, невропатологов, анестезиологов, психологов, а иногда и других специалистов. Врач общей практики может достаточно эффективно уменьшить боль у онкологического больного в среднем в 65% случаев, специализированная бригада — до 90% [2].

КЛАССИФИКАЦИЯ

У онкологических больных боль — не временное ощущение, биологической защитной роли не играет и сопровождается рядом сопутствующих нарушений в организме. Клиническая картина зависит от поражённого органа, распространённости опухолевого процесса, длительности существования болевого синдрома, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности. Патогенез таких состояний достаточно сложен, поэтому в онкологии принято говорить о хроническом болевом синдроме.

Причины возникновения ХБС разнообразны и зависят от многих факторов (табл. 1).

Количественно боль оценивают по шкале вербальных оценок (ШВО) в баллах:

- 0 — нет боли;
- 1 — слабая;
- 2 — умеренная или средняя;
- 3 — сильная;
- 4 — очень сильная или невыносимая [2].

Довольно удобно определять динамику болевого синдрома по цифровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Прямую длиной 10 см масштабируют по 1 см: 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль. Больной регулярно отмечает на шкале интенсивность боли на фоне лечения для оценки обезболивающего эффекта.

Таблица 1. Причины ХБС у онкологических больных (М.Л. Гершанович, М.Д. Пайкин, 1986)

Боли, вызванные самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов, органов пищеварительного тракта и др.)
Боли при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы)
Боли при паранеопластическом синдроме (артро-, нейро- и миопатии)
Боли при последствиях астенизации (пролежни, трофические язвы, запор)
Боли, обусловленные противоопухолевым лечением: При осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, анастомозитах, отёках) При осложнениях химиотерапии (стоматит, полинейропатия, генерализованная миалгия, асептический некроз, артралгии) При осложнениях лучевой терапии (поражение кожи, костей, фиброз, плексит, неврит, миелопатия и др.)

Физическую активность больного измеряют в баллах:

- 0 – нормальная активность (нет снижения активности);
- 1 – активность снижена; больной способен самостоятельно посещать врача;
- 2 – постельный режим менее 50% дневного времени;
- 3 – постельный режим более 50% дневного времени;
- 4 – полный постельный режим [2].

Для оценки общего состояния больного применяют шкалу Карнофски, где динамику степени активности измеряют в процентах (табл. 2).

ДИАГНОСТИКА

В оценке ХБС следует ориентироваться в первую очередь на самого больного, если он контактен и достаточно критичен к своему состоянию. Врач общей практики должен оценить: биологические особенности роста опухоли и связь их с болевым синдромом; функцию органов и систем, влияющие на активность больного и качество жизни; психосоциальные факторы; психические аспекты – уровень тревоги, настроение, культурный уровень, коммуникабельность; предшествующую анальгетическую терапию и её переносимость.

Таблица 2. Шкала Карнофски

А. Нормальная активность и работоспособность. Никакой специальной помощи не требуется.	100%. Нормальная активность, никаких жалоб, никаких признаков болезни. 90%. Нормальная активность, незначительные признаки и симптомы болезни. 80%. Нормальная активность, некоторые признаки и симптомы болезни.
В. Пациент неработоспособен, но может жить дома и обслуживать себя сам. Требуется некоторая помощь	70%. Пациент обслуживает себя, но не может осуществлять нормальную активность. 60%. Пациент обслуживает себя в большинстве случаев, иногда требуется помощь. 50%. Необходима значительная и часто медицинская помощь.
С. Пациент не может обслуживать себя. Требуется стационарная помощь. Болезнь может быстро прогрессировать.	40%. Инвалидность. Требуется специальная помощь и поддержка. 30%. Тяжёлая инвалидность. Госпитализация показана, хотя угрозы жизни нет. 20%. Госпитализация и активная поддерживающая терапия необходимы. 10%. Фатальные процессы быстро прогрессируют. 0%. Смерть.

Психологический компонент боли включает воспоминания (болезненные ситуации в прошлом, сожаления о содеянном, неудачи, чувство вины), положение в настоящем (изоляция, предательство, неверность, гнев) и мысли о будущем (страх, чувство безнадёжности). Основной причиной боли может быть обострение сопутствующего заболевания или последствия интенсивного лечения.

Анамнез и физикальное обследование

- Число и локализация очагов боли.
- Тяжесть болевых ощущений.
- Иррадиация.
- Временная модальность различных очагов боли.
- Характер боли.
- Усиливающие и благоприятные факторы.
- Уточнение этиологии: рост опухоли.
- Осложнения противоопухолевого лечения.
- Обострение сопутствующих заболеваний и переносимость их терапии.
- Методы лечения боли в анамнезе.
- Психологические расстройства и депрессия.

Классификация типов боли

- **Ноцицептивная** (физиологическая) боль, которая вызвана передачей болевого стимула от периферических нервов в центральную нервную систему.
- **Нейропатическая**, вызванная дисфункцией нервной системы на периферическом или центральном уровне.
- **Психогенная**, возникающая на индивидуально значимое эмоциональное воздействие (бред боли, тяжёлый стресс, истерика и т.п.) [3].

Степень выраженности болевого синдрома

- Слабо выражен (0–1 балл по ШВО).
- Умеренно выражен (1–2 балла по ШВО).
- Среднетяжёлый болевой синдром (2–3 балла по ШВО).
- Тяжёлый болевой синдром (3–4 балла по ШВО).

У онкологических больных при распространённых опухолевых процессах могут быть выявлено сразу несколько типов боли. В этих случаях следует ставить диагноз болевого синдрома смешанного типа или описывать отдельные компоненты болевого синдрома, например умеренно выраженный ХБС смешанного типа (соматического и висцерального генеза) с нейропатическим компонентом.

Ноцицептивную боль по источнику возникновения классифицируют как висцеральную или соматическую. Причины висцеральных болей — перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, обтурация или сдавление извне полых органов, канцероматоз серозных оболочек и т.п. Соматические боли возникают при поражении кожи, подкожной клетчатки, надкостницы, суставов, мышечном спазме и т.д.

В отличие от ноцицептивной боли, нейропатическая боль появляется в отсутствие болезненного стимула и вызвана дисфункцией или поражением центральных или периферических механизмов передачи нервного импульса. Нейропатическая боль возникает в результате прямого поражения нервных волокон периферической или центральной нервной системы и может являться результатом полного разрыва или частичной травмы нерва, сдавления или прорастания нервных волокон самой опухолью или оттеснением их увеличенными лимфатическими узлами, а также вследствие инфекционных, воспалительных или ишемических процессов.

ЛЕЧЕНИЕ

Методы терапии, принятые в паллиативной медицине: терапия ХБС и других патологических синдромов.

Лекарственная терапия

В основе программы ВОЗ лежит трёхступенчатая (последовательная) схема использования анальгетиков. Применение комплекса препаратов на одной ступени проводят до тех пор, пока не исчерпывается полностью их эффект. Затем переходят на следующую ступень и так вплоть до сильных наркотических анальгетиков с потенцированием. Для потенцирования анальгетического действия основных препаратов применяют адъювантные средства, позволяющие продлить эффект базового обезболивающего лекарственного средства (ЛС) и уменьшить его побочные свойства. В целом такая тактика позволяет достичь удовлетворительного обезболивания в 88% случаев^А [1–3].

Классификация анальгетиков

Неопиоидные анальгетики:

- нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам);
- парацетамол;
- метамизол натрия.

Опиоидные анальгетики слабого действия:

- ненаркотические анальгетики: трамадол, буторфанол, налбуфин;
- наркотические анальгетики: кодеин, тримеперидин, пропионил-фенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид.

Наркотические анальгетики сильного действия: бупренорфин, морфин, фентанил.

Комбинированные препараты на основе трамадола и парацетамола, кодеина и парацетамола.

Выбор ЛС для аналгезии

В России зарегистрирован и рекомендован к применению широкий перечень неопиоидных, опиоидных и комбинированных анальгетиков в различных неинвазивных формах, удобных для длительной терапии ХБС. Алгоритмы их использования подробно описаны в методических указаниях МЗ и СР РФ «Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических средств при острой и хронической боли», изданных в 2005 г. [4] Ниже приведена таблица из этих указаний с перечнем основных зарегистрированных в России анальгетиков (табл. 3, 4).

Таблица 3. Неопиоидные и комбинированные анальгетики (ненаркотические)

№	Международное и торговые названия [код АТС]	Изготовитель	Форма выпуска	Регистрационный номер
1	2	3	4	5
1. НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ				
1.1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ				
1	Ацетилсалициловая кислота [N02BA01] (аспирин, аспината таблетки и др.)		Таблетки 100, 325, 500 мг; таблетки шипучие	013664/01-2002, 29.01.02; 014880/01-2003, 30.06.03; 99/136/8, 19.04.99
2	Диклофенак [M01AB05], [M02AA15] (диклофенак, ортофен, диклонат, диклофен, дикловит, вольтарен и др.)		Таблетки 25, 50 мг; таблетки ретард 100 мг; суппозитории ректальные 50, 100 мг; раствор для инъекций (ампулы) 75 мг/3 мл; гель для наружного применения 1%	012929/02-2001, 21.05.01; 012495/01-2000, 14.12.00; 012929/01-2001, 21.05.01; 011889/03-2000, 25.04.00; 012013/01-2000, 13.06.00; 013235/03-2001, 01.10.01; 011648/03-2000, 21.01.00; 012441/02-2000, 24.11.00; 013092/01-2001, 21.06.01; 014852/01-2003, 25.03.03
3	Ибупрофен [M01AE01] (ибупрофен, ибупрофен-акос, ибупрофен		Таблетки 200 мг;	001300/01-2002, 13.04.02; 001924/01-2002, 27.11.02; 011585/01-1999, 16.12.99; 013690/01-2002, 05.02.02;

1	2	3	4	5
	Никомед; бонифен, бруфен ретард и др.)		таблетки ретард 800 мг	011126, 03.06.99
4	Кетопрофен [M01AE03] (кетонал, артрозилен, флексен, фастум)		Капсулы 50, 320 мг; таблетки форте 100 мг; таблетки ретард 150 мг; суппозитории 100, 160 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100, 160 мг/2 мл; лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг (с растворителем); спрей 15%; гель для наружного применения 2,5%, 5%; крем 5%	013942/05-2002, 14.05.02; 011313/01-2002, 08.01.02; 013942/06-2002, 14.05.02; 013942/03-2002, 14.05.02; 013942/02-2002, 14.05.02; 010596, 11.12.03; 013942/01-2002, 14.05.02; 010596, 11.12.03; 011313/04-2002, 08.01.02;
5	Кеторолак [M01AB15] (кеторол, кетанов)		Раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/1 мл; таблетки 10 мг	010596, 11.12.03; 011313/03-2002, 08.01.02; 012306/01-2000, 09.10.00; 013942/04-2002, 14.05.02 008660, 23.07.98 ^{ШР} ; 012170/-2-2000, 31.07.00; 012170/01-2000, 31.07.00; 014251/01-2002, 26.07.02;
6	Лорноксикам [M01AC05] (ксефокам)	Nusomed (Норвегия)	Таблетки 4, 8 мг; лиофилизированный порошок для инъекций с растворителем 8 мг	011189, 28.06.99; 014845/01-2003, 20.03.03

Хронический болевой синдром в онкологии

1	2	3	4	5
1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2				
7	Мелоксикам [M01AC06] (мовалис, мелокс)		Суппозитории 7,5, 15 мг; таблетки 7,5, 15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 15 мг/1,5 мл	011487/01-1999, 16.11.99; 012978/01-2001, 23.05.01; 013541/01-2001, 07.12.01; 014482/01-2002, 23.10.02
8	Нимесулид [M01AX17] (нимесил, найз, нимулид, нимегесик 100, нимика, апонил, ауроним)		Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь 100 мг – 2 г; таблетки 50, 100 мг; суспензия для приёма внутрь 50 мг/5 мл – 60 мл; гель 1% 20 г	011439/01-1999, 25.10.99; 014987/01-2003, 19.05.03; 012824/01-2001, 21.03.01; 012986/01-2001, 24.05.01; 011618/01-2000, 10.01.00; 011618/01-2000, 10.01.00; 014507/02-2002, 12.11.02; 012824/02-2001, 21.03.01
9	Целекоксиб [M01AH01] (целебрекс)	Searle, division of Monsanto pls. (Великобрита- ния)	Капсулы 100, 200 мг	011148, 17.06.99
1.3. Производные пиразолона				
10	Метамизол натрия [N02BB02] (анальгин)		Таблетки 500 мг; раствор для инъекций (ампулы) 25%, 50% 1 и 2 мл	001244/01-2002, 28.03.02; 001414/01-2002, 21.05.02; 001247/01-2002, 08.04.02; 001074/02-2002, 06.03.02

1	2	3	4	5
1.4. Производные параацетаминифенола				
11	Парацетамол [N02BE01] (парацетамол, парацетамол-акос, панадол, панадол-экстра)		Таблетки 500 мг; таблетки растворимые 500 мг; сироп 2,4% (120 мг/5мл)	014577/01-2002, 27.11.02; 008947, 27.05.99; 011291/01-1999, 04.08.99; 008929, 26.04.99; 014409/01-2002, 10.10.02; 001929/-1-2002, 28.11.02
2. ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА (НЕОПИОИДНЫЙ + ОПИОИДНЫЙ КОМПОНЕНТЫ)				
12	Трамадол + парацетамол [N02AX52] (залдиар)	Grünenthal GmbH (Германия)	Таблетки: парацетамол 325 мг, трамадол 37,5 мг	015588/01-2004, 14.04.04
13	Кодеин + парацетамол + кофеин [N02BE51] (солпадеин)	Glaxo Smith Cline (Великобритания)	Капсулы; таблетки; таблетки растворимые: парацетамол 500 мг, кодеина фосфат 8 мг, кофеин 30 мг	011396/01-1999, 17.09.99; 015458/01-2004, 12.01.04; 008930, 26.04.99

Таблица 4. Опиоидные анальгетики (ненаркотические и наркотические)

№ п/п	Международное и торговые названия [код АТС]	Изготовитель	Форма выпуска	Регистрационный номер
1	2	3	4	5
3.1. Опиоидные анальгетики				
3.1.1. Ненаркотические опиоидные анальгетики				
1	Буторфанол [N02AF01] (стадол, буторфанола тарtrat)		Раствор для инъекций (ампулы) 2 мг/1 мл	007388, 02.04.96 ППР; 001327; 01.2002
2	Налбуфин [N02AF02] (нубаин)	Du Pont Merck Pharma (США)	Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл – 1 и 10 мл	010568, 02.12.98 ППР
3	Трамадол [N02AX02] (трамал, трамадол ретард, трамадол-Акри, маброн, трамадол)		Капсулы 50 мг; капли для приёма внутрь 100 мг/1мл; раствор для инъекций (ампулы) 50 мг/1мл, 100 мг/1мл; суппозитории 100 мг; таблетки ретард 100, 150, 200 мг	012155/01-2000, 27.07.00; 011281/01-2002, 18.02.02; 014289/01-2002, 28.11.02; 012155/03-2000, 27.07.00; 014289/02-2002, 28.11.02; 012155/02-2000, 27.07.00; 011442/01-1999, 26.10.99; 014289/03-2002, 28.11.02; 012155/04-2000, 27.07.00; 014289/04-2002, 28.11.02; 001543/01-2002, 22.07.02; 011326/01-1999, 20.08.99; 014665/01-2002, 23.12.02

1	2	3	4	5
3.2. НАРКОТИЧЕСКИЕ ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ				
4	Бупренорфин [N02AE01] (бупранал, нопан, эднок, транстек)		Раствор для инъекций (ампулы) 0,3 мг/1 мл; таблетки сублингвальные 0,2 мг; ТТС 35, 52,5, 70 мкг/ч	014645/01-2003, 31.01.03; 013520/01-2001, 27.11.01; 015004/01-2003, 27.05.03
5	Кодеин [N02AA08] (кодеин, кодеина фосфат, дигидрокодеин континус)		Порошок (флаконы 5 мл) 300 мг; субстанция; таблетки ретард 60, 90, 120 мг	79/586/3; 64/228/115; 64/228/114; 011980/01-2000, 01.06.00
6	Морфина гидрохлорид [N02AA01]	Россия	Раствор для инъекций (ампулы) 1% – 1 мл; таблетки 10 мг	001645/01-2002, 71/273/46; 001645/02-2002
7	Морфина сульфат континус [N02AA01] (МСТ континус, М-эслон, скенан)		Таблетки 10, 30, 60, 100 мг; капсулы 30, 60, 120, 200 мг; капсулы с микрогранулами длительного высвобождения 10, 30, 60, 100 мг; суппозитории 30, 60, 100, 200 мг	011392/01-1999, 15.09.99; 011392/02-2000, 14.01.00; 011847/01-2000, 11.04.00; 012099/01-2000, 11.07.00; 011392/03-2000, 14.01.00
8	Морфин + кодеин + наркогин + папаверин + тебаин [N02AX] (омнопон)	Россия	Раствор для подкожных инъекций (ампулы) 1%, 2% – 1 мл	011780/01-2000, 71/509/17

1	2	3	4	5
9	Пропионилфенилэтоксиэтипиперидин [N02AD01] (просидол)	Россия	Таблетки буккальные 20 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1% 1 мл	000485/01-2001, 15.06.01; 001172/01-2002, 04.03.02; 93/115/4; 97/203/1; 93/115/5
10	Тримепередин [N01AH] (промедол)	Россия	Раствор для инъекций 1% (ампулы) – 1 мл, 2% (ампулы, шприц-тюбик) – 1 мл; таблетки 25 мг	000368/01-2001, 04.04.01; 71/609/56 ППР
11	Фентанил [N01AH01] (фентанил, дюрогезик)		Раствор для инъекций (ампулы) 0,005% – 1 и 2 мл; ТТС 25, 50, 75 и 100 мкг/ч	000266/-1-2001, 14.02.01; П-8-242№011257, 20.07.2004; 011257, 20.07.99
3.3. АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ				
12	Налоксон [V03AB15] (налуксон)	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. (Польша)	Раствор для инъекций (ампулы) 0,4мг/1 мл	011962/01-2000, 25.05.00

ППР – препарат находится в процессе перерегистрации; ТТС – трансдермальная терапевтическая система.

СЛАБАЯ БОЛЬ

На первом этапе обычно используют метамизол натрия, парацетамол, НПВП, комплексные препараты на их основе. При терапии острой боли (например, в послеоперационном периоде) НПВП несколько эффективнее. При кратковременном обезболивании следует учитывать, что ибупрофен в терапевтических дозах переносится больными по меньшей мере так же хорошо, как и парацетамол, и значительно лучше ацетилсалициловой кислоты^В. В зависимости от индивидуальных предпочтений и особенностей заболевания подбирают оптимальный режим приёма НПВП.

Если ЛС из группы НПВП недостаточно эффективно, не следует сразу переключаться на наркотические анальгетики. При необходимости назначения более сильнодействующего средства следует выбрать анальгетик следующей ступени по градации анальгетиков, предложенной ВОЗ.

- Парацетамол по 500–1000 мг 4 раза в сутки.
- Ибупрофен по 400–600 мг 4 раза в сутки.
- Кетопрофен по 50–100 мг 3 раза в сутки.
- Лорноксикам по 8–16 мг 2 раза в сутки (или другое НПВП).

Побочные действия НПВП

Частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительно ниже при применении ибупрофена по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Хотя парацетамол обладает малой токсичностью в рекомендованных дозах, однако передозировка может привести к токсическому повреждению печени и почек. НПВП может вызывать желудочные кровотечения, угнетение кроветворения (лейкопения, апластическая анемия). При длительном приёме возможно повышение артериального давления, а при значительном превышении рекомендованной дозы – нарушения функции ЖКТ, сердца и почек вплоть до летального исхода. Особенно осторожно следует назначать высокие дозы НПВП в пожилом возрасте. Не следует стремиться к обезболиванию беспредельным увеличением дозы. Риск тяжёлых осложнений существенно превосходит выигрыш в анальгезии^А.

У больных старше 60 лет (особенно злостных курильщиков), ранее лечившихся от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при длительном приёме внутрь больших доз НПВП на фоне стероидных гормонов или антикоагулянтов оправдано профилактическое назначение ранитидина или омепразола. Это резко снижает риск острых эрозий и язв ЖКТ^А.

ВТОРАЯ СТУПЕНЬ – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

Рекомендовано к ЛС первой ступени добавлять кодеин, дигидрокодеин или трамадол.

Комбинированное применение по такой схеме существенно повышает эффективность каждого ЛС в отдельности^В [6, 7].

Кодеин (кодеина фосфат в порошках и таблетках, дегидрокодеин ретард в таблетках) — опиоидный μ -агонист с умеренным анальгетическим потенциалом (130 мг кодеина эквивалентны 10 мг морфина), так как около 10% введённой дозы кодеина после деметилирования трансформируются в морфин. Именно данная фракция ответственна за обезболивающее действие кодеина, поскольку сам он обладает очень слабым аффинитетом к опиоидным рецепторам [8]. Кодеин активнее при энтеральном приёме, так как в незначительной степени подвержен метаболизму при первом прохождении через печень. Этот препарат обычно назначают в комбинации с НПВП или ацетаминофеном в дозе 30–130 мг 3–4 раза в сутки [2].

Основное побочное действие — запор, который в некоторых случаях заставляет отказаться от подобранной терапии кодеином [9], возможны также тошнота и рвота. При длительном приёме возможно развитие физической и психической зависимости. Кодеин по соотношению эффективности анальгезии и переносимости уступает трамадолу. Кодеина фосфат (таблетки, порошок) вводят каждые 4 ч в дозе 10–30 мг (максимальная суточная доза 100 мг). Ретардная форма кодеина — дегидрокодеин (ДГК) — имеет продолжительность действия до 12 ч. Обычная разовая доза ДГК 60 мг, максимальная суточная 300 мг.

Кодеин менее доступен ввиду принадлежности к наркотическим анальгетикам (список А) [10].

Трамадол — синтетический опиоидный анальгетик с двойным механизмом анальгетического действия: он является слабым агонистом опиоидных μ -рецепторов и одновременно ингибирует обратный захват норадренина и серотонина на уровне нейронов спинного мозга. [11–13]. Трамадол в терапевтических дозах не вызывает депрессию дыхательного центра, кровообращения, меньше влияет на моторику ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей, чем истинные агонисты μ -рецепторов. Трамадол — опиоид, его молекула может устанавливать связь с опиоидными μ -рецепторами, но со средней степенью сродства к ним. Поэтому анальгетический потенциал трамадола выражен умеренно — от 1/5 до 1/10 потенциала морфина [1], что ограничивает его применение только для умеренной степени ХБС. Основные побочные эффекты трамадола — тош-

нота, рвота, седация, головокружение. Однако следует помнить, что это ЛС даже в обычных дозах может вызвать судороги или психические нарушения. Трамадол следует назначать в разовой дозе 50–100 мг 3–4 раза в сутки (длительность действия дозы 4–6 ч), в таблетках ретард 100, 150, 200 мг – 2 раза в сутки. Суточная доза не должна превышать 400 мг.

Более выраженный обезболивающий эффект вызывает комбинация трамадола с неопиоидными анальгетиками^В [6, 7].

Трамадол 37,5/парацетамол 325 (залдиар). Обоснованность и рациональность комбинации этих двух препаратов в быстром начале анальгезии (через 20–30 мин) благодаря иницирующему действию парацетамола при дальнейшей поддержке и усилении трамаделом, эффект которого значительно мощнее и продолжительнее (4–6 ч). Целесообразность этого сочетания основана также на высокой биодоступности обоих препаратов и минимальном количестве побочных эффектов, вызываемых ими при применении в терапевтических дозах [14–16].

Трамадол 37,5/парацетамол 325 назначают по 1–2 таблетки не более 8 таблеток в сутки, у пожилых пациентов интервал между приёмами составляет не менее 6 ч. Противопоказания к приёму те же, что у трамадола и парацетамола [17, 18].

В России для лечения болевых синдромов умеренной и средней тяжести применяют отечественные наркотические анальгетики тримеперидин (промедол) и пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид (просидол). Эти препараты – типичные представители μ -опиоидных агонистов, для которых наряду с хорошими анальгетическими качествами свойственны все побочные эффекты, характерные для опиатов: депрессия дыхания, сонливость, тошнота, рвота, головокружение, запор, атония мочевого пузыря. Препараты относятся к наркотическим ЛС, подлежат специальному учёту, хранению, как все препараты списка А [10].

Тримеперидин (промедол) – синтетический опиоид пиперидинового ряда с выраженным анальгетическим эффектом (0,4–0,5 по отношению к морфину) и умеренным спазмолитическим действием. Хорошо всасывается как при приёме внутрь, так и при парентеральном введении. Выпускают в растворе для инъекций в ампулах (10 и 20 мг в 1 мл) и в таблетках для приёма внутрь (25 мг). Действует непродолжительно – 3–4 ч. Побочные эффекты промедола менее выражены, чем у морфина. Применяют для послеоперационного обезболивания после хирургических операций, при травмах, печёночной и почечной коликах, других видах сильной острой боли. Обычная разовая доза 10–20 мг, максимальная 30 мг. Выс-

шая суточная доза под кожу 160 мг, внутрь 200 мг. Не показан для длительной терапии хронической боли ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов [19, 20].

Пропионилфенилэтоксипиридина гидрохлорид (просидол) — синтетический оригинальный отечественный анальгетик, близкий к тримеперидину по химической структуре и анальгетическому эффекту. Особенность этого опиоида — наличие, кроме инъекционной, защёчной таблетированной формы. Выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах (10 мг в 1 мл) и защёчных таблеток 20 мг. Характеризуется быстро наступающим (в течение 15–30 мин) действием при любых способах введения. Продолжительность анальгезии 3–4 ч. Разовая доза 20–60 мг, суточная до 240 мг. Для лечения хронической боли у онкологических больных назначают в защёчных таблетках. Побочные эффекты, свойственные опиоидным анальгетикам, у просидола менее выражены, чем у морфина, и несколько меньше, чем у промедола [1, 4].

В случаях, когда разовая доза кодеина 130 мг либо суточная доза трамадола 400 мг в сочетании с адьювантными средствами не приносят облегчения, ВОЗ рекомендует переходить на препараты третьей ступени — морфин, бупренорфин, фентанил [2].

ТРЕТЬЯ СТУПЕНЬ – СИЛЬНАЯ И НЕСТЕРПИМАЯ БОЛЬ

Первая линия в этой группе больных — морфин в сочетании с неопиоидами первой ступени. В качестве альтернативы назначают бупренорфин, фентанил в сочетании с неопиоидами первой ступени. Для длительной терапии боли следует назначать неинвазивные формы опиатов — таблетки ретард, ТТС, сублингвальные таблетки.

Морфин для приёма внутрь — препарат выбора. Его хорошо переносят больные при длительном применении. Эффективность легко регулируется изменением дозы, которую при необходимости можно повышать по 10 или 30 мг, применяя таблетки продлённого действия. Морфина сульфат (МСТ континус) в России зарегистрирован для применения в дозах 10, 30, 60, 100 мг, приём которых назначают 2 раза в сутки (утром и перед сном). Первая доза морфина сульфата должна составлять 30 мг 2 раза в сутки, в случае, если масса тела пациента менее 50 кг, дозу следует уменьшить до 20 мг (2 таблетки по 10 мг) 2 раза в сутки. Дозу препарата нужно постепенно увеличивать до достижения адекватного анальгетического эффекта. При длительном приёме дозы морфина сульфата могут значительно повышаться и достигать 1000 мг в сутки. Безопасность

в применении высоких доз морфина обеспечена постепенным, искусственно замедленным высвобождением препарата (в течение 12 ч) из оригинальной лекарственной формы — таблеток ретард, в которых морфин размещён на матрице гидроксипропиловой целлюлозы и поступает из этого депо с постоянной скоростью вне зависимости от приёма пищи и уровня кислотности желудочного и кишечного содержимого. При этом исключаются пиковые токсические концентрации морфина в крови, являющиеся причиной развития опасных побочных эффектов морфина. Таблетку морфина ретард нельзя делить, назначенная врачом доза должна быть принята в виде одной или нескольких целых таблеток [18, 20, 21].

Следует учитывать, что доза морфина для приёма внутрь в 3–5 раз выше, чем для парентерального введения. При назначении морфина после терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их анальгетических потенциалов. Так, эквивалентная бупренорфину доза морфина должна быть примерно в 30 раз выше, т.е. при суточной дозе бупренорфина 2,4–3 мг ориентировочная доза МСТ составит 75–90 мг в сутки (в 2 приёма утром и перед сном). Морфин можно назначать и после анальгетиков второй ступени (например, при отсутствии или непереносимости бупренорфина). При неэффективности дозы дегидрокодеина 300 мг/сут или трамадола 400 мг/сут суточная доза МСТ будет составлять не менее 40–60 мг [18, 20].

Бупренорфин — сильнодействующий опиоид, частичный агонист опиоидных μ -рецепторов и антагонист каппа-рецепторов. Бупренорфин выпускается в виде ампул по 0,3 мг в 1 мл, сублингвальных таблеток по 0,2 мг, ТТС транстек (см. табл. 3). Преимущество препарата перед морфином в его менее выраженном наркогенном потенциале и более продолжительном анальгетическом эффекте (до 6–8 ч после сублингвального или внутримышечного введения и 72 ч при применении в виде ТТС). Около 96% препарата связывается с белками, метаболизируется в печени, выделяется через кишечник и почки. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Несмотря на описанные преимущества бупренорфина, это ЛС, как и другие опиоиды, должно применяться с особой осторожностью при алкогольной интоксикации, судорогах, травме головы, повышенном внутричерепном давлении, дыхательной недостаточности, печёночной и/или почечной недостаточности, микседеме, надпочечниковой недостаточности, угнетении центральной нервной системы, гиперплазии предстательной железы, стриктуре уретры [1, 2, 4, 5].

Разовая доза составляет 0,2–0,6 мг, суточная не должна превышать 3,2 мг. Периодичность приёма 3–4 раза в сутки. Побочные

эффекты бупренорфина аналогичны таковым сильных опиоидных анальгетиков и проявляются примерно у половины пациентов. Недостатки бупренорфина — «потолковый эффект» анальгезии, которая перестаёт нарастать при дозе 3–4 мг/сут, а также несовместимость одновременного назначения с другими опиоидами — морфином, промедолом, просидолом [18, 19].

В ТТС транстек бупренорфин входит в состав липкого слоя в виде матрицы с высвобождением препарата в дозах 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Постоянный и стабильный приток активного вещества в организм обеспечивается адгезивной полимерной матричной системой. После аппликации транстека на кожу концентрация бупренорфина в плазме крови постепенно повышается и через 12–24 часа достигает эффективного уровня. В течение этого периода следует продолжать предшествующую терапию НПВП либо бупренорфином сублингвально или парентерально. После удаления ТТС концентрация анальгетика в плазме снижается с периодом полувыведения 30 ч. При подборе начальной дозы пациентам, которые принимали неопиоидные анальгетики, назначают ТТС транстек в минимальной дозе 35 мкг/ч [22, 23].

Длительность аппликации 72 ч. Максимальная доза ТТС транстек 2 пластыря по 70 мкг/ч.

Неэффективность обезболивания или побочные эффекты вышеперечисленных опиоидных ЛС (морфина, бупренорфина) могут лимитировать их назначение в необходимой анальгетической дозе. В этих случаях либо при невозможности применения пероральных или сублингвальных форм, либо при отсутствии морфина сульфата и бупренорфина переходят на альтернативный наркотический анальгетик — фентанил трансдермальный (дюрогезик) [22–24].

ТТС фентанила представлена в виде герметичного контейнера-пластыря для аппликации на кожу пациента. ТТС выпускают 4 видов: 25, 50, 75, 100 мкг/ч в зависимости от площади системы. Внутри пластыря находится специальный контейнер, в котором в виде геля содержится анальгетическая субстанция — фентанил. Особая конструкция пластыря обеспечивает постоянное дозированное проникновение фентанила сначала в подкожно-жировой слой, где создаётся так называемое депо препарата, а затем в кровяное русло. Время действия ТТС 72 ч. Преимущества ТТС фентанила перед другими сильными опиоидами — неинвазивность и длительность действия [24, 25].

ТТС фентанила противопоказана при гиперчувствительности к фентанилу или к адгезивным веществам, входящим в состав системы. У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями

лёгких, брадиаритмиями, заболеваниями печени и почек, опухолью мозга, лихорадкой, так же как и у больных пожилого возраста, доза ЛС должна быть снижена по сравнению с расчётной (см. табл. 4). Необходимо избегать прямого воздействия на место аппликации ТТС фентанила внешних источников тепла (грелка, яркое солнце, электроодеяло, нагревательная лампа и т.п.).

У пациентов, ранее не принимавших опиоиды, в качестве начальной используют ТТС с наименьшей дозой фентанила – 25 мкг/ч. При необходимости усиления противоболевого эффекта можно воспользоваться более чем одним пластырем одновременно, добавив второй пластырь в дозе 25 мкг/ч.

Впервые наклеенный пластырь начинает действовать только через 12–16 ч. Это связано с тем, что содержащаяся в пластыре анальгетическая субстанция сначала должна проникнуть и накопиться в подкожно-жировом слое и лишь после этого сможет поступить в кровь и снять боль. Это касается только впервые наклеенного пластыря. Второй и последующий пластыри начнут действовать сразу после наклеивания. До достижения эффективной анальгетической дозы следует продолжать предшествующую терапию ранее назначенным опиоидом. В качестве препаратов дотации могут быть использованы ЛС группы агонистов μ -опиоидных рецепторов [26, 27].

При необходимости прекращения применения ТТС замена данного препарата другими опиоидами должна проходить постепенно, начиная с низких доз. Такой режим замены препаратов необходим из-за постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС, при этом 50% снижение концентрации фентанила в сыворотке занимает 17 ч. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной, для того чтобы предотвратить развитие синдрома отмены.

После удаления использованные пластыри ТТС как дюроегезика, так и транстека необходимо вернуть врачу для уничтожения в установленном порядке [10].

Побочные эффекты опиоидных анальгетиков

При индивидуальном подборе дозы сильного опиоида могут возникнуть осложнения, которые расценивают как передозировку. В действительности это побочное действие препарата в дозах, иногда далёких от предельных. Чаще всего речь идёт о ступоре (седации). В таких случаях в первую очередь следует отменить все дополнительные седативные средства. Этого осложнения можно избежать при смене ЛС того же типа. Запор довольно эффективно устраняют назначением известных смягчающих стул препаратов^В [18, 20, 22].

Тошнота и рвота возникают при первом назначении у 30–60% онкологических больных. Этот показатель в течение недели снижается. Тем не менее для профилактики тошноты у чувствительных лиц в первые дни оправдано применение антиэметиков (антагонисты дофамина или галоперидол в низких дозах). После стабилизации состояния больного эти препараты можно отменить. Несколько реже возникает неприятная сухость во рту. Кроме тщательных гигиенических мероприятий по уходу за полостью рта, больным следует рекомендовать делать регулярные глотки холодной воды. Лучше отменить холинергические ЛС [18, 21, 23].

Значительно реже в качестве побочного действия встречаются гипотензию, угнетение дыхания, спутанность сознания, парез желудка, задержку мочи и зуд. Токсичность опиоидов в редких случаях может проявиться нарушениями функции почек. Вообще у больных с выраженным болевым синдромом, принимающих наркотики, следует следить за описанными проявлениями токсичности. При подозрении на подобные осложнения необходимо сразу обратиться к специалисту по паллиативной помощи^С. Что касается наркотической зависимости онкологических больных, то опасения врачей и обслуживающего персонала, как правило, не оправданы. Ограничивать опиоиды из страха сделать неизлечимого больного наркоманом нельзя. Стоит рассеять опасения и самого больного. Однако резкая отмена ЛС может иногда вызвать синдром отмены. Это следует учитывать при переменах схем лечения^В [8, 22].

Угнетение дыхания обычно не является проблемой, так как дыхательный центр стимулируется болевым синдромом, к тому же толерантность дыхательного центра к сильнодействующим опиоидам развивается довольно быстро^А [8].

При длительной терапии дозу морфина приходится постепенно увеличивать в связи с развивающейся толерантностью к наркотикам, а также с усилением ХБС по мере прогрессирования онкологического процесса. Толерантность проявляется обычно на 3-й неделе терапии укорочением периодов анальгезии или снижением её эффективности. В этих случаях при удовлетворительной переносимости препарата его разовую дозу повышают на 10–30 мг/сут [2, 4].

Следует учитывать, что усиление боли далеко не всегда указывает на развитие толерантности или прогрессирование заболевания. При значительном и резком усилении боли (острый болевой синдром) необходимо обследовать больного для выяснения её причины (например, желудочно-кишечная непроходимость, патологические переломы костей).

Иногда при применении ТТС фентанила отмечают кожные реакции, такие, как высыпания, эритема и зуд. Эти реакции обычно купируются самостоятельно в течение 24 ч после удаления ТТС [22].

У некоторых пациентов при переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к фентанилу или морфину возможны симптомы, характерные для отмены опиоидов (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб).

Длительная подкожная инфузия

Если больной не может принимать ЛС внутрь (парез ЖКТ, неукротимая рвота), морфин можно назначить в виде подкожной инфузии.

Возможно назначение галоперидола, лоразепама и левомепромазина в сочетании с опиоидами.

Суточная доза каждого ЛС аналогична таковой при внутримышечном введении. Для инфузии следует использовать «бабочку» или небольшую венозную канюлю (0,6–0,8 мм). Более дорогие аппараты для длительной инфузии дают возможность больному вводить самостоятельно дополнительные дозы ЛС. Место инъекций следует менять еженедельно [22].

Дополнительные методы

Введение опиоидов в желудочки головного мозга по меньшей мере равноэффективно их эпидуральному введению при онкологической неукротимой боли^С.

Клинически значимое периферическое анальгетическое действие опиоидов при острой боли не подтверждено^В.

Блокада солнечного сплетения эффективна при болевом синдроме, возникающем при раке органов брюшной полости^В.

НЕЙРОПАТИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Нейропатический болевой синдром (НБС) наблюдают у 15–30% онкологических больных. Нейропатической принято называть боль, возникающую при дисфункции нервной системы. Она не оказывает защитного действия, как ноцицептивная боль, и является болезненным патологическим состоянием. НБС у онкологических больных формируется в результате повреждений нервной системы на разных уровнях (периферическом или центральном), которые возникают при осложнениях противоопухолевого лечения (оперативного, химио- или лучевого), генерализации опухолевого процесса, паранеопластических синдромах [28–30].

Причины возникновения нейропатической боли у онкологических больных

- Повреждение периферических нервов в результате компрессии (при метастатическом поражении костей позвоночника, таза, конечностей, рёбер), когда происходит сдавление или прорастание опухолью нервных структур, а также при патологических переломах.
- Сдавление нервных волокон в результате тяжёлых форм лимфогенозной недостаточности, как вызванной опухолевой инфильтрацией или окклюзией венозных и/или лимфатических коллекторов, метастатическим поражением лимфатических узлов, так и возникшей после хирургического лечения (расширенные лимфаденэктомии).
- НБС развивается в результате длительно существующей без адекватной терапии ноцицептивной боли как проявление вторичной гипералгезии. Причиной могут быть висцеральные или соматические боли, когда больные отказываются от приёма анальгетиков первой и второй ступени до тех пор, пока боль становится невыносимой, либо в случаях, когда им недоступны сильнодействующие препараты. К этим болевым синдромам следует отнести длительно существующие опухолевые язвы и лучевые повреждения слизистых оболочек (ректит, цистит, стоматит), длительно незаживающие язвенные осложнения после проведения химиотерапии (стоматит, гингивит и др.).
- Опухолевое или метастатическое повреждение спинного и головного мозга, а также коры больших полушарий (таламическая боль).
- Токсические полинейропатии наиболее часто возникают при проведении химиотерапии препаратами платины и таксанами. Эти осложнения появляются, как правило, после 2–4-го курса (таксаниндуцированные и платинаиндуцированные полинейропатии). При этом происходит нарушение трофики нервов за счёт поражения *vasa nervorum*.
- Лучевые повреждения нервных волокон происходят в результате нарушения их миелиновых оболочек (лучевая миелопатия). Несмотря на селективность современной лучевой терапии, зачастую опухоль находится в непосредственной близости от крупных нервных сплетений или их ветвей, поэтому невозможно избежать их попадания в зону облучения.
- Обширная хирургическая травма тканей, в том числе и нервных волокон, при проведении лимфодиссекции, удалении опухолей, врастающих в мышечные массивы, кости и нервные сплетения.

Проявлениями нейропатии после хирургического лечения следует считать постмастэктомический и постторакалотомический синдромы, когда длительное время спустя после операции у больных выявляются расстройства чувствительной сферы (жгучие, ссаднящие боли вдоль операционного рубца). Ампутации конечностей при опухолях опорно-двигательного аппарата в 60% сопровождаются фантомными болями, которые являются типичным примером нейропатии.

- Орофациальные болевые синдромы в силу особенностей иннервации головы и шеи часто сопровождаются неврологической симптоматикой, отличаются особой остротой и плохо поддаются терапии обычными анальгетиками.

Клиническая картина и диагностика НБС у онкологических больных

Нейропатическая боль имеет многообразную клиническую симптоматику. Наряду с возможными двигательными дисфункциями она сопровождается специфическими сенсорными расстройствами и обычно проявляется в виде разного рода гиперпатий (повышенная реакция на болевые или неболевые раздражители), которые могут провоцироваться температурными, механическими, эмоциональными и другими факторами [31, 32].

Проявления гиперпатий:

- гипералгезия — повышенная чувствительность к болевым раздражителям;
- гиперестезия — повышенная чувствительность к неболевым раздражителям;
- парестезия — необычные сенсорные ощущения типа покалывания, шекотания, онемения;
- дизестезия — неприятные сенсорные ощущения, возникающие спонтанно или в ответ на какие-либо стимулы;
- аллодиния — извращенная сенсорная реакция в виде болевого ощущения в ответ на неболевые стимулы (тактильные, температурные).

Примером аллодинии могут служить фантомный, постторакалотомический и постмастэктомический синдромы, когда спустя даже длительное время после оперативного вмешательства у некоторых больных отмечаются резкая болезненность и невыносимое жжение в области послеоперационной раны, которые могут возникать даже от лёгкого касания кожи носимой одеждой, при этом более сильное надавливание в этой зоне не вызывает подобной болевой реакции.

Наряду с симптомами повышения сенсорной чувствительности у пациентов может возникать гипестезия, т.е. снижение поверхностной болевой чувствительности. Все эти симптомы указывают на резкую дисфункцию сенсорной нервной системы при НБС. По характеру и степени выраженности они индивидуальны у каждого онкологического пациента. Наличие хотя бы одного из указанных сенсорных расстройств свидетельствует о присоединении нейропатического компонента ХБС и необходимости как можно более раннего начала специальной антинейропатической терапии [32–34].

Боли при НБС могут возникать спонтанно, без какой-либо видимой причины, при этом они имеют простреливающий, «как удар электротоком», или жгучий характер, могут усиливаться при психоэмоциональных переживаниях и под влиянием индифферентных раздражителей. Такими бывают постампутационные фантомные боли, после хирургического пересечения нервных стволов, если не проводились мероприятия по профилактике фантомного болевого синдрома [34].

Клиническая картина нейропатической боли отличается от ноцицептивной характером и интенсивностью (табл. 5). Она чаще носит жгучий, колющий, простреливающий характер и сопровождается вышеперечисленными сенсорными расстройствами.

Указанные сенсорные расстройства значительно утяжеляют течение болевого синдрома, нарушают сон и психическое состояние

Таблица 5. Сравнение ноцицептивной и нейропатической боли

Ноцицептивная боль	Нейропатическая боль
Имеется болевой стимул	Болевой стимул часто отсутствует
Возникает при раздражении болевых рецепторов	Возникает вследствие повреждения нервной системы
Пути проведения болевого сигнала интактны	Пути проведения болевого сигнала изменены
Реагирует на традиционные анальгетики	Часто плохо реагирует на традиционные анальгетики
По характеру боли обычно: • ноющие • постоянные	По характеру боли обычно: • жгучие • стреляющие • режущие • приступообразные
Сенсорные расстройства отсутствуют	Имеются сенсорные расстройства и/или гиперестезия, гипер-(гипо)алгезия

пациента, приводят к развитию депрессии, частота которой при НБС достигает 80% по сравнению с 10–12% при обычном ноцицептивном ХБС. Депрессия в свою очередь способствует усилению болевого синдрома и затрудняет его терапию, поэтому лечение НБС должно быть начато как можно раньше [35].

Лечение нейропатической боли

Основные методы лечения НБС у онкологических больных:

- Фармакотерапия.
 - Нелекарственные методы воздействия, например чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), иглорефлексотерапия.
 - Блокада местными анестетиками.
 - Деструктивное воздействие на зону вхождения корешков спинного мозга, в том числе высокочастотный нейролизис [31, 33].
- У онкологических больных ЧЭНС, иглорефлексотерапия и другие методы могут с успехом применяться на ранних этапах для усиления действия базовых анальгетиков. Эти меры имеют, как правило, временный эффект и достаточно быстро утрачивают свои анальгетические свойства. У подавляющего числа онкологических больных предпочтительнее проводить обезболивание с помощью ЛС и только в случае его безрезультатности следует подключать инвазивные методики. Проводниковые блокады могут применяться для снятия прорывов острой боли, но длительное многократное их повторение опасно из-за возможной травмы периферических нервов.

Фармакотерапию НБС следует проводить с учётом патогенеза этого вида боли, поэтому ЛС, применяемые для купирования ноцицептивной боли, не являются основными. Специальные средства терапии этого вида боли – антиконвульсанты, антидепрессанты, антагонисты NMDA-рецепторов, ГАМК-ергические препараты, местные анестетики и при необходимости опиаты [35].

Антидепрессанты, особенно трициклические, широко используют для лечения нейропатической боли. Их механизм действия при купировании боли полностью не изучен, но полагают, что они могут давать обезболивающий эффект посредством центральной блокады обратного захвата моноаминов, периферической блокады кальциевых каналов и адренорецепторов. Следует помнить, что amitriptyline подвергается биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов, а его побочные эффекты связаны с блокадой м-холинорецепторов: сухость во рту, замедление мочеиспускания и кишечной перистальтики, усиленное потоотделение. Эти симптомы характерны для онкологических больных при опухоле-

вой интоксикации, лечении опиоидами и усугубляются при дополнительном назначении амитриптилина. Необходимо отметить, что это ЛС кардиотоксично, противопоказано при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, пилоростенозе и др. В связи с этим применение амитриптилина у онкологических пациентов, как правило, ограничивается дозой 10–50 мг/сут [4, 36].

Из современных антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина – перспективен дулоксетин (симбалта). Эффективность его использования для терапии нейропатической боли у пациентов с диабетической полинейропатией подтверждена серией рандомизированных двойных слепых исследований. Дулоксетин лишён тяжёлых побочных эффектов, свойственных трициклическим антидепрессантам, поскольку не имеет значимого сродства к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. Дулоксетин обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при НБС. Препарат зарегистрирован в нашей стране в капсулах по 60 мг (14 и 28 капсул в упаковке), назначается по 60 мг 1 раз в сутки, иногда дозу удваивают. Из возможных побочных эффектов наиболее часты головокружение ($\geq 10\%$) и тошнота (от ≥ 1 до $< 10\%$). Исследования эффективности дулоксетина у онкологических больных активно продолжаются [37].

Антиконвульсанты. Для лечения нейропатической боли используют некоторые противосудорожные препараты: карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия и др. Они подавляют спонтанные эктопические разряды из регенерирующих аксонов, но их применение даже в больших дозах редко даёт желаемый результат. Боль уменьшается незначительно, а побочные эффекты (тромбоцитопения, лейкопения, кардиотоксичность) достаточно выражены и иногда вынуждают отказаться от использования этих препаратов [38, 39].

Все перечисленные препараты применяют при лечении нейропатической боли в обычных терапевтических дозах в сочетании с опиоидными и неопиоидными анальгетиками.

В настоящее время в клинической практике используются новые препараты для лечения нейропатической боли – **антиконвульсанты последнего поколения** габапентин и прегабалин [38–40]. Действие габапентина обусловлено подавлением кальциевых потоков, увеличением синтеза и высвобождения ГАМК с одновременной деградацией возбуждающей аминокислоты – глутамата и модуляцией нейрональной передачи на уровне NMDA-рецепторов. Препарат назначают от 300 до 1800 мг/сут в капсулах (по 300 мг) или табле-

ток (по 600 мг) с постепенным титрованием дозы. При достижении обезболивающего эффекта следует прекратить увеличение дозы нейронтина. Побочные эффекты препарата (сонливость, головокружение, головная боль, диарея) выражены умеренно или слабо, большинство проходит в течение 4–7 дней от начала терапии. Препарат с осторожностью назначают больным с психозами. Применение нейронтина позволяет в 2–5 раз уменьшить дозы опиоидов, применяемых для лечения НБС [41–43].

Прегабалин имеет аналогичный механизм действия, его применяют для терапии нейропатической боли различного генеза, в отличие от габапентина, препарат не требует постепенной титрации дозы, более эффективен, чем габапентин, побочные эффекты менее выражены. Суточная доза составляет 150–300 мг/сут [29]. Препарат планируется зарегистрировать в России в 2006 г.

Опиаты связываются со специфическими рецепторами, усиливая нисходящие тормозные сигналы к ноцицептивным нейронам заднего рога спинного мозга. Опиаты высокоэффективны в лечении ноцицептивной боли, но обладают лишь умеренной эффективностью при нейропатической боли. Применение этих препаратов описано выше [44].

Местные анестетики, такие, как лидокаин, применяют с успехом для лечения нейропатической боли, но их эффект кратковремен и зачастую достаточно быстро к ним возникает толерантность. У препаратов этой группы не существует пероральной формы, удобной для применения в амбулаторной практике (внутривенная инфузия лидокаина временно ослабляет боль при ряде НБС). При поверхностнорасположенных опухолях с выраженным воспалительным компонентом боль облегчают мази с местными анестетиками.

Антагонисты NMDA-рецепторов (например, кетамин, ламотриджин, катадолон) блокируют эффекты глутамата на рецепторы, снижая центральную сенситизацию, и являются одними из наиболее эффективных препаратов. В двойном слепом исследовании установлен эффект кетамина при нейропатической боли [45, 46]. Но в нашей стране его использование в онкологической практике весьма ограничено, так как он разрешён для применения только в отделениях анестезиологии и реанимации [10]. Но могут быть назначены ламотриджин, катадолон [22].

ГАМК-ергические препараты (например, баклофен) имитируют эффекты ГАМК, тем самым угнетают спинальные рефлексы, оказывая центральное миорелаксирующее и умеренное анальгетическое действие. Баклофен уступает по эффективности антиконвульсантам, данные по этому препарату ограничены. Имеет много проти-

вопоказаний, особенно со стороны пищеварительного тракта и у пациентов старшего возраста [22].

Симпатолитики (например, гуанетидин) уменьшают высвобождение норадреналина из постганглионарных волокон симпатических нервов и подавляют повышенную чувствительность к катехоламинам, ослабляя симпатически усиленную боль (каузалгию) [47].

Альфа₂-адреномиметики (клофелин, ламотриджин) избирательно тормозят ответы ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга на болевое раздражение путём стимуляции адренергической антиноцицептивной системы головного и спинного мозга [22, 47].

Дополнительная (адъювантная) лекарственная терапия у онкологических больных

Дополнительная (адъювантная и симптоматическая) терапия назначается с целью потенцирования действия основных анальгетических ЛС, а также для уменьшения их дозы или их побочных эффектов (табл. 6). Этот вид терапии показан на всех ступенях обезболивающей терапии и является необходимой составной частью комплекса обезболивающих средств. К препаратам адъювантной терапии относят антидепрессанты, антиконвульсанты, кортикостероиды, нейролептики, блокаторы костной резорбции, бета-блокаторы, альфа₂-адреномиметики, транквилизаторы [22, 48, 49]. Для симпто-

Таблица 6. Использование основных потенцирующих ЛС

Симптом	ЛС	Доза
Спутанность сознания	Галоперидол	По 1–2 мг 2–3 р/сут
Тошнота, рвота	Галоперидол Прохлорперазин Метоклопрамид	По 1–2 мг 2–3 р/сут По 5 мг 2–3 р/сут По 10–20 мг 2–3 р/сут
Тошнота + тревога, бессонница	Левомепромазин Хлорпромазин	По 5–50 мг вечером По 25–50 мг вечером
Мышечные спазмы	Диазепам Мидокалм Сирдалуд	По 5–10 мг 2–3 р/сут По 50–150 мг 2–3 р/сут По 2–4 мг 2 р/сут
Диарея	Лоперамид	По 2 мг 2–4 р/сут
Депрессия	Амитриптилин Дулоксетин	По 25–50 мг вечером По 60 мг утром
Запор	Лактулоза Таблетки сенны	По 15–30 мл 1 р/сут По 24–96 мг вечером

Потеря аппетита Боли в костях	Преднизолон Клодроновая кислота Преднизолон НПВП	По 10 мг 1 р/сут По 400–800 мг 2 р/сут С 40 до 20 мг 1 р/сут
Боль, вызванная метастазами в печени	Преднизолон	С 40 до 20 мг 1 р/сут

матической терапии побочных эффектов, а также для улучшения качества жизни онкологических больных применяется ряд ЛС, не имеющих обезболивающих свойств и не потенцирующих действие анальгетиков. К ним относят слабительные, противорвотные, антациды, спазмолитики и др.

ПРОГНОЗ

Средняя продолжительность жизни онкологических больных с ХБС, вызванным генерализацией опухоли, обычно не превышает 12 мес.

Для достижения адекватного обезболивания у неизлечимых онкологических больных, особенно в терминальной стадии, необходимо придерживаться простых принципов борьбы с ХБС:

- Приём анальгетиков по часам, а не по требованию.
- Назначение опиоидных и неопиоидных анальгетиков по восходящей — от слабых к сильным. В упрощённом варианте: ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия, НПВП, парацетамол — кодеин, трамадол — пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид — бупренорфин — морфин, фентанил.
- Строгое соблюдение режима и дозы.
- Максимально долгое использование перорального приёма ЛС, особенно в амбулаторных условиях.
- Профилактика побочного действия опиоидных и неопиоидных анальгетиков.
- Никогда не применять плацебо («пустых» таблеток и уколов).
- Если предпринятое лечение ХБС неэффективно, необходимо обратиться к специалисту по паллиативной помощи или в Центр по лечению онкологической боли [2].

Боль у каждого онкологического больного должна быть устранена или облегчена. Нужный результат можно всегда получить при внимательной оценке причин ХБС и правильного выбора анальгетических и вспомогательных средств.

Литература

1. *Cancer pain relief and palliative care. Report of a World Expert Committee.* — Geneva : WHO, 1990. — 70 p.
2. *Болевые синдромы в неврологической клинике* / под ред. А.М. Вейна. — М. : МЕДпресс, 1999.
3. *Осипова Г.Р., Абузарова Г.Р., Петрова В.В.* Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли // Методические указания МЗ и СР РФ. — М., 2004. — 80 с.
4. *Кукушкин М.Л., Хитров Н.К.* Общая патология боли. — М. : Медицина, 2004. — 140 с.
5. *Mullican W.S., Lacy J.R.* Tramadol/acetaminophen combination tablets and codein/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain. A comparative trial // Clin. Ther. — 2001. — Vol. 23. — P. 1429–1445.
6. *Phero J.C., Berker D.* Rational use of analgesic combinations // Dent Clin. North Am. — 2002. — Vol. 46. — P. 691–705.
7. *Ferrante M.* Postoperative Pain Management. — N.Y.: Churchill Livingstone, 1998.
8. *Klaschik E.* Medikamentöse Schmerztherapie bei Tumor-patienten-Ein Leit-faden. — 3 Aufl. — Bonn, 1995. — 60 s.
9. *Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В.* Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. — М. : МЦФЭР, 2000. — 438 с.
10. *Besson J.M., Vickers M.D.* Tramadol analgesia // Drugs — 1994. — Vol. 47. — Suppl. 1. — P. 1–2.
11. *Chauvin M.* State of the art of pain treatment following ambulatory surgery // Eur. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 20. — Suppl 28. — P. 3–6.
12. *Dayer P., Collart L., Desmeules J.* The pharmacology of tramadol // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — Suppl. 1. — P. 3–7.
13. *McClellan K., Scott L.J.* Tramadol/paracetamol // Ibid. — 2003. — Vol. 63, N 11. — P. 1079–1086.
14. *McQuay H., Edwards J.* Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain // Eur. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 20. — Suppl 28. — P. 19–22.
15. *Raffa R.B., Friderichs E., Reimann W. et al.* Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1992. — Vol. 26. — P. 275–285.
16. *Grunenthal GmbH.* Zaldiar: Product Monograph. — Aachen : Grunenthal GmbH, 2002. — P. 1–54.
17. *Guidelines for Managing Cancer Pain in Adults: National Council for Hospice and Palliative Care Services (England, Wales and Northern Ireland),* 1996.

18. Desmeules J., Rollason V., Piguet V., Dayer H. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations // Eur. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 20. — Suppl 28. — P. 7–12.

19. American Pain Society (APS): Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain: a concise guide to medical practice. — Skokie, IL : American Pain Society; 1992.

20. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): Management of Cancer pain: clinical practice guideline. — Rockville : AHCPR, 1994.

21. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 303 с.

22. Zech D., Schug St.A. Grond St. Therapiecompedium Tumor-Schmerz und Symptomcontrolle // Perimed. Spitta. Med. Verl. Ges. — 1992. — 180 s.

23. Core curriculum for professional education in pain. — 3rd ed. — Seattle : IASP Press, 2003.

24. Осипова Н.А. Абузарова Г.Р. Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии хронических болевых синдромов // Боль. — 2004. — № 2. — С. 38–42.

25. Осипова Н.А. Опиоидные анальгетики. В кн. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Вып. 1. — М., 2000. — С. 599–606.

26. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. и др. Трансдермальное терапевтическая система фентанила // Новые лек. препараты. — 2000. — Вып. 2. — С. 12–23.

27. Kloke M., Griseler N., Hense J., Kloke O. Effectiveness of gabapentin in the therapy of neuropathic cancer pain: Results of a retrospective analysis [Ger. with Eng. Abstr.] // Tumor Diagn. Ther. — 2003. — Vol. 24, N 2. — P. 57–63.

28. Rowbotham M.C. Treatment of Neuropathic Pain: Perspective on Current Options. Pain 2005 -An Updated Review: Refresher Course Syllabus / ed. Douglas M. Justins. — Seattle : IASP Press, 2005. — P. 107–119.

29. Абузарова Г.Р., Осипова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: механизмы возникновения и современные подходы к лечению // Анест. и реаниматол. — 2005. — № 5. — С. 33–39.

30. Болевые синдромы в неврологической клинике / под ред. А.М. Вейна. — М. : МЕДпресс-информ, 2001. — 365 с.

31. Данилов А.Б. Габапентин (нейронтин) в лечении нейропатической боли // Клин. фармакол. и тер. — 2004. — № 13. — С. 57–60.

32. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. — М. : Нейромедиа, 2003. — 56 с.

33. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. — 2003. — № 1. — С. 5–16.

34. Hansson P.T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini R. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment. Progress in Pain Research and Management. — Seattle : IASP Press, 2001. — Vol. 21. — 270 p.

35. Воронина Т.А. Фармакология противосудорожных средств. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб. : Мединформ. агенство, 1994. — С. 3.
36. Rabasseda X. Duloxetine. A new serotonin/noradrenalin reuptake inhibitor for the treatment of depression // *Drugs Today*. — 2004. — Vol. 40, N 9. — P. 773–790.
37. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms and management // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — Suppl 1. — P. 1959–1964.
38. Consumers Association. Drug treatment of neuropathic pain // *Drug Ther. Bull.* — 2000. — Vol. 38, N 12. — P. 89–93.
39. Tremont-Lukats I., Megeff C., Backonja M.-M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy // *Drugs*. — 2000. — Vol. 60, N 5. — P. 1029–1052.
40. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin // *Drugs Today*. — 1998. — Vol. 34. — Suppl. D. — P. 3–11.
41. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C. et al. Gabapentin of Neuropathic cancer pain: A randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 14. — P. 2909–2917.
42. Caraceni A., Zecca E., Martini C. et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain // *J. Pain Symptom Manage.* — 1999. — Vol. 17. — P. 441–445.
43. Portenoy R.K. Clinical strategies for the management of cancer pain. Poorly responsive to systemic opioid therapy // *Pain 2002 in Updated Review*. — Seattle : IASP Press, 2002. — 19–27.
44. Mannion R., Woolf C. Pain mechanisms and management: a central perspective // *Clin. J. Pain.* — 2000. — Vol. 16, N 3. — P. 144–156.
45. Tremont-Lukats I., Megeff C., Backonja M.-M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy // *Drugs*. — 2000. — Vol. 60, N 5. — P. 1029–1052.
46. Bantel C., Maze M. Alpha-2-adrenergic agonists in pain treatment // *Euroanaesthesia 2005*. — Vienna : Refresher Course Lectures, Eur. Soc. of Anaesthesiology, 2005. — P. 151–153.
47. Rowbotham D. Pathophysiology of pain. Chronic pain. — Lond. : Martin Dunitz, 2000. — P. 1–8.
48. Mannion R., Woolf C. Pain mechanisms and management: a central perspective // *Clin. J. Pain.* — 2000. — Vol. 16, N 3. — P. 144–156.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЕ МАРКЁРЫ

Опухоль-ассоциированными маркёрами (ОМ) в лабораторной диагностике называют вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (крови, моче, содержимом кист, асцитической жидкости и др.) указывает на развитие опухолевого процесса, даёт дополнительную информацию о степени его распространённости и реакции на лечение.

В большинстве случаев ОМ — это сложные белки (с углеводным либо липидным компонентом), синтезируемые опухолевыми клетками или окружающими опухоль нормальными клетками в повышенных концентрациях [1, 2, 65].

В литературе описано большое число ОМ, повышение уровня которых в сыворотке крови ассоциировано с развитием опухолевого процесса разного генеза, однако в онкологической клинике широко применяют не более 20–25 из них (табл. 1). Основные методы определения уровня ОМ в сыворотке крови — радиоиммунологический, иммуноферментный и хемилюминесцентный (с помощью специфических антител к этим белкам) [1, 2, 65].

До настоящего времени нет общепринятой единой классификации ОМ: их делят в соответствии с тканевой или органной принадлежностью, химической природой, происхождением и функциональной характеристикой. Удобна для практики характеристика ОМ по их относительной специфичности и информативности для опухолей конкретных локализаций (см. табл. 1) [1, 2, 65].

При биологической классификации ОМ учитывают их химическую структуру, функции в клетках, роль в эмбриогенезе:

- Онкофетальные и онкоплацентарные антигены (РЭА, АФП, β -ХГЧ, ТБГ).
- Опухоль-ассоциированные гликопротеины (CA 125, CA 19–9, CA 15–3, CA 72–4, CA 242, SCC).
- Цитокератины (UBC, SCC, TPA, TPS).
- Ферменты (ПСА, ПЩФ, НСЕ, Tu M2–PK, TRAP).
- Цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10).
- Белки острой фазы (ферритин, С-реактивный белок) [1].

Таблица 1. Наиболее информативные опухолевые маркёры для карцином основных локализаций.

п/п	Локализация карциномы	Опухолевые маркёры
1	Рак молочной железы	СА 15–3, РЭА, TPS, СА 72–4 (гормоны пролактин, эстрадиол)
2	Опухоли яичников: эпителиальные герминогенные гранулёзоклеточные	СА 125, СА 72–4, СА 19–9 β-ХГЧ, АФП Эстрадиол, ингибин
3	Опухоли яичек	β-ХГЧ, АФП
4	Рак шейки матки	SCC, РЭА, TPS, CYFRA 21–1
5	Рак вульвы	SCC
6	Рак эндометрия	СА 125, СА 19–9, РЭА, СА 72–4
7	Рак пищевода	SCC, Tu M2–PK
8	Рак желудка	СА 72–4, РЭА, СА 19–9
9	Рак кишки	РЭА, СА 19–9, СА 72–4, Tu M2–PK
10	Рак поджелудочной железы	СА 19–9, СА 242, Tu M2–PK
11	Рак мочевого пузыря	UBC, ВТА, NMP–22, SCC
12	Рак почки	Tu M2–PK, SCC, СА 125
13	Рак предстательной железы	ПСА _{общ} , ПСА _{св} , ПСА _{общ}
14	Рак лёгкого: мелкоклеточный плоскоклеточный аденокарцинома крупноклеточный	НСЕ, РЭА, Tu M2–PK SCC, Cyfra 21–1, РЭА РЭА, Tu M2–PK, СА 72–4 SCC, CYFRA 21–1, РЭА
15	Рак щитовидной железы: фолликулярный, папиллярный медулярный	Тиреоглобулин, ТТГ Кальцитонин, РЭА
16	Меланома	S–100
17	Костные метастазы	Bone–TRAP–5b

Диагностическую значимость ОМ определяет его чувствительность и специфичность. Чувствительность ОМ – процентное выражение частоты истинно положительных результатов теста в группе онкологических больных. Специфичность ОМ представляет собой процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов теста в группе здоровых людей и пациентов с доброкачественными заболеваниями. Таким образом, ОМ считают идеальным, если его специфичность и чувствительность составляют 100% (только у

всех больных раком должен быть положительный тест на данный маркёр). Однако до настоящего времени подобного маркёра не найдено. Концентрации известных сейчас ОМ могут повышаться при доброкачественных процессах и при воспалительных заболеваниях, но, как правило, в меньшем проценте случаев, чем при онкологических заболеваниях [1].

Ещё одна характеристика каждого ОМ — дискриминационный уровень (ДУ), т. е. допускаемая верхняя граница концентрации этого белка у здоровых лиц. Маркёр удовлетворяет требованиям опухолевого, если при заданном ДУ его специфичность не менее 90–95%, а чувствительность превышает 50% [1].

Ниже будут охарактеризованы наиболее значимые и широко используемые в настоящее время ОМ.

ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

Характеристика

ПСА — гликопротеин с молекулярной массой 34 кД, выделенный М. Wang и соавт. в 1979 г. из экстракта предстательной железы человека [3]. ПСА вырабатывается главным образом эпителиальными клетками предстательной железы и секретируется в семенную жидкость. В незначительных количествах ПСА обнаруживают и в других органах (парауретральные железы, молочная железа, эндометрий, слюнные железы) и тканевых жидкостях [4–6, 16]. Этот белок является сериновой протеазой семейства калликреинов [3, 11]. Экзокринная функция ПСА заключается в разжижении эякулята и увеличении подвижности спермы [8]. Биологический период полужизни ПСА составляет 2–3 дня [1, 15]. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с ингибиторами протеаз; большая часть его (65–95%) связана с α_1 -антихимотрипсином и незначительное количество (1–2%) — с α_2 -макроглобулином [8–10]. Диагностическое значение в онкологии имеет определение как общего ПСА ($\text{ПСА}_{\text{общ}}$), включающего обе формы маркёра, так и соотношение свободного ПСА ($\text{ПСА}_{\text{св}}$) и $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ [8, 14, 17, 18]. Биологический период полужизни $\text{ПСА}_{\text{св}}$ 7 ч [15].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ у здоровых мужчин до 45 лет составляет 4 нг/мл. Однако концентрация данного маркёра несколько увеличивается с возрастом, что обусловлено доброкачественными гиперпластическими процессами в предстательной железе [7, 24]. В связи с этим ДУ для разных возрастных групп различен (табл. 2) [7, 33].

Таблица 2. Дискриминационный уровень $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ в разных возрастных группах

	Возраст, годы			
	40–49	50–59	60–69	70–79
$\text{ПСА}_{\text{общ}}$, нг/мл	0–2,5	0–3,5	0–4,5	0–6,5

ДУ доли $\text{ПСА}_{\text{св}}$, по рекомендациям разных фирм-производителей и в зависимости от уровня $\text{ПСА}_{\text{общ}}$, составляет от > 10 до $> 25\%$ [14, 34, 37, 89]. При $\text{ПСА}_{\text{общ}} < 4$ нг/мл ДУ доли $\text{ПСА}_{\text{св}}$ составляет $> 10\%$, а при $\text{ПСА}_{\text{общ}} > 4$ нг/мл ДУ доли $\text{ПСА}_{\text{св}} - > 25\%$ [34, 37, 89].

Причины повышения $\text{ПСА}_{\text{общ}}$

Рак предстательной железы (РПЖ).

Причины повышения $\text{ПСА}_{\text{общ}}$, не связанные с РПЖ

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ).
- Простатит.
- Инфаркт или травма предстательной железы.
- Цистоскопия.
- Биопсия предстательной железы [4, 17, 19, 35].

Причины повышения $\text{ПСА}_{\text{св}}$, не связанные с РПЖ

- Механическое раздражение предстательной железы (исследование per rectum).
- Эякуляция [31, 32].

Показания к исследованию

- Диагностика РПЖ и скрининговые исследования.
- Дифференциальная диагностика РПЖ и ДГПЖ.
- Контроль при радикальной простатэктомии у больных РПЖ.
- Оценка эффективности консервативной терапии РПЖ.
- Мониторинг больных РПЖ с целью доклинического выявления рецидивов РПЖ.
- Мониторинг пациентов с ДГПЖ с целью оценки эффективности проводимого лечения и выявления возможного процесса малигнизации [2, 14].

Клинико-диагностическая значимость ПСА

Начиная с 1987 г. ПСА широко используют в диагностике РПЖ, уточнении стадии процесса, оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов. Высокая чувствительность $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ (при ДУ 4 нг/мл) для РПЖ (65–95% в зависимости от ста-

дии процесса) позволяет использовать его для ранней диагностики РПЖ [12, 13, 19]. В то же время следует помнить, что поскольку чувствительность ПСА менее 100%, у части (по некоторым данным, до 4–7%) больных РПЖ уровень ПСА_{общ} составляет до 4 нг/мл [2, 4, 12].

При уровне маркёра 4–10 нг/мл («серая зона») и нормальных данных пальцевого ректального обследования могут возникнуть трудности при дифференциальной диагностике РПЖ с ДГПЖ [14, 25]. Для повышения специфичности лабораторной диагностики в выявлении РПЖ у пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне» используют дополнительный параметр — соотношение ПСА_{св} к ПСА_{общ}, которое не зависит от возраста. Такой подход основан на том, что при развитии РПЖ снижается доля ПСА_{св} и увеличивается доля ПСА, связанного с α_1 -антихимотрипсином, и в итоге соотношение ПСА_{св}/ПСА_{общ} снижается [10, 25–27]. При уровне ПСА_{общ} выше 10 нг/мл биопсию выполняют независимо от результатов пальцевого ректального обследования [33].

Для улучшения дифференциальной диагностики РПЖ у лиц со значениями ПСА, находящимися в «серой зоне» (4–10 нг/мл), и нормальными результатами пальцевого ректального обследования используют также дополнительный показатель — плотность ПСА. Он рассчитывается как отношение уровня ПСА_{общ} к объёму предстательной железы, определённому с помощью УЗИ. При отсутствии в предстательной железе узловых образований и уровне ПСА_{общ} 4–10 нг/мл плотность ПСА не должна превышать 0,15 нг/мл на 1 см³ железы [4, 14, 21–23].

Кроме РПЖ, уровень ПСА_{общ} может повышаться в ряде случаев при простатитах и ДГПЖ [14, 15]. Поэтому в скрининговых программах, направленных на раннее выявление РПЖ, используют дополнительный критерий — скорость увеличения ПСА_{общ} во времени. Она не должна превышать в норме 0,75 нг/мл в год. В противном случае обследуемый попадает в группу риска развития РПЖ [14, 28–30].

ПСА_{общ} широко применяют для мониторинга больных РПЖ после проведённого лечения.

■ После радикальной простатэктомии остаточная концентрация ПСА_{общ} не должна превышать 0,1–0,5 нг/мл. Анализ на содержание ПСА в сыворотке крови проводят не ранее чем через 60–90 дней после операции, и при дальнейшем наблюдении за больными первым показателем, указывающим на начало развития рецидива болезни, становится увеличение ПСА_{общ} в 3 последовательных определениях [19, 35, 38].

- Критерием эффективности лучевой терапии при РПЖ считают уменьшение уровня $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ через 1 мес после её завершения не менее чем на 50% исходного [19, 38, 39].
 - При гормонотерапии у больных РПЖ оценка уровня $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ должна осуществляться каждые 3 мес для выявления случаев первичной или приобретённой резистентности к лечению с целью коррекции его тактики [19, 38, 39].
- $\text{ПСА}_{\text{общ}}$ применяют для мониторинга больных ДГПЖ и простатитом с целью оценки эффективности проводимого лечения и доклинического выявления рецидива заболевания [14, 19].

Методы исследования

Иммуноферментный, радиоиммунологический, хемилюминесцентный анализ [1, 91].

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотка крови хранится при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [1, 4]. Чтобы исключить возможность ложных результатов, взятие крови на анализ ($\text{ПСА}_{\text{общ}}$ и $\text{ПСА}_{\text{св}}$) следует осуществлять до или спустя 5–6 дней после исследования per rectum, трансректального УЗИ, тепловых процедур и различных механических воздействий [4, 15, 19, 35]. После биопсии предстательной железы и цистоскопии взятие крови на анализ ПСА производят не ранее чем через 3–4 нед [35, 36, 91].

СА 125

Характеристика

СА 125 – гликопротеиновый эпитоп (молекулярная масса 200 кД) высокомолекулярного муцина. СА 125 относят к классу онкофетальных белков; его выявляют в эпителии серозных оболочек плода и тканях – производных эпителия целома [46–48]. У взрослых людей его экспрессия в следовых количествах сохраняется в мезотелии брюшной и плевральной полостей и перикарда. Основным источником СА 125 у здоровых женщин – эндометрий, что и обуславливает изменение величины этого ОМ в процессе менструального цикла [47]. Биологический период полужизни СА 125 4–6 дней [1, 52, 54].

Дискриминационный уровень

95% здоровых лиц имеют СА 125 < 35 ЕД/мл [5, 91].

Для женщин в постменопаузе ДУ СА 125 < 20 ЕД/мл [2].

У больных раком яичников (РЯ) после комбинированного лечения СА 125 не должен превышать < 10 ЕД/мл [2, 40].

Причины повышения СА 125

I. Злокачественные новообразования.

- Рак яичников, прежде всего серозного типа. СА 125 повышен (> 35 ЕД/мл) у 42–99% больных серозным РЯ в зависимости от стадии [46, 48].
- Рак эндометрия.
- Рак молочной железы.
- Рак лёгкого (аденокарцинома).
- Рак поджелудочной железы.
- Первичный рак печени.
- Колоректальный рак.
- Рак желудка.
- Метастатическое поражение печени [46, 54].

II. Другие заболевания.

- Заболевания, сопровождающиеся вовлечением в процесс серозных оболочек, — экссудативный плеврит, перикардит, асцит разнотипной этиологии, перитонит.
- Воспалительные процессы органов малого таза, острый панкреатит, гепатит, пневмония, почечная недостаточность, цирроз. СА 125 (как и большинство ОМ) проявляет некоторые свойства острофазного белка.
- Доброкачественные опухоли и кисты яичников.
- Аденомиоз.
- Эндометриоз [46, 51, 57].

III. Беременность, особенно I триместр [45, 46, 51, 57].

Менструация (уровень СА 125 минимален в первую фазу менструально-овариального цикла и возрастает с увеличением толщины эндометрия во вторую фазу, становясь максимальным во время менструации) [43, 44, 51].

Показания к исследованию

- Прогноз течения опухолевого процесса, контроль эффективности проведённого лечения и мониторинг больных серозным РЯ с целью доклинического выявления рецидива [2, 41, 42, 55, 56].

- Дифференциальная диагностика РЯ (в сочетании с СА 72–4) у женщин при наличии образований в яичниках, выявленных с помощью УЗИ [23, 41].
- Скрининг, направленный на раннее выявление РЯ (в комбинации с трансвагинальным УЗИ), прежде всего среди женщин с наследственным РЯ и женщин в постменопаузе [2, 60, 61].
- Оценка эффективности оперативного лечения больных с доброкачественными опухолями и кистами яичников [56].
- Мониторинг больных эндометриозом (оценка эффективности лечения, доклиническое выявление рецидива) одновременно с СА 19–9 и РЭА [56, 57].

Клинико-диагностическая значимость СА 125

Диагностическая чувствительность СА 125 для РЯ колеблется от 42 до 99% в зависимости от стадии (при III–IV стадии близка к 100%) [48, 51]. Ограничение использования СА 125 для диагностики РЯ — низкая его чувствительность (< 50%) для I стадии болезни и низкая специфичность, особенно у молодых женщин (см. *Причины повышения СА 125*, п. III). Однако результаты 23 крупномасштабных рандомизированных скрининговых исследований, в которых приняли участие 250 000 женщин, позволяют предположить целесообразность скрининга, основанного на оценке СА 125, с целью раннего выявления РЯ среди женщин в менопаузе, а также у лиц с отягощённым семейным анамнезом по РЯ [2, 53, 58, 60, 61].

Чувствительность СА 125 при выявлении рецидива РЯ составляет 97% [55].

Устойчивое повышение уровня СА 125 у леченых больных РЯ, находящихся в ремиссии, свидетельствует о развитии рецидива. Промежуток времени между началом увеличения содержания маркера и клиническим выявлением рецидива колеблется от 1 до 8 мес (в среднем 4,7 мес) [40, 55, 59].

Чем ниже уровень СА 125, достигнутый в процессе комбинированного лечения больных РЯ, тем длиннее безрецидивный период. Наилучшим считают прогноз, если после операции уровень СА 125 < 10 нг/мл [40, 55].

Уровень СА 125 может использоваться для контроля за эффективностью лечения РЯ [2, 40, 41, 46, 55].

Мониторинг больных с доброкачественными образованиями и кистами яичников, эндометриозом, а также злокачественными новообразованиями других локализаций (с исходно повышенным уровнем СА 125) оправдан с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления развития рецидивов [40, 56, 57, 91].

Методы исследования

Иммуноферментный, радиоиммунологический, хемилюминесцентный анализ [1, 2, 54, 91].

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость.

Требования к пробе

Сыворотку крови/асцитическую жидкость хранят при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не следует допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [1, 2, 54]. Чтобы исключить возможность ложноположительных результатов у женщин детородного возраста, взятие крови на анализ следует осуществлять в первую фазу менструально-овариального цикла (7–8-й день).

При изучении маркёра в динамике у больных РЯ в период ремиссии переход с одной тест-системы на другую нежелателен. В случае вынужденного перехода необходимо последнюю сыворотку исследовать с помощью 2 тест-систем.

РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН (РЭА)

Характеристика

РЭА — гликопротеин с молекулярной массой 180 кД, относящийся к классу онкофетальных маркёров. У плода он синтезируется в клетках слизистых оболочек желудка и кишечника. После рождения продукция данного антигена резко снижается. Биологический период полужизни 2–8 дней [1, 91].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы составляет < 3–5 нг/мл (в зависимости от тест-системы), для курильщиков возможны повышенные уровни (до 10 нг/мл).

Причины повышения РЭА

I. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).

- Колоректальный рак.
- Рак желудка.
- Рак молочной железы.
- Аденокарцинома лёгкого.
- Рак поджелудочной железы.
- Рак эндометрия.

- Рак предстательной железы.
- Рак яичников.
- Аденокарцинома шейки матки [1, 54, 64, 92].
- II. Другие заболевания.
- Патология печени (гепатит, цирроз).
- Патология лёгких (пневмония, бронхит, туберкулёз, эмфизема, муковисцидоз).
- Панкреатит.
- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.
- Аутоиммунные заболевания [1, 54, 64, 65].

Показания к исследованию

- Прогноз течения опухолевого процесса и дополнительная информация для уточнения стадии заболевания (так как уровень РЭА до лечения отражает объём опухолевой массы) [49, 53, 66].
- Оценка эффективности лечения у больных аденогенным раком (прежде всего колоректальным, молочной железы, желудка, лёгкого и др.) и исходно повышенным уровнем РЭА [1, 49, 53, 64, 66, 71].
- Мониторинг больных аденогенным раком с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 49, 71].

Клинико-диагностическая значимость РЭА

РЭА является прежде всего маркёром колоректального рака и в зависимости от стадии опухолевого процесса его уровень повышен у 20–90% больных. Предоперационный уровень РЭА может отражать объём опухоли и таким образом служить фактором прогноза течения опухолевого процесса (длительности безрецидивного периода и 5-летней выживаемости) [1, 2, 49, 62–64].

Кроме того, концентрацию РЭА, превышающую ДУ, выявляют в 22–50% случаев при аденогенных новообразованиях желудка, молочной железы, женских половых органов. Наибольшей чувствительности для опухолей органов желудочно-кишечного тракта удаётся достичь при использовании 3 ОМ: РЭА, СА 19–9 и СА 72–4 [1, 2, 49].

РЭА — один из наиболее чувствительных маркёров гематогенных метастазов аденогенных карцином. Особенно высок уровень при метастазах в костях, печени, лёгких.

РЭА успешно используют в мониторинге больных аденогенным раком с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов при указанных выше опухолях [1, 2, 49].

В связи с наличием у РЭА свойств острофазного белка он мало-пригоден для дифференциальной диагностики в онкологии.

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови следует хранить при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания—оттаивания. Необходима осторожность при заборе, а также работе с тестируемыми образцами, так как контаминация слюной может приводить к повышению концентрации РЭА в образце [1, 2].

АНТИГЕН ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА (SCC)

Характеристика

SCC (squamous cell carcinoma antigen) — маркёр плоскоклеточно-го рака, гликопротеид с молекулярной массой 48 кД, был выделен из печёночных метастазов плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) [1]. SCC принадлежит к семейству ингибиторов сывороточных протеаз (химотрипсин, катепсины S, K, L, клеточная химаза) [73–75].

В норме SCC экспрессируется в плоском эпителии, преимущественно в эпидермисе (в шиповатом и зернистом слоях). Основные источники SCC в организме — кожа, многослойный плоский эпителий бронхов, пищевода, шейки матки, анального канала. Период полувыведения SCC составляет немногим более 1 сут [82].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы SCC у здоровых людей составляет 1,5 нг/мл.

Причины повышения SCC

I. Злокачественные новообразования (плоскоклеточные опухоли).

- Рак шейки матки.
- Рак головы и шеи.
- Рак языка.
- Рак гортани.
- Рак пищевода.

- Рак лёгкого.
- Рак вульвы.
- Рак влагалища [1, 63, 73].
- II. Другие заболевания.
- Доброкачественные заболевания кожи (псориаз, экзема, пемфигоид, красный плоский лишай).
- Туберкулёз.
- Хроническая печёночная недостаточность.
- Хроническая почечная недостаточность [76–78].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных плоскоклеточным раком (прежде всего шейки матки, пищевода и лёгкого) и с исходно повышенным уровнем SCC.
- Мониторинг больных плоскоклеточным раком с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 65].

Клинико-диагностическая значимость SCC

- Чувствительность SCC для плоскоклеточного рака головы и шеи составляет 40–63%, специфичность – 85–97,5%. В случае рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи повышенный уровень SCC наблюдают в 30–60% случаев [79].
- При плоскоклеточном раке пищевода уровень SCC повышен в 40,9–100% случаев, высокий исходный уровень SCC коррелирует с неблагоприятным прогнозом (в плане высокой вероятности возникновения раннего рецидива) и соответственно низким показателем общей и безрецидивной выживаемости [80].
- Чувствительность SCC у больных плоскоклеточным раком лёгких составляет в среднем 60%, специфичность – 83,3–90%. Концентрация SCC после операции выше 2,5 нг/мл является фактором прогноза 5-летней выживаемости больных плоскоклеточным раком лёгких [81].
- При цервикальной интраэпителиальной неоплазии уровень SCC повышен у 7–14,3% больных, при карциноме *in situ* у 14–18% больных, при инвазивном РШМ I стадии – у 24–53,8% больных, II стадии – у 33–85,8% больных, III стадии – у 67–96,5% больных, IV стадии – у 71–96,5% больных [82]. Существует зависимость между стартовым уровнем SCC у больных РШМ и их 5-летней выживаемостью: исходно повышенная концентрация антигена ассоциируется с более низкими показателями выживаемости больных [84].

Рецидив РШМ сопровождается повышением уровня SCC в 66–90% случаев [83]. Временной промежуток между повышением уровня антигена и клиническим проявлением рецидива колеблется, по разным данным, от 3 до 16 мес, в среднем составляя 4–6 мес [85–86].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Не следует допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Необходима осторожность при заборе, а также работе с тестируемыми образцами, так как их загрязнение элементами кожи и слюны (высокие концентрации SCC!) может давать ложноположительный результат.

α -ФЕТОПРОТЕИН (АФП)

Характеристика

АФП — онкофетальный антиген, α -глобулин с молекулярной массой 70 кД, имеющий структурное сходство с альбумином. В I триместре беременности АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, а с 13 нед вырабатывается печенью плода. Основная функция АФП в период эмбрионального развития транспортная. АФП начинает обнаруживаться в сыворотке крови плода с 4-й недели беременности, концентрация достигает пик между 12–13-й недель. Затем содержание его постепенно снижается, достигая нормального уровня (менее 15 нг/мл) у годовалого ребёнка. Биологический период полужизни 4–5 дней [2, 49, 87, 90, 91].

Дискриминационный уровень

Уровень АФП в сыворотке крови взрослого человека (вне зависимости от возраста и пола) не превышает 15 нг/мл.

Причины повышения АФП

I. Пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) и хромосомные аномалии плода [54, 91].

II. Неопухолевые заболевания.

- Заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз).
 - Тирозиноз.
 - Хроническая почечная недостаточность [49, 54].
- III. Злокачественные новообразования.
- Первичный гепатоцеллюлярный рак.
 - Герминогенные опухоли яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли эндодермального синуса) и яичка.
 - Метастатическое поражение печени при опухолях разных локализаций (в 10–15% случаев).
 - Рак желудка, кишечника, жёлчного пузыря, поджелудочной железы, лёгкого (в небольшом проценте случаев) [2, 49, 91].

Показания к исследованию

- Диагностика первичного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).
- Оценка эффективности лечения больных первичным ГЦР.
- Диагностика герминогенных опухолей (в сочетании с β -ХГЧ).
- Мониторинг больных с герминогенными опухолями с целью доклинического выявления развития рецидивов [2, 49, 54].
- Наблюдение за больными хроническим гепатитом В и циррозом печени для обнаружения рецидива заболевания, а также раннего выявления возможной малигнизации [2, 49, 54].
- Пренатальный скрининг (с целью выявления аномалий развития плода) [2, 91].

Клинико-диагностическая значимость АФП

В онкологии АФП является надёжным маркёром ГЦР (уровень повышен у 90% больных). Исследование АФП целесообразно использовать в комплексе диагностических методов при первичном ГЦР и для мониторинга больных.

В 10–15% случаев уровень АФП повышается при метастазах в печени опухолей разных локализаций. У таких пациентов целесообразно использовать его для оценки эффективности специфического лечения.

Высокие сывороточные уровни АФП характерны для пациентов с герминогенными опухолями яичников (дисгерминомы, хорионэпителиомы, тератомы, опухоли эндодермального синуса) и яичка. Обнаружена прямая зависимость между концентрацией АФП и стадией болезни у первичных больных. Исходные уровни АФП коррелируют с прогнозом течения заболевания. АФП целесообразно использовать в комплексе диагностических методов и для мониторинга больных герминогенными опухолями с целью доклинического выявления рецидивов.

У пациентов с циррозом печени, с хроническим HBsAg-позитивным гепатитом необходимо исследовать сыворотку крови на содержание АФП с целью раннего выявления гепатоцеллюлярного рака.

Наличие у плода пороков развития ЦНС сопровождается значительным повышением концентрации АФП в сыворотке крови беременной во II триместре. Напротив, в сыворотке крови женщин, беременных плодом с синдромом Дауна, средний уровень АФП во II триместре понижен [2, 49, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость (яичник), жёлчь, амниотическая жидкость [54].

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес.

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (β-ХГЧ)

Характеристика

β-Субъединица ХГЧ — гликопротеиновый гормон с молекулярной массой 40 кД, секретируется нормальной тканью плаценты и хориона, пролиферирующими клетками трофобласта (при пузырном заносе), а также при хориокарциноме. Биологический период полужизни β-ХГЧ 1,5–2,5 дня [49, 54].

Дискриминационный уровень

Содержание β-ХГЧ в сыворотке крови мужчин и небеременных женщин не превышает 5 МЕ/мл, пограничные значения 5–10 МЕ/мл.

Причины повышения β-ХГЧ

- Беременность.
- Пузырный занос.
- Хориокарцинома матки, яичников.

Причины понижения β-ХГЧ

- Недостаточность функции плаценты.
- Эктопическая беременность.

Показания к исследованию

- Беременность (диагностика и мониторинг).
- Подозрение на наличие пузырного заноса.
- Подозрение на хориокарциному.
- Оценка эффективности лечения пациентов с трофобластической болезнью.
- Мониторинг пациентов с трофобластической болезнью с целью выявления рецидива заболевания.

Клинико-диагностическая значимость β -ХГЧ

В гинекологии β -ХГЧ используют для диагностики и мониторинга беременности; низкое содержание гормона на ранних сроках беременности – косвенный признак недостаточности функции плаценты или наличия эктопической беременности. Высокое содержание β -ХГЧ может быть признаком многоплодной беременности.

Повышение уровня β -ХГЧ наблюдают при патологической пролиферации клеток, происходящих из трофобласта (пузырный занос, хориокарцинома). При пузырном заносе уровень β -ХГЧ может достигать огромных значений (в отдельных случаях >1 млн. МЕ/мл). Для хориокарцином (40–50% из которых возникают из пузырного заноса) также характерно значительное повышение уровня β -ХГЧ.

При трофобластических опухолях матки наличие корреляции между клиническим течением и уровнем секреции β -ХГЧ позволяет оценивать с помощью этого маркера эффективность терапии, проводить коррекцию схем лечения, выявлять развитие рецидива до его клинического проявления. Диагноз хориокарциномы подтверждается также выявлением в сыворотке крови другого маркера – трофобластического β -глобулина (ТБГ), который имеет особенно важное значение для больных с низким уровнем β -ХГЧ [2, 49, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, моча, амниотическая жидкость, спинномозговая жидкость [54].

Требования к пробе

Образцы исследуемого материала хранят при температуре 4°C до 24 ч, при -20°C до 6 мес [91].

СА 19–9

Характеристика

СА 19–9 – аналог гаптена антигенной детерминанты группы крови Lewis (a). В сыворотке крови он находится в составе высокомолекулярного муцина, обогащённого углеводами. У людей с редко встречающейся группой крови Lewis (a-/b-) (7–10% в популяции) СА 19–9 в организме не вырабатывается.

В эмбриогенезе СА 19–9 экспрессируется в эпителии органов желудочно-кишечного тракта и относится, таким образом, к классу онкофетальных ОМ. Во взрослом организме данный антиген обнаруживают в следовых количествах в железистом эпителии большинства внутренних органов. Верхняя граница нормы СА 19–9 составляет 37 ЕД/мл. Маркёр выводится исключительно с жёлчью, поэтому неспецифической причиной повышения его сывороточного уровня может быть холестаз [1, 41, 91].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы СА 19–9 составляет 37 ЕД/мл.

Причины повышения СА 19–9

I. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).

- Рак поджелудочной железы.
- Рак жёлчного пузыря и жёлчных путей.
- Рак желудка.
- Рак пищевода.
- Рак яичников.
- Колоректальный рак.
- Первичный рак печени.
- Метастазы перечисленных карцином в печень [1, 41, 54].

II. Другие заболевания.

- Цирроз печени.
- Различные типы гепатитов.
- Холецистит (острый и хронический).
- Жёлчнокаменная болезнь.
- Холестаз.
- Панкреатит (острый и хронический).
- Муковисцидоз.
- Эндометриоз.
- Доброкачественные опухоли (например, миома матки) [1, 41, 54].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных аденогенным раком поджелудочной железы, жёлчного пузыря и жёлчных путей, желудка, пищевода, рака яичников, колоректального рака и с метастазами перечисленных карцином в печень [54].
- Мониторинг больных с указанными злокачественными образованиями с целью доклинического выявления развития рецидивов [1, 2, 91].
- Мониторинг больных эндометриозом с целью оценки эффективности проведённого лечения, а также доклинического выявления рецидива эндометриоза [56].

Клинико-диагностическая значимость СА 19–9

- Среди вышеперечисленных злокачественных новообразований наиболее часто уровень СА 19–9 повышается при раке поджелудочной железы (в 75–82% случаев) и является маркёром выбора для данного новообразования. Также он повышен при гепатобилирном раке (50–75% случаев), раке желудка (РЖ), колоректальном раке (КРР). Уровень СА 19–9 повышен в 40–45% случаев серозного РЯ и в 80% — муцинозного РЯ. Данный маркёр используют для мониторинга больных с указанными заболеваниями с целью оценки эффективности терапии и доклинического выявления прогрессирования заболевания [41, 49, 67, 69, 72].
- Мониторинг больных эндометриозом с целью оценки эффективности проведённого лечения, а также доклинического выявления рецидива эндометриоза [56].
- Низкая специфичность СА 19–9 для онкологических заболеваний ограничивает его диагностические возможности [49].

Методы исследования

Радиоиммунологический, хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость, содержимое кист.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Необходима осторожность при заборе крови, а также при работе с тестируемыми образцами, так как контаминация слюной может приводить к повышению концентрации СА 19–9 в образце [2].

СА 72–4

Характеристика

СА 72–4 – высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой 440 кД – представитель класса онкофетальных маркёров (обнаруживается в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта плода). В следовых концентрациях он экспрессируется в этих же структурах взрослого человека [1, 68, 70].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы СА 72–4 составляет 5,3 ЕД/мл.

Причины повышения СА 72–4

І. Злокачественные новообразования (аденогенные опухоли).

- Рак желудка.
- Рак поджелудочной железы.
- Рак толстой кишки.
- Рак молочной железы.
- Рак яичника (прежде всего муцинозного типа).
- Рак эндометрия.
- Рак молочной железы.
- Рак лёгкого (аденокарцинома).
- Некоторые другие аденогенные новообразования [1, 49, 68, 70].

ІІ. Другие заболевания. Антиген характеризуется высокой специфичностью (более 95%), так как редко повышается при воспалительных процессах и доброкачественных опухолях. Лишь в отдельных случаях отмечают незначительное увеличение концентрации СА 72–4 при следующих заболеваниях:

- Цирроз печени.
- Острый панкреатит.
- Хронический бронхит.
- Пневмония.
- Язвенная болезнь желудка [1, 49, 54, 68].

Показания к исследованию

- Контроль эффективности лечения больных раком желудка, муцинозным РЯ, КРР.
- Мониторинг больных с указанными злокачественными образованиями с целью доклинического выявления рецидивов.

Клинико-диагностическая значимость СА 72–4

- Уровень данного маркёра повышается прежде всего при РЖ, для которого он является маркёром выбора. Чувствительность СА 72–4 для РЖ составляет 28–80% (в зависимости от стадии) [1, 2].
- Чувствительность СА 72–4 для выявления рецидива РЖ составляет 70%: повышение уровня маркёра начинается за несколько месяцев до клинического проявления рецидива, что позволяет использовать СА 72–4 для мониторинга больных РЖ [1, 69, 70].
- При муцинозном РЯ чувствительность этого маркёра составляет 70–80%, что позволяет рассматривать данный антиген как маркёр выбора для этой опухоли. Сочетанное определение уровня СА 125 и СА 72–4 у обследуемых с новообразованиями в яичниках можно использовать как дополнительный метод дифференциальной диагностики: повышенный уровень СА 72–4 с вероятностью > 90% свидетельствует о злокачественном процессе (что связано с высокой специфичностью СА 72–4) [1, 41, 69, 70].
- Кроме того, СА 72–4 может использоваться для мониторинга больных с КРР, раком эндометрия, раком лёгкого и другими аде-ногенными новообразованиями.

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, асцитическая жидкость.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

СА 15–3

Характеристика

СА 15–3 — опухоль-ассоциированный антиген, маркёр выбора для рака молочной железы (РМЖ). СА 15–3 — гликопротеиновый эпитоп муцина, относящийся к классу онкофетальных антигенов. У плода он встречается в эпителиальных клетках бронхов и гепатоцитах. Биологический период полужизни 7 дней [1, 49, 54, 88].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы у здоровых небеременных женщин составляет 28 ЕД/мл. Физиологическое возрастание уровня СА 15–3 (до 50 ЕД/мл) возможно в III триместре беременности.

Причины повышения СА 15–3

I. Злокачественные новообразования.

- Рак молочной железы.
- Рак яичников.
- Рак лёгкого.
- Рак печени.
- Рак эндометрия.
- В отдельных случаях, при злокачественных заболеваниях крови и саркомах [87, 88, 100].

II. Другие заболевания. СА 15–3 отличается высокой специфичностью: уровень антигена может повышаться до 40 ЕД/мл лишь в редких случаях мастопатии и доброкачественных опухолей молочных желёз. Описаны единичные случаи повышения уровня СА 15–3 при следующих заболеваниях:

- Хронический гепатит.
- Цирроз печени.
- Саркоидоз.
- Туберкулёз.
- Хронический бронхит.
- Пневмония.
- Системная красная волчанка.
- ВИЧ-инфекция [54, 87, 88].

Показания к исследованию

- Оценка эффективности лечения больных РМЖ.
- Мониторинг больных РМЖ с целью доклинического выявления рецидивов.

Клинико-диагностическая значимость СА 15–3

- Для РМЖ антиген СА 15–3 является стадиязависимым ОМ выбора: его повышенный уровень обнаруживают в 85% случаев при распространённом опухолевом процессе в молочной железе и только в 20% при I–II стадии РМЖ. Концентрация маркёра коррелирует также со степенью дифференцировки и злокачественности опухолей. Существует положительная корреляция между низкими предоперационными уровнями СА 15–3 и хорошим прогнозом у больных РМЖ.

- Достаточно низкая чувствительность СА 15–3 при ранних стадиях РМЖ не даёт возможности использовать его для ранней диагностики РМЖ. В то же время данный ОМ имеет высокую чувствительность ($> 70\%$) при выявлении рецидивов болезни (в среднем за 2,7 мес до их клинического проявления). В целом изменения уровней СА 15–3 в процессе динамического наблюдения за больными РМЖ, как правило, коррелируют с клиническим течением болезни, что позволяет успешно использовать его для мониторинга пациенток с данным заболеванием [1, 2, 49, 54, 87, 88, 91].

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, содержимое кист.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4°C до 24 ч, при -20°C до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (UBC)

Характеристика

UBC (Urinary Bladder Cancer) представляет собой растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18 – промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток. При пролиферации и злокачественной трансформации клеток экспрессия цитокератинов (в частности, 8 и 18) усиливается, что делает перспективным определение их в моче как ОМ при раке мочевого пузыря (РМП). Концентрации UBC в моче корректируют по отношению к уровню креатинина (CREA) и выражают в микрограммах на 1 мкмоль CREA [95, 98].

Дискриминационный уровень

ДУ составляет $4,9 \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль CREA.

Причины повышения UBC

- I. Злокачественные новообразования.
- Рак мочевого пузыря.
 - II. Другие заболевания.
 - Цистит.

- Воспалительные неврологические заболевания в острой фазе.
 - Бактериальная инфекция мочевых путей в период обострения.
- III. Инвазивные методы диагностики: цистоскопия.

Показания к исследованию

- Гематурия неясного генеза.
- Урологические жалобы.
- Уточняющая диагностика РМП.
- Мониторинг больных РМП.

Клинико-диагностическая значимость

Чувствительность UBC у первичных больных РМП составляет 60–87% при специфичности (относительно доноров) до 95% [95–98]. Уровень UBC при РМП отражает стадию опухолевого процесса и пролиферативную активность опухолевых клеток. Уровень UBC существенно выше при инвазивном раке, чем при поверхностном. У больных РМП, находящихся в стадии ремиссии, UBC был отрицателен в 97,4% случаев, и, напротив, в 70% уровень маркёра был повышен при рецидивах болезни. Всё это позволяет использовать UBC в уточняющей диагностике РМП в качестве прогностического фактора болезни, при оценке эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания [95, 96, 98, 99].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Средняя порция утренней мочи.

Требования к пробе

Мочу хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания. Забор пробы следует осуществлять до или спустя 10 дней после проведения инвазивных диагностических процедур (цистоскопии), а также до начала специфического лечения [99].

CYFRA 21–1

CYFRA 21–1 – растворимый фрагмент цитокератина 19 – каркасного белка клеток, молекулярная масса 30 кД. Как и другие цитокератины, он является маркёром эпителия и соответственно злокачественных новообразований эпителиального генеза [1, 2, 54, 100].

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы CYFRA 21–1 составляет 2,3 нг/мл.

Причины повышения CYFRA 21–1

I. Злокачественные новообразования.

- Рак лёгкого (плоскоклеточный, крупноклеточный).
- Рак мочевого пузыря.
- Плоскоклеточный рак различной локализации (шейки матки, пищевода и др.).
- Рак яичников.
- Рак прямой кишки (анальный канал).
- Рак молочной железы.
- Опухоли носоглотки.

II. Другие заболевания.

- Цирроз печени.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Бронхиальная астма.
- Инфекции дыхательных путей.

Показания к исследованию

- Уточняющая диагностика рака лёгкого.
- Мониторинг больных раком лёгкого.
- Мониторинг больных плоскоклеточным раком другой локализации.

Клинико-диагностическая значимость

- CYFRA 21–1 наиболее информативен в уточняющей диагностике рака лёгкого в аспекте дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями, а также между мелкоклеточным и немелкоклеточным раком лёгкого.
- Диагностическая чувствительность CYFRA 21–1 для РПМ составляет 42–52%. Исходно повышенный уровень CYFRA 21–1 до начала лечения — неблагоприятный прогностический фактор в плане быстрого прогрессирования заболевания.
- CYFRA 21–1 у больных плоскоклеточным раком (лёгкого, шейки матки) адекватно отражает эффективность проведённого лечения: повышенный уровень ОМ после завершения лечения — аргумент в пользу остаточной опухоли, а возрастание уровня этого маркёра в мониторинге свидетельствует о прогрессировании заболевания.

- CYFRA 21–1 может повышаться и при злокачественных новообразованиях другой локализации: РЯ, раке прямой кишки, РМЖ, РМП. Однако в этих случаях маркёр имеет сравнительно низкую диагностическую чувствительность (в сравнении с основными ОМ для этих опухолей) [1, 54, 78, 96, 100].

Методы исследования

Хемилюминесцентный, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость [54].

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

TU M2–PK

Характеристика

Tu M2–PK – опухолевая пируваткиназа типа M2 – один из ферментов гликолиза и катализирует перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата на АДФ с образованием пирувата и АТФ. Таким образом, она обеспечивает синтез АТФ в тканях с низким содержанием O_2 . В клетках нормальных тканей человека пируваткиназа функционирует в виде тетрамера из изоформ типов L-PK, R-PK, M1-PK. В опухолевых клетках в условиях гипоксии функционирует особый тип фермента – опухолевая пируваткиназа – димер типа M2 (Tu M2–PK). Его принципиальным отличием от других маркёров является отражение особенностей метаболизма опухолевых клеток вне зависимости от локализации опухоли [93, 94].

Дискриминационный уровень

ДУ составляет 17 ЕД/мл, «переходная зона» – 17–20 ЕД/мл.

Причины повышения Tu M2–PK

- I. Злокачественные новообразования.
 - Рак почки.
 - Рак пищевода.
 - Рак лёгкого.
 - Рак молочной железы.

- Колоректальный рак.
- Рак желудка.
- Рак поджелудочной железы [93, 94].
- II. Другие заболевания.
- Мастопатия.
- Бактериальные инфекции.
- Ревматизм.
- Диабетическая нефропатия.
- Диабетическая ретинопатия [93, 94].

Показания к исследованию

Мониторинг больных раком почки с целью оценки эффективности лечения и доклинического выявления развития рецидива.

Клинико-диагностическая значимость

Tu M2–РК имеет сравнительно высокую чувствительность (до 80%) и специфичность (до 90%) прежде всего при раке почки. У этих больных отмечено существенное увеличение уровня Tu M2–РК при прогрессировании злокачественного процесса. Маркёр можно использовать прежде всего для доклинического выявления рецидивов болезни.

Существует корреляционная связь между концентрациями Tu M2–РК у онкологических больных и стадией опухолевого процесса, что позволяет использовать его для уточнения степени его распространённости [93, 94].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

ЭДТА-плазма крови.

Требования к пробе

ЭДТА-плазму крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания.

НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА (НСЕ)

Характеристика

НСЕ впервые была обнаружена в нейронах мозга и периферической нервной системы. Она представляет собой изоэнзим цито-

плазматического гликолитического фермента енолазы, катализирующего превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват. У плода НСЕ обнаруживают в нервной и лёгочной ткани, у взрослых — преимущественно в нейроэндокринных структурах [1, 54, 91]. Биологический период полужизни НСЕ — 2 дня.

Дискриминационный уровень

Верхняя граница нормы фермента составляет 12,5 нг/мл.

Причины повышения НСЕ

I. Злокачественные новообразования.

- Нейроэндокринные злокачественные опухоли.
- Медуллярный рак щитовидной железы.
- Феохромоцитома.
- Карциноид.
- Мелкоклеточный рак лёгких.
- Семинома.
- Рак почки [1, 49, 91, 100].

II. Другие заболевания.

- Пневмония.
- Травмы головного мозга.
- Почечная недостаточность.
- Септический шок.
- Доброкачественные опухоли лёгких и печени.
- Доброкачественные опухоли нейроэктодермального происхождения [1, 91, 100].

Клинико-диагностическая значимость

- НСЕ, обладая высокой чувствительностью (44–87% в зависимости от стадии процесса) и специфичностью для мелкоклеточного рака лёгких, может использоваться в дифференциальной диагностике опухолей лёгкого, а также для мониторинга больных с целью оценки эффективности лечения.
- НСЕ — наиболее значимый (после стадии процесса) прогностический фактор выживаемости больных мелкоклеточным раком лёгких. У преобладающего (84%) большинства больных в случае ремиссии уровень маркёра нормализуется.
- Уровень НСЕ часто повышен у больных со злокачественными новообразованиями нейроэктодермального происхождения (нейробластомы, медуллобластомы, ретинобластомы), и с помощью данного маркёра можно осуществлять динамическое наблюдение за этими пациентами.

- НСЕ — дополнительный опухолевый маркёр при диагностике семиноме [1, 2, 49, 54, 91, 100].

Методы исследования

Иммуноферментный, хемилюминесцентный анализ.

Объект исследования

Сыворотка (плазма) крови, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, кистозная жидкость.

Требования к пробе

Образцы хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 6 мес. Следует избегать гемолиза и отсроченного центрифугирования крови, так как НСЕ присутствует в эритроцитах, тромбоцитах и плазматических клетках. Нельзя допускать повторных циклов замораживания–оттаивания [54].

ТИРЕОГЛОБУЛИН (ТГ)

Характеристика

ТГ — специфический йодсодержащий гликопротеин щитовидной железы, являющийся предшественником тиреоидных гормонов. ТГ синтезируется в фолликулярных клетках (А-клетки) щитовидной железы и накапливается в фолликулах. В норме ТГ выявляют в сыворотке крови лишь в незначительных количествах, его секреция в кровь находится под контролем тиреотропного гормона аденогипофиза. Период полужизни ТГ 3–4 дня [65–91].

Дискриминационный уровень ТГ

Верхняя граница нормы ТГ составляет 60 нг/мл.

Причины повышения

I. Злокачественные новообразования.

Фолликулярный и папиллярный рак щитовидной железы, особенно высокодифференцированные формы.

II. Другие заболевания.

- Тиреотоксикоз.
- Токсическая аденома.
- Тиреоидит.

Показания к исследованию

- Нарушения функции щитовидной железы.

- Рак щитовидной железы.
- Метастазы в лёгких с невыявленным первичным опухолевым узлом.
- Костные метастазы с невыявленным первичным опухолевым узлом [65, 91].

Клинико-диагностическая значимость

- В связи с возможным увеличением концентрации ТГ при различных заболеваниях щитовидной железы он не может использоваться в дифференциальной диагностике заболеваний данного органа. Вместе с тем определение его сывороточного уровня показано прежде всего больным раком щитовидной железы после радикального удаления органа с целью выявления скрытых метастазов и рецидивов болезни.
- ТГ можно использовать при дифференциальной диагностике при метастазах в лёгких или костных метастазах с невыявленным первичным очагом [1, 54, 91].

Методы исследования

Радиоиммунологический, иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка (плазма) крови.

Требования к пробе

Образцы хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 2 мес [101–105].

BONE TRAP

Характеристика

Bone TRAP представляет собой 5b-изоформу тартратрезистентной кислой фосфатазы (TRAP-5b) – фермента, секретируемого остеокластами в процессе резорбции кости.

Уровень Bone TRAP повышается при различных заболеваниях, связанных с усиленной резорбцией костной ткани. В отличие от других маркёров, сывороточный уровень Bone TRAP не зависит от состояния функции почек и печени [101–105].

Дискриминационный уровень

ДУ у женщин до 45 лет составляет 1,1–3,9 ЕД/мл, у женщин 45–55 лет – 1,1–4,2 ЕД/мл, в период постменопаузы – 1,4–4,2 ЕД/мл, у мужчин – 1,5–4,7 ЕД/мл.

Причины повышения Bone TRAP

- I. Злокачественные новообразования.
 - Прогрессирующее метастатическое поражение костей.
 - Костная локализация множественной миеломы.
- II. Другие заболевания.
 - Остеопороз.
 - Болезнь Педжета.
 - Гиперпаратиреоз.
 - Почечная остеодистрофия [104].

Показания к исследованию

- При остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии Bone TRAP используют для мониторинга анти-резорбтивной терапии (гормонозаместительной, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, бисфосфонатами).
- Мониторинг онкологических больных для доклинического выявления костных метастазов (прежде всего при раке молочной железы и раке предстательной железы) и для оценки эффективности терапии.

Клинико-диагностическая значимость

- Bone TRAP перспективен как ОМ метастатических поражений костей при РМЖ, РПЖ, а также при костной локализации множественной миеломы. Выявлены высокая клиническая чувствительность в диагностике костных метастазов РМЖ и РПЖ (соответственно 91,7 и 77,8%) в стадии прогрессирования при удовлетворительной специфичности Bone TRAP (88,2 и 83,9% соответственно).
- Увеличение сывороточного уровня Bone TRAP при развитии костных метастазов начинается за 2–6 мес до их скинтиграфического подтверждения.
- Bone TRAP позволяет дать объективную оценку эффекта противоопухолевой терапии костных метастазов: показано снижение его уровня при успешном применении бисфосфонатов у больных РМЖ и множественной миеломой, а также при локальной радиотерапии у пациентов с костными метастазами. При неэффективности терапии наблюдают возрастание уровня Bone TRAP.
- Учитывая высокую частоту проведения гормонотерапии как при РМЖ, так и при РПЖ и как следствие возможность развития остеопороза у этих больных, а также отражение маркёром активности процесса резорбции в момент обследования, вероятно, в мониторинге более информативным может явиться не абсолют-

ное значение Bone TRAP, а его динамика у каждого онкологического больного [104–106].

Методы исследования

Иммуноферментный анализ.

Объект исследования

Сыворотка крови.

Требования к пробе

Сыворотку крови хранят при температуре 4 °С до 24 ч, при –20 °С до 2 мес. Нельзя допускать повторных циклов замораживания – оттаивания. Образцы сыворотки не должны содержать антикоагулянты. У больных, которым переливали плазму, определяется несколько более высокая активность Bone TRAP.

Литература

1. *Faten-Moghadam A., Stieber P.* Sensible use of tumor markers / Ed. J. Hartmann. — Basel: Springer Verlag; Editiones Roche, 1993. — 78 p.
2. European Group on Tumor markers: Consensus recommendations // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, N 4A. — P. 2789–2819.
3. *Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al.* Purification of human prostate specific antigen // *Invest. Urol.* — 1979. — Vol. 17. — P. 159–163.
4. *Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А.* Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. — М.: Медпресс, 1999. — 143 с.
5. *Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J.A. et al.* Immunoreactive, prostate-specific antigen levels in female and breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patients age // *Clin. Biochem.* — 1994. — Vol. 27. — P. 75–79.
6. *Uria Jose A., Velasco G., Santamaria J. et al.* Prostate-specific membrane antigen in breast carcinoma // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349, N 9065. — P. 1601.
7. *Oesterling J.E., Jacobsen S. J., Chute C.G. et al.* Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men; establishment of age-specific reference ranges // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270, N 7. — P. 860–864.
8. *McCormack R.T., Rittenhouse H.G., Finlay J.A. et al.* Molecular form of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era // *Urology.* — 1995. — Vol. 45, N 7. — P. 729–744.
9. *Christensson A., Laurell C-B., Lilja H.* Enzymatic activity of prostate-specific antigen: and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors // *Eur. J. Biochem.* — 1990. — Vol. 194. — P. 755–763.

10. *Stenman U.H., Leinonen J., Alfihan H. et al.* A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer // *Cancer. Res.* — 1991. — Vol. 51. — P. 222–226.
11. *Ban Y., Wang M.C., Watt K.W. et al.* The proteolytic activity of human prostate-specific antigen // *Boichem. Biophys. Res. Commun.* — 1984. — Vol. 123. — P. 482–488.
12. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.* Рак предстательной железы. — М., 1999. — 153 с.
13. *Myrtle Y.F., Kimley P.Y., Your Z.P. et al.* Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management for prostate cancer. In advances in cancer diagnosis // *San Diego Hybritech. Inc.* — 1986. — Vol. 1. — P. 1–6.
14. *Григорьев М.Э., Мазо Б.Е., Степенский А.Б., Соловьева Е.В.* Количественный мониторинг простатического специфического антигена, его вариантов и молекулярных форм в скрининге и мониторинге больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.* — 2004. — Т. 33, №2. — С. 51–56.
15. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица, гл. ред. рус. изд. Меньшиков.* — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.
16. *Diamandis E.P.* Prostate specific antigen — new applications in breast and other cancers. // *Anticancer Res.* — 1996. — Vol. 16, N 6 C. — P. 3983–3986.
17. *Miller M.C., O'Dowd G.J., Partin A.W. et al.* Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer; impact of changing disease demographics // *Urology.* — 2001. — Vol. 57, N 6. — P. 1105–1111.
18. *Lilja H., Haese A., Bjork T. et al.* Significance and metabolism of complexed and noncomplexed prostate specific antigen forms, and human glandular kallikrein 2 in clinically localized prostate cancer before and after radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 2029–2035.
19. *Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Мишунина М.П.* Роль простат-специфического антигена в диагностике и мониторинге больных раком предстательной железы: Пособие для врачей. — М., 2000. — 18 с.
20. *Sumi Sh., Aria K., Yoshida K.* Separation methods applicable to prostate cancer dicynosis and monitoring therapy // *J. Chromatogr. B.* — 2001. — Vol. 764. — P. 445–455.
21. *Veneziano S, Pavlica P, Querz S.R. et al.* Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1990. — Vol. 18. — P. 112–116.
22. *Babaian R.J., Miyashita H., Evans R.B., Ramirez E.I.* The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence

of prostate cancer: relationship to gland volume and age // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 147. — P. 837–840.

23. *Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al.* The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen // *Ibid.* — 1992. — Vol. 147. — P. 817–821.

24. *Etzioni R., Shen Y., Petteway J.C., Brawer M.K.* Age-specific prostate-specific antigen: a reassessment // *Prostate Suppl.* — 1996. — Vol. 7. — P. 70–77.

25. *Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M. et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1542–1547.

26. *Bangma C.H., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H.* The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density // *Urology.* — 1995. — Vol. 46. — P. 779–784.

27. *Prestigiacomo A.F., Lilja H., Pettersson K. et al.* A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario // *J Urol.* — 1996. — Vol. 156. — P. 350–354.

28. *Carter B.C., Pearson J.D., Metter E.J. et al.* Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA.* — 1992. — Vol. 267. — P. 2215–2220.

29. *Gann P.H., Hennekens C.H., Stampfer M.J.* A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer // *Ibid.* — 1995. — Vol. 273. — P. 289–294.

30. *Schmid H.P.* Prostate specific antigen doubling time in diagnosis and follow-up of patients with prostate cancer // *Tumour Marker Update.* — 1996. — Vol. 8. — P. 71–77.

31. *Collins G.N., Martin P.J., Wynn-Davies A. et al.* The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1744–1747.

32. *Herschman J.D., Smith D.S., Catalona W.J.* Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations // *Urology.* — 1997. — Vol. 50. — P. 239–243.

33. *Воробьев А.В.* Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы // *Практическая онкология. Рак предстательной железы.* — 2001. — Т. 6, № 2. — С. 8–16.

34. *Partin A.W., Braver M.K., Bartsch G. et al.* Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 1787–1791.

35. American Urological Association Prostatespecific antigen (PSA) best practice policy // *Oncology*. 2000. — Vol. 14, N 2. — P. 267–268.

36. *Woodrum D., French C., Shamel L.B.* Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage condition // *Urology (Suppl. 6A)*. — 1996. — Vol. 48. — P. 33–39.

37. *Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Кушлинский Н.Е. и др.* Рак предстательной железы и простатспецифический антиген // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 1. — С. 44–48.

38. *Stamey T.A., Kabalin J.N., McNeal J.E.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II Radical prostatectomy treated patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 1076–1083.

39. *Stamey T.A., Kabalin J.N., Ferrari M.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III Radical treated patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 1084.

40. Ахмедова С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА125 у больных раком яичников: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2003. — 25 с.

41. *Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и др.* Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля за эффективностью терапии больных распространенным раком яичников: Пособие для врачей. — М., 2002. — 23 с.

42. NIH Consensus Conference Ovarian Cancer: Scrinig, treatment and Follow-up // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273. — P. 491.

43. *Masahashi T., Matsuzawa K., Ohsawa M. et al.* Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation // *Obstet Gynecol.* — 1988. — Vol. 72, N 3. — P. 328.

44. *Lehtovirta P., Apter D., Stenman V.H.* Serum CA 125 levels during the menstrual cycle // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1990. — Vol. 97. — P. 930–933.

45. *Koper N.P., Thomas C.M.G., Massuger et al.* Serum CA125 concentrations in women of different ages, hormonal status, or clinical conditions // *Int J. Gynecol. Cancer*. — 1997. — Vol. 7. — P. 405–411.

46. *Bast R.C., Xu F.J., Yu Y.U. et al.* CA 125: The past and the future // *Int. J. Biol. Markers*. — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 179–187.

47. *Kabawat S.E., Bast R.C.Jr., Bhan A.K. et al.* Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125 // *Int J. Gynecol. Pathol.* — 1983. — N 2. — P. 275–285.

48. *Tuxen M.K.* Tumor marker CA125 in ovarian cancer // *J. Tumor Marker Oncol.* — 2001. — Vol. 16, N 1. — P. 49–67.

49. *Pandha H.S., Waxman J.* Tumor marker. Review // *Q. J. Med.* — 1995. — Vol. 88. — P. 233–241.

50. *Африкян М.Н., Жордания К.И.* Клиническая оценка применения карбогидратного антигена СА 125 в процессе диагностики и лечения

больных раком яичников // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 22–24.

51. *Meden H., Fattahi-Meibodi A.* CA 125 in benign gynecological conditions // *Int. J. Biol. Markers.* — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 231–237.

52. *Fateh-Moghadam A., Stieber P., Seidel D.* Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. J. Hartmann Verlag GmbH. — 1991.

53. *Tabor A., Jensen F.R., Bock J.E. et al.* Feasibility study of randomized trial of ovarian cancer screening // *J. Med. Screen.* — 1994. — Vol. 1, N 4. — P. 215–219.

54. Опухолевые маркеры и их обследование // Сборник по материалам фирмы Immunotech (A coulter company), серия «Info line». — Прага, 1998. — 28 с.

55. *Шелепова В.М., Порханова Н.В., Соколов А.В. и др.* Значение определения CA125 в диагностике и прогнозировании рецидивов рака яичников // *Акуш. и гин.* — 1996. — № 1. — С. 21–25.

56. *Алексеева М.Л., Андреева Е.Н., Новиков Е.А. и др.* Определение антигенов CA125, CA199 и РЭА у гинекологических больных для дифференциальной диагностики и оценки эффективности оперативного лечения и последующего мониторинга // Там же. — 1995. — № 5. — С. 25–28.

57. *Алексеева М.Л., Фанченко Н.Д., Новиков Е.А. и др.* Опухолевые маркеры в гинекологии // Там же. — С. 35–37.

58. *Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F. et al.* Combinations of multiple serum markers are superior to individual assay for discriminating malignant from benign perlvic masses // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 111–116.

59. *Rustin G.J.S.* The clinical value of tumor markers in managements of ovarian cancer // *Ann. Clin. Biochem.* — 1996. — Vol. 33. — P. 284–289.

60. ACOG Committee Opinion Number 280: The Role of the Generalist Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Ovarian Cancer // *Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1413.

61. *Brooks S.E.* Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. S80.

62. *Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M. et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299. — P. 448.

63. *Slentz K., Senagore A., Hibbert J. et al.* Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? // *Am. Surg.* — 1994. — Vol. 60. — P. 528.

64. *Пророков В.В., Малихов А.Г., Кныш В.И.* Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // *Практическая онкология. Рак прямой кишки.* — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 77–81.

65. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Серологические опухолевые маркеры и их применение в клинической онкологии / Под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. — М., 2000.

66. Ebeling F.C., Schmitt U.M., Untch M. et al. Tumour marker CEA and CA 15-3 as prognostic factors in breast cancer — univariate and multivariate analysis // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, N 4A. — P. 2545–2550.
67. Steiber P., Fateh-Moghadam A., Wadlich H. et al. CA 72-4; A new tumor marker for stomach cancer // *Recent Results in Tumor Diagnosis and Therapy* / Ed. R. Klapdor. — Munich: Zuckschwerdt, 1990. — P. 23–26.
68. Fillela, Molina R., Jo J. et al. Tumor associated glykoprotein 72 (TAG 72) levels in patients with non-malignant disease // *Bull. Cancer.* — 1992. — P. 271–277.
69. Kodama I., Koufugi K., Kawabata F. et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA // *Int. Surg.* — 1995. — Vol. 80. — P. 45.
70. Lamerz R. CA 72-4 (TAG 72-4) // *Clinical Laboratory Diagnosis* / Ed. L. Thomas. — Frankfurt: TH-Books. 1st English ed., 1998. — P. 9522–955; 5th German ed., 1998. — P. 973–976.
71. Lokich J.J., Zamcheck N., Lowenstein M. Sequential carceroembryonic antigen levels in the therapy of metastatic Breast Cancer // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 89. — P. 902.
72. Heinemann V., Schermuly M.M., Stieber P. et al. CA19-9: A predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2433.
73. Cataltepe S., Luke C., Silverman G. et al. TD-10 SCC antigen workshop // *Tumor Biol.* — 2002. — Vol. 23. — P. 17.
74. Nilsson O., Roijer E., Nilsson K. Characterisation of ISOBM TD-10 SCCA monoclonal antibodies // *Ibid.* — P. 15.
75. Roijer E., Kosinska U., Andersson J. et al. Rearrangement of SCC antigen genes // *Ibid.* — 1998. — Vol. 19. — P. 84.
76. Ngan H., Cheung A., Lauder J. et al. Prognostic significance of serum tumor markers in carcinoma of the cervix // *Ibid.* — P. 439–444.
77. Schmidt-Rhode P., Shulz K., Sturm G. et al. SCC antigen for monitoring cervical cancer // *Int. J. Biol. Markers.* — 1988. — Vol. 3, N 2. — P. 87–94.
78. Gaarenstroom K., Bonfrer J., Korse C. et al. Value of CYFRA 21-1, TPA and SCC antigen in predicting extracervical disease and prognosis in cervical cancer // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 2955–2958.
79. Rosati G., Riccardi F., Tucci A. Use of tumor markers in the management of head and neck cancer // *Int. J. Biol. Markers.* — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 179–183.
80. Hefler L., Obermair A., Tempfeler C. et al. Serum concentrations of SCC antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer // *Int. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 84, N 3. — P. 299–303.
81. Niklinski J., Furman M., Kozłowski M. Evaluation of SCC antigen in the diagnosis and follow-up of patients with non-small cell lung carcinoma // *Neoplasma.* — 1999. — Vol. 39, N 5. — P. 279–282.

82. *Esajas M., Duk J., de-Bruijn H. et al.* Clinical value of routine serum SCC antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 19. — P. 3960–3966.

83. *Micke O., Prott F., Schafer U. et al.* The impact of SCC antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20, N 6. — P. 5113–5115.

84. *de Bruijn H., Duk J., Vander Zee A. et al.* The clinical value of SCC antigen in cancer of the uterine cervix // *Tumor Biol.* — 1998. — Vol. 19. — P. 505–516.

85. *Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al.* Preoperative serum SCC, CA 125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002. — Vol. 81, N 5. — P. 451–457.

86. *Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др.* Опухоль-ассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — № 4. — С. 12–14.

87. *Bon G.G., Kenemans P., Yedeemac A. et al.* Clinical relevance of the tumor marker CA 15-3 in the management of cancer patients // *From Clone to Clinic* / Eds D.J.A. Crommelin, H. Schellekens. — Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1990. — P. 111–122.

88. *Маршутина Н.В., Сергеева Н.С.* Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы // *Рос. онкол. журн.* — 2002. — № 4. — С. 45–48.

89. *Vashi A.R., Oesterling J.E.* Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer // *Mayo. Clin. Proc.* — 1997. — Vol. 72, N 4. — P. 337–344.

90. *Абелев Г.И.* Эмбриональные антигены в опухолях. Анализ в системе альфа-фетопroteина. Опухолевый рост как проблема биологического развития. — М., 1979. — С. 148–173.

91. *Таранов А.Г.* Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). — М.: Издатель Макеев, 2002. — 287 с.

92. *Birkenfeld S., Noiman G., Krispin M. et al.* The incidence and significance of serum HCG and CEA in patients with gastrointestinal malignant tumors // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1989. — Vol. 15. — P. 103–108.

93. *Elgenbrodt E., Basenau D., Holthusen S. et al.* Quantification tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) in human carcinomas // *Anticancer Res.* — 1997. — Vol. 17 — P. 3135–5156.

94. *Oremek G.M., Teigelkamp S., Kramer W. et al.* The pyruvate kinase isoenzyme M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma // *Ibid.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2599–2602.

95. *Heicappell R., Schostak M., Muller M. et al.* Evaluation of urinary bladder cancer antigen as a marker for diagnosis of transitional cell carcinoma

of the urinary bladder // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2000. — Vol. 60, N 4. — P. 275–282.

96. *Hernandez-Cerceno M., Gonzalez de Buitrago J.M., Navajo.* Cytokeratins (UBC and CyFRA 21-1) and nuclear matrix proteins (NMP22) as urine tumor markers in the diagnosis of bladder cancer // Med. Clin. (Barc). — 2000. — Vol. 114, N 10. — P. 361–366.

97. *Silen A., Rizvi S.S., Letocha H. et al.* Evaluation of the UBC test in the urine of healthy individuals, patients with benign disorders and urinary bladder cancer // Oncol. Rep. — 2000. — Vol. 7, N 6. — P. 1269–1274.

98. *Сергеева Н.С., Родина И.А., Русаков И.Г. и др.* Исследование UBC антигена как возможного уринологического маркера рака мочевого пузыря // Рос. онкол. журн. — 2004. — № 1. — С. 30–33.

99. *Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Мазо Е.Б. и др.* Использование маркера UBC в диагностике рака мочевого пузыря: Пособие для врачей. — М., 2004. — 18 с.

100. *Сергеева Н.С., Маршутина Н.В.* Серологические маркеры в онкопульмонологии // Клиническая онкопульмонология / Под ред. А.Х. Трахтенберга, В.И. Чиссова. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000.

101. *Roodman G.D.* Cell biology of the osteoclast // Exp. Hematol. — 1999. — Vol. 27. — P. 1229–1241.

102. *Halleen J.V., Hentunen T.A., Hellman J. et al.* Human bone tartrate-resistant acid phosphatase: Purification and development of an immunoassay // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11. — P. 1444–1452.

103. *Halleen J.M., Alatalo S.L., Jackal A.J. et al.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption // Ibid. — 2000. — Vol. 15. — P. 16–19.

104. *Mose S., Menzel Ch., Kurth A.A. et al.* Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as serum marker of bone metabolism in cancer patients // Anticancer Res. — 2003. — Vol. 23 — P. 2783–2788.

105. *Любимова Н.В., Пашков М.В., Тюляндин С.А. и др.* Тартратрезистентная кислая фосфатаза — биохимический критерий костного метастазирования // Сибир. онкол. журн. — 2004. — № 12. — С. 22–25.

106. *Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Маршутина Н.В. и др.* TRAP-5b — новый серологический маркер метастатического поражения костной ткани // Рос. онкол. журн. — 2005. — № 6. — С. 8–12.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным ВОЗ, 70–75% онкологических больных нуждаются в проведении лучевой терапии, этот показатель ниже 70% при занижении показаний к лучевому лечению или в ряде регионов при неадекватном техническом оснащении отделений лучевой терапии.

В 2004 г. в Российской Федерации выявлено 468 029 больных (219 414 мужчин и 248 615 женщин) с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования. Прирост абсолютного числа заболевших злокачественными новообразованиями по сравнению с 2003 г. составил 2,8%. Число состоявших на учёте больных со злокачественными новообразованиями в 2004 г. составило 2 319 740 человек, т.е. 1,6% населения страны.

43,3% злокачественных новообразований были диагностированы в I–II стадии, 24,8% – в III стадии. Рак в стадии *in situ* был установлен в 0,7% всех новых случаев.

Морфологическая верификация диагноза злокачественного новообразования выполнена в 79,1% случаев.

Доля больных, умерших в течение 1-го года после установления диагноза, составила 33,2% (в 2003 г. 33,8%).

В 2004 г. в онкологических учреждениях России из больных, взятых на учёт с диагнозом злокачественного новообразования, получили специальное противоопухолевое лечение по радикальной программе 227 505 (51,4%) человек. Отношение числа закончивших радикальное лечение к числу больных, выявленных в I–III стадии опухолевого процесса, составило 75,4%.

В 2004 г. 22 832 (5,2%) больных со злокачественными новообразованиями от числа вновь выявленных и 7,5% от числа больных, выявленных в I–III стадии опухолевого процесса, от проведения лечения отказались. Среди отказавшихся от лечения 32,3% составили больные с опухолевым процессом I–II стадии.

В 2004 г. 39 233 пациента (8,9% от числа больных со злокачественными новообразованиями с впервые установленным диагнозом и 13,0% от числа больных с I–III стадией опухолевого процес-

са) не получили специального лечения в связи с наличием противопоказаний к его проведению. Среди них доля пациентов с опухолевым процессом I–II стадии составила 23,8%.

По сравнению с 2003 г. увеличился удельный вес хирургического метода в качестве самостоятельного специального лечения — 44,3%, а также наиболее эффективного комбинированного или комплексного метода — 31,7%. Доля лучевого метода в структуре применяемых видов лечения снизилась (15,7% против 16,2% в 2003 г.).

Лучевой метод как самостоятельное лечение преобладал при лечении злокачественных заболеваний шейки матки — 50,4%, полости рта и глотки — 42,7%, гортани — 38,4%, пищевода — 27,8%.

Комбинированный или комплексный метод использовался в наибольшем объёме при лечении злокачественных новообразований молочной железы — 73,6%, яичников — 76%, тела матки — 62,2%, гортани — 39,4%, мочевого пузыря — 37,7%.

Химиолучевой метод в качестве самостоятельного лечения применялся у 2,6% больных.

Лучевой метод в сочетании с другими методами применён у 18,3% больных со злокачественными новообразованиями: при опухолях полости рта и глотки — 58,1%, шейки матки — 56,1%, гортани — 44,5%, пищевода — 32,4%.

ЛЕЧЕНИЕ

Для планирования лечения онкологического больного необходимо учитывать следующие моменты.

- Клинический диагноз должен быть подтверждён морфологически. Если все попытки (пункция, трепано- и ножевая биопсии) оказываются безуспешными, заключительным этапом диагностики является операция.
- Исключение составляет одна ургентная ситуация — поражение средостения с синдромом сдавления верхней полой вены либо трахеи. В этом случае предположительный диагноз ставят на основании данных рентгенологического и ультразвукового исследований, а затем вопрос о срочном лечебном пособии решает расширенный консилиум специалистов. Как только состояние больного улучшится, прибегают к уточняющей диагностике, включающей инвазивные методы (трахеобронхоскопия с биопсией либо транстрахеальной или трансбронхиальной пункцией, трансторакальная пункция, парастеральная медиастиномия).
- После завершения первичной и уточняющей диагностики план лечения обязательно составляет консилиум в составе хирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта.

- При планировании лечебной тактики необходимо определить, что превалирует, польза от противоопухолевого лечения или риск тяжёлых осложнений и ухудшение качества жизни пациентов. Анализ неудач хирургического лечения свидетельствует, что 30–40% из них приходится на рецидивы в локорегионарной зоне. Это больные, которым необходимо проводить дополнительную лучевую терапию до, во время операции или после неё. Таким образом можно улучшить результаты лечения онкологических больных за счёт снижения частоты рецидивов.

При лучевой терапии в качестве противоопухолевого средства используют различные виды ионизирующих излучений, источниками которых служат радиоактивные изотопы и аппараты.

При воздействии излучений на биологические объекты происходит ионизация и возникает цепь радиационно-химических реакций. При этом одну из основных ролей играет радиолиз воды. Цепная реакция завершается выходом свободных радикалов, токсичных для опухолевых и нормальных клеток.

Различают фотонное и корпускулярное излучение. Глубина проникновения в ткани и плотность ионизации зависят от массы частицы и её заряда. При квантовом излучении, практически не располагающем массой, глубина проникновения в ткани значительна, плотность невелика. Именно его используют для всех видов наружного облучения (гамма-аппараты). Используют также ускорители электронов, генерирующие пучки быстрых электронов и фотонное (тормозное) излучение высоких энергий. Из корпускулярного излучения в клинических целях применяют нейтроны и протоны. В связи с особенностью протонного пучка, отдающего энергию коротким импульсом в пределах пика Брега (пик Брега – интервал, в пределах которого реализуется заданная лечебная доза), его применяют для прицельного облучения небольших, глубокорасположенных мишеней (гипофиз, сетчатка глаза). Нейтроны обеспечивают большую плотность ионизации, при этом нивелируется кислородный эффект, поэтому их применяют при лечении особо радиорезистентных опухолей или рецидивов.

ЦЕЛИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая терапия – локальный метод лечения злокачественных опухолей, направлена на улучшение результатов локального лечения новообразований.

Лучевую терапию используют как самостоятельный метод, как компонент комбинированного и комплексного лечения.

Самостоятельная лучевая терапия: дистанционная (ДЛТ), контактная (внутриполостная — ВПЛТ, внутритканевая, аппликационная) и сочетанная.

В объём облучения обязательно включают первичный очаг и зоны субклинического распространения опухоли в прилежащих тканях, лимфатических путях и узлах первого порядка.

Цель лучевой терапии — радикальное, паллиативное, симптоматическое лечение.

Варианты комбинированной лучевой терапии: предоперационная (ДЛТ), интраоперационная (ИОЛТ: ДЛТ или контактная), послеоперационная (ДЛТ, ВПЛТ, сочетанная).

При определении показаний к комбинированному лечению больных со злокачественными новообразованиями необходимо изучить и оценить индивидуальные прогностические факторы, обусловленные как состоянием пациента, так и особенностями течения опухолевого процесса.

- Локализация опухоли.
- Степень распространения опухолевого процесса.
- Характер роста опухоли.
- Гистологическая структура и степень анаплазии.
- Темпы роста опухоли.
- Пути распространения.
- Возможность выполнения и объём операции.
- Общее состояние больного.

ЦЕЛИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Расширение показаний к радикальному комбинированному лечению больных с местно-распространёнными опухолями.
 - Повышение онкологической радикальности при выполнении операций.
 - Снижение частоты развития рецидивов.
- Различают 3 основные формы предоперационной лучевой терапии.
- Облучение резектабельных форм опухоли.
 - Облучение условно-резектабельных опухолей.
 - Облучение с отсроченным селективным оперативным вмешательством.

При облучении зон клинического и субклинического распространения опухоли перед операцией прежде всего добиваются летального повреждения наиболее высокозлокачественных пролиферирующих клеток, большая часть которых расположена в хорошо оксигенированных периферических участках новообразования, в зонах её роста как в пер-

вичном очаге, так и в метастазах. Летальные и сублетальные повреждения получают и неразмножающиеся комплексы раковых клеток, благодаря чему снижается их способность к приживлению в случае попадания в рану, кровеносные и лимфатические сосуды. Гибель опухолевых клеток в результате лучевого воздействия приводит к уменьшению размера опухоли, отграничению её от окружающих нормальных тканей за счёт разрастания соединительных элементов (при проведении длительного предоперационного облучения и отсроченных операциях). При морфологическом исследовании удалённых опухолевых тканей выявляют повышение степени дифференцировки в результате гибели анаплазированных более радиочувствительных клеток. Лучевое поражение опухоли выражается в усилении дистрофических и некробиотических процессов: исчезновении митозов, дискомплектации раковых клеток, усилении плазмочитарной и гистиоцитарной инфильтрации стромы, пролиферации фибробластов, нарастании склероза. Эти факторы способствуют повышению резектабельности опухоли, возможности абластичного выполнения оперативных вмешательств, уменьшая частоту развития рецидивов и метастазов.

Для увеличения очаговой дозы излучения при предоперационном облучении нужно использовать радиопротекторы, защищающие нормальные органы и ткани (кратковременная гипоксия, создаваемая вдыханием газовой смеси, содержащей 8–10% кислорода), нетрадиционные схемы фракционирования дозы (мультифракционированное, динамическое облучение). Повышение эффекта от ионизирующего излучения без увеличения дозы достигают применением радиосенсибилизаторов — гипербарической оксигенации, электронакцепторных соединений, локальной СВЧ-гипертермии.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Распад опухоли с угрозой кровотечения.
- Ослабленное состояние больного при наличии выраженной анемии, интоксикации.
- Средняя и тяжёлая степень сахарного диабета.

МЕТОДИКИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

- Режим классического фракционирования: 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–45 Гр за 4–4,5 нед лечения. В объём облучения включают первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Операцию выполняют через 2–3 нед.

- Укрупнённое фракционирование: 4–5 Гр за 4–5 дней до СОД 20–25 Гр. В объём облучения включают первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. Операцию выполняют через 1–3 дня.

ЦЕЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Стерилизация операционного поля от рассеянных в процессе оперативного вмешательства злокачественных клеток и их комплексов.
- Эрадикация оставшихся злокачественных тканей после неполного удаления опухоли и метастазов.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Выбор объёма и методики облучения на основе данных, полученных во время операции, и морфологического изучения удалённых тканей.
 - Не оказывает влияния на сроки операции.
 - Не влияет на ход операции и послеоперационного периода.
- В объём облучения включают зоны субклинического распространения или регионарного метастазирования опухоли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- Осложнённый длительный послеоперационный период.
- Ослабленное состояние больного (выраженная анемия).
- Декомпенсация жизненно важных функций.

МЕТОДИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Дозы облучения при радикально выполненных операциях: 45–50 Гр в режиме классического фракционирования (1,8–2 Гр в день 5 дней в неделю) или средними фракциями 3–3,5 Гр с дневным дроблением с интервалом между ними 4–5 ч.

При нерадикальных операциях необходимо проводить дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте или сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

Дозы самостоятельной ДЛТ: 60–70 Гр (схема динамического фракционирования — 3 фракции по 4 Гр, далее по 2 Гр с дневным дроб-

лением дозы на 2 фракции с интервалом между ними 4–5 ч; гиперфракционирование — 1,2 Гр 3 раза в день с интервалом 4–5 ч).

Дозы сочетанной лучевой терапии: 40–60 Гр — ДЛТ (схема динамического фракционирования — 3 фракции по 4 Гр, далее по 2 Гр с дневным дроблением дозы на 2 фракции с интервалом между ними 4–5 ч), 28–35 Гр — контактная лучевая терапия (5–7 Гр 1–2 раза в неделю).

Интервал между операцией и началом лучевой терапии составляет 3 нед. В случаях отсрочки начала облучения из-за нарушения процессов заживления послеоперационной раны возрастает потенциальная опасность активного роста диссеминированных опухолевых клеток.

ЦЕЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Облучение злокачественных опухолей однократной высокой дозой ионизирующего излучения, когда доступ к опухоли обеспечен хирургическим путём и облучается опухоль или ложе после её удаления.

Показания к ИОЛТ:

- местно-распространённый опухолевый процесс;
- рецидивы опухоли после лучевого, комбинированного и хирургического лечения.

Варианты ИОЛТ:

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

Дозы ИОЛТ: 15 Гр; 20–25 Гр в условиях общей газовой гипоксии.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

План лечения больных со злокачественными новообразованиями обязательно должен обсуждаться и утверждаться на консилиуме в составе хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта с участием рентгенологов, анестезиологов. Индивидуально решают вопрос о необходимости консультации других специалистов — кардиолога, невропатолога, эндокринолога и т.д.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

С больным необходимо провести разъяснительную беседу и ответить на следующие вопросы: как действует лучевая терапия, каковы успехи лучевой терапии, каков риск лучевой терапии, как проводится сеанс облучения, побочные эффекты (реакции), режим, диета (необходима щадящая диета, исключая острую, кислую, соленую и грубую пищу, включающая большое количество жидкости — около 2 л в день).

Не рекомендуют загорать, посещать сауну, принимать биостимуляторы, а различные витамины и пищевые добавки принимать только по рекомендации лечащего врача.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

После завершения лечения через 1 мес проводят контрольное обследование с оценкой эффекта проведенного лечения. При наличии остаточной опухоли и выявлении генерализации опухолевого процесса намечают дальнейшую тактику лечения на консилиуме специалистов (хирург, лучевой терапевт, химиотерапевт). При излечении больному рекомендуют динамическое наблюдение с контрольным обследованием каждые 3 мес в течение 1-го года наблюдения, далее 1 раз в год.

**ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ
ОПУХОЛИ
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Процесс канцерогенеза опухолей головы и шеи включает динамические взаимодействия многих факторов. Приблизительно 90% опухолей головы и шеи возникает после воздействия канцерогенов, известных как канцерогены верхнего отдела дыхательного и пищеварительного тракта.

Основной канцероген плоскоклеточной карциномы головы и шеи — табак и табакоподобные вещества, такие, как листья бетеля. С табаком тесно взаимосвязано употребление алкоголя, который может усиливать канцерогенный эффект. Другие важные этиологические факторы — вирусы, генетическая предрасположенность, профессиональные вредности, воздействие радиации и питание^В.

Воздействие табака и алкоголя

Наиболее значимый, широко распространённый и в принципе устранимый канцерогенный фактор — курение. Распространённость курения в России — одна из самых высоких в мире. Около 50–60% мужчин являются активными курильщиками; возраст начала курения, по данным социологов, в последние годы снизился до 10 лет.

Табак оказывает канцерогенное действие, в котором более важна продолжительность, чем интенсивность. Основная канцерогенная активность сигаретного дыма обусловлена содержащимися в нем смолами. Хотя риск возникновения бронхогенного рака при курении сигар ниже, чем при курении сигарет, курение сигар также связано с развитием плоскоклеточного рака головы и шеи. Часто встречающаяся локализация плоскоклеточного рака ротовой полости по латеральной поверхности языка и на дне ротовой полости может быть связана с канцерогенами, попадающими в слюну. У курильщиков, имеющих привычку постоянно держать сигарету в одной и той же части рта, рак развивается именно в этом месте. Это говорит о том, что физическое и термическое воздействие может быть способствующим фактором. Вместе с тем у людей, бросивших курить, по сравнению с людьми, никогда не курившими, риск возникновения рака остается повышенным в течение 15 лет^В.

Количество курящих людей в развивающихся странах увеличивается на 2% в год, напротив, в развитых странах отмечается уменьшение числа курящих на 1,5% в год.

Различные локализации и поражаемость раком головы и шеи наблюдаются в разных регионах, культурах и демографических груп-

пах, соответствующих многочисленным разновидностям табака и других веществ.

В США, где людей, курящих табак, больше, чем людей, его жующих, плоскоклеточный рак ротовой полости и гортаноглотки насчитывает около 3% среди всех видов рака, а в Бомбее, где привычно жевать листья бетеля, лайма (разновидность лимона), катеху и арекового ореха, — соответственно 50%. Для тех регионов Азии, где обычно курят сигары домашнего производства, держа зажжённый конец во рту, эндемичен плоскоклеточный рак твёрдого нёба. Наибольшее число случаев рака ротовой полости отмечено в Юго-Восточной Азии, рака губ — в Ньюфаундленде, рака носоглотки — в Южном Китае. Соотношение заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи у мужчин и женщин колеблется от 12:1 во Франции до 1:1 в Бангалоре (Индия). В США 40 лет назад это соотношение составляло 4:1, сегодня — 1:2. Заболеваемость раком головы и шеи изменяется на протяжении времени в зависимости от изменения обычаев применения табака. Увеличение употребления табака женщинами, подростками, детьми предполагает повышение смертности от рака головы и шеи в следующие несколько десятилетий.

Занимая ведущее место, табак тем не менее не является единственным канцерогенным фактором возникновения опухолей головы и шеи. Накоплены неопровержимые доказательства высокой синергической канцерогенной активности курения и злоупотребления алкоголем. Алкоголь является важным канцерогенным фактором, способствующим возникновению по крайней мере 75% опухолей головы и шеи. Большинство исследователей считают, что этанол сам по себе является важным фактором^В.

Генетическая связь

Уровень арильной гидрокарбонгидроксилазы — фермента, который активизирует полициклический гидрокарбонат (главный канцероген в сигаретном дыме), выше у больных раком гортани, чем в контрольной группе. Об ассоциации между развитием плоскоклеточного рака головы и шеи и специфичными человеческими лейкоцитарными антигенами тоже были сообщения. У пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи повышена чувствительность повреждённой кластогениндуцированной хромосомы. О повышении риска плоскоклеточного рака головы и шеи было сообщено в анализе мутагениндуцированных повреждённых хромосом. Генетические факторы и факторы окружающей среды, возможно, могут прогнозировать заболеваемость раком^В.

Профессия

Факторы риска развития рака — вредные производства (никель, асбест и др.).

Радиация

Не существует прямой корреляции между экспозицией ионизирующей радиации и развитием плоскоклеточного рака головы и шеи. Рак кожи ассоциируется с β -ультрафиолетовым воздействием; известны только две ассоциации между радиацией и опухолями верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта — опухоли околоносовых пазух и щитовидной железы. Пациенты, подвергшиеся облучению головы и шеи в детстве, имеют высокий риск возникновения сарком в зрелом возрасте^B.

Питание

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что витамин А и β -каротин играют профилактическую роль в развитии эпителиальных новообразований. Дефицит каротиноидов является фактором риска плоскоклеточного рака верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта и рака лёгких. Профилактическую роль могут играть другие микроэлементы в пище, богатой каротином^B.

САРКОМЫ

Саркомы, возникающие в костях или внекостных мягких тканях головы и шеи, встречаются редко. Чаще всего наблюдаются остеогенная саркома, злокачественная фиброгистиоцитома, рабдомиосаркома, фибросаркома, синовиальная саркома, ангиосаркома и хондросаркома. Полное удаление — главное в лечении этих опухолей, роль радиации или химиотерапии менее определённа^B.

Остеогенная саркома — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование костей, хотя редко поражает кости черепа и лицевого скелета (менее 10%). При черепно-лицевой остеогенной саркоме прогноз лучше, чем при саркоме длинных костей; 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 35–40%.

10% хондросарком наиболее часто образуются в челюстях, околоносовых пазухах и гортани. Хондросаркомы глотки имеют тенденцию к медленному росту, хорошо дифференцированы, вероятность метастазирования небольшая. Благоприятный прогноз наблюдается при радикальном хирургическом удалении опухоли, которое часто дополняется реконструктивной и косметической операцией. Выживаемость при хондросаркоме прямо пропорциональна раз-

меру и стадии опухоли; 5-летняя выживаемость больных с медленно растущими, радикально удалёнными опухолями варьирует от 70 до 90%^A.

Злокачественная фиброгистиоцитома — самая распространённая саркома мягких тканей у взрослых, но только в 3–10% эта опухоль развивается на голове и шее. Околоносовые пазухи — самая частая первичная локализация опухоли, далее следуют черепно-лицевые кости, глотка, мягкие ткани шеи и ротовая полость. Эти опухоли очень агрессивны, с высокой частотой рецидивов и отдалённых метастазов (25–30%). Метастазы в регионарные лимфатические узлы редки; 2-летняя выживаемость колеблется от 30 до 40%^B.

Лимфомы могут возникать в любых структурах в области головы и шеи.

Эстеziонейробластома

Эстеziонейробластома (нейробластома органов обоняния) составляет около 3% опухолей носа. Она образуется в обонятельном эпителии верхней носовой полости и решётчатой пазухи. Внутричерепное распространение происходит через естественные отверстия решётчатой кости. Способ лечения зависит от размера и локализации опухоли. Обычно на начальном этапе заболевания выполняют широкое хирургическое иссечение, с краниофасциальной резекцией, которое дополняют полным удалением всего решётчатого комплекса. Дополнительно лучевую и химиотерапию используют для больших опухолей.

Опухоль имеет высокую склонность к множественным локальным рецидивам. Количество отдалённых метастазов составляет 10–20%.

РАК ГОРТАНИ

МКБ-10: · С32 Злокачественное новообразование гортани.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак гортани занимает первое место среди злокачественных опухолей головы и шеи, составляя 2,6% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями человека. За последние 10 лет увеличения заболеваемости раком гортани не отмечено.

В 2004 г. впервые рак гортани в РФ был диагностирован у 7001 больного. Около 1/3 пациентов (32,4%) имели I и II стадии заболевания, 49,6% — III стадию, 15,5% — IV стадию. Среди больных раком этой локализации 96% составляют мужчины. Пик заболеваемости зафиксирован у мужчин в возрасте 65–74 лет, у женщин — 70–79 лет. Показатель заболеваемости раком гортани составил 4,9 на 100 000 населения. Смертность от рака гортани в 2004 г. среди мужчин составила 5355 человек, среди женщин — 247 человек [8]. В течение первого года после установления диагноза умерли 32,8% больных, что связано не только с поздней диагностикой, но и с отказом больных от ларингэктомии, приводящей к потере голосовой функции^А [23].

ПРОФИЛАКТИКА

При анализе частоты заболеваемости раком гортани в различных регионах учитывают комплекс факторов — степень урбанизации, географические особенности, профиль промышленных предприятий, местные обычаи. Наиболее значимым и широко распространённым канцерогенным фактором считают курение. По данным ВОЗ, употребление табака было причиной рака гортани у 85% больных. В России курят 50–60% мужчин. В последние десятилетия возрастает число курящих среди женщин и лиц молодого возраста.

Помимо курения, у большинства больных можно отметить в анамнезе длительный период употребления алкоголя, работа в условиях повышенной запылённости (особое значение имеет пыль, содер-

жащая радиоактивные или вредные химические вещества, металлическая пыль), высокой температуры и др. Накоплены доказательства высокой синергической канцерогенной активности курения и злоупотребления алкоголем. В настоящее время установлено, что определённые типы вируса папилломы человека ответственны за развитие рака и предраковых заболеваний различной локализации. Так, папилломатоз, являющийся облигатным предраком гортани, ассоциируется с вирусом HPVs 10 и 11^c [15, 16].

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ГОРТАНИ ПО СИСТЕМЕ TNM (6-е ИЗДАНИЕ, 2002 г.)

Гортань делят на 3 отдела: надсвязочный (вестибулярный), область голосовых связок (средний) и подсвязочный.

■ **Надсвязочная область:**

- ◇ часть надгортанника выше подъязычной кости, включая верхушку;
- ◇ черпаловидно-надгортанная складка со стороны гортани;
- ◇ черпаловидный хрящ;
- ◇ часть надгортанника ниже подъязычной кости;
- ◇ желудочковые связи (ложные голосовые связки);
- ◇ гортанные желудочки.

■ **Область голосовых связок:**

- ◇ истинные голосовые связки;
- ◇ передняя комиссура;
- ◇ задняя комиссура.

■ **Подсвязочная область** — область, находящаяся ниже голосовых связок до нижнего края перстневидного хряща.

Т – первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).

Надсвязочная область

- T1 — опухоль ограничена одной анатомической областью надсвязочной части, подвижность голосовых связок сохранена.
- T2 — опухоль поражает слизистую оболочку или несколько анатомических частей надсвязочной области или одну часть надсвязочной области и одну или несколько частей голосовых связок, подвижность голосовых связок сохранена.

- T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или распространением на позадиперстневидную область или преднадгортанные ткани.
- T4a — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или другие прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы (подборочно-язычную, подъязычно-язычную, нёбно-язычную и шиловидно-язычную), подподъязычные мышцы.
- T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Область голосовых связок

- T1 — опухоль ограничена голосовыми связками(ой) без нарушения подвижности (может быть вовлечена передняя или задняя коммиссура).
- T1a — опухоль ограничена одной связкой.
- T1b — опухоль распространяется на обе связки.
- T2 — опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области и/или имеется нарушение подвижности голосовых связок.
- T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или поражением окологласового пространства и/или щитовидного хряща (внутренней пластины).
- T4a — опухоль распространяется на щитовидный хрящ и/или прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи, мышцы языка, глотку.
- T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

Подсвязочная область

- T1 — опухоль ограничена подсвязочной областью.
- T2 — опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью.
- T3 — опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовой связки.
- T4a — опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящ и/или на прилежащие к гортани ткани: трахею, щитовидную железу, пищевод, мягкие ткани шеи.
- T4b — опухоль распространяется на превертебральное пространство, медиастинальные структуры или охватывает сонную артерию.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 3 см в наибольшем измерении.
- N2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении либо метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2a — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2c — метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N3 — метастазы в лимфатических узлах размером более 6 см в наибольшем измерении.

M — отдалённые метастазы

- MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 — имеются отдалённые метастазы.

G — гистопатологическая дифференцировка

- GX — степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 — высокая степень дифференцировки.
- G2 — средняя степень дифференцировки.
- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированная опухоль.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R. Определения R-классификации применимы ко всем локализациям опухолей головы и шеи.

- Rx — наличие остаточной опухоли не определяется.
- R0 — остаточной опухоли нет.
- R1 — микроскопическая остаточная опухоль.
- R2 — макроскопическая остаточная опухоль.

рTNM – патологическая классификация

Категории рТ, рN, рМ соответствуют категориям Т, N и М. В материале, полученном при частичной шейной лимфодиссекции, должно находиться не менее 6 лимфатических узлов. В материале, полученном при радикальной лимфодиссекции, должно содержаться не менее 10 лимфатических узлов для морфологического исследования.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – TisN0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
- Стадия II – T2N0M0
- Стадия III:
 - ◇ T1N1M0;
 - ◇ T2N1M0;
 - ◇ T3N0–1M0.
- Стадия IVa:
 - ◇ T1–3N0–2M0;
 - ◇ T4aN1–2M0.
- Стадия IVb – T4b любая N M0.
- Стадия IVc – любая T любая N M1.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Наиболее часто раковая опухоль локализуется в вестибулярном отделе гортани. При раке этого отдела гортани чаще, чем при поражении складочного отдела, обнаруживают эндофитный рост опухоли, проявляющийся более злокачественным развитием. Так, при раке вестибулярного отдела гортани эндофитная форма роста опухоли отмечена у $36,6 \pm 2,5\%$ больных, смешанная – у $39,8 \pm 2,5\%$; протекающая менее агрессивно экзофитная форма роста наблюдалась в 23,6% случаев. При поражении голосовых связок эти формы роста опухоли обнаружены у $13,5 \pm 3,5$, $8,4 \pm 2,8$ и $78,1 \pm 2,9\%$ случаев соответственно^в [14, 15]. Типичной морфологической формой злокачественной опухоли гортани был плоскоклеточный ороговевающий рак.

Саркомы – редкое заболевание гортани, составляющее, по данным литературы, 0,9–3,2% всех злокачественных опухолей этого органа. Наиболее часто эти опухоли развиваются у мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Саркомы гортани имеют гладкую поверхность, редко изъязвляются, характеризуются медленным ростом и редким метастазированием.

Саркомы представляют собой менее однородную группу, чем рак. В литературе описаны круглоклеточная саркома, карциносаркома, лимфосаркома, фибросаркома, хондросаркома, миосаркома^С [14].

Регионарные метастазы при раковых опухолях гортани выявлены у $16,3 \pm 1,5\%$ больных, при локализации опухоли в вестибулярном отделе — у $49,2 \pm 4,0\%$, в связочном отделе — у $6,3\%$, в подсвязочном — у $9,4\%$.

Развитие раковой опухоли вестибулярного отдела отмечают у 60–65% больных. Рак этой локализации протекает особенно агрессивно; раковая опухоль быстро распространяется на окружающие ткани и органы: преднадгортанниковое пространство поражается у 37–42% больных, грушевидный синус — у 29–33%, язычные валикулы — у 18–23%^В [14, 24].

Частота поражения раковой опухолью складочного отдела гортани составляет 30–35%. Охриплость, возникающая даже при опухоли голосовых связок небольших размеров, заставляет больного обратиться к врачу вскоре после появления этого симптома. В более позднем периоде к охриплости присоединяется затруднённое дыхание, вызванное стенозом просвета гортани экзофитной частью опухоли и появлением неподвижности одной из её половин. Опухоль поражает преимущественно передние или средние отделы голосовых складок. Клиническое течение рака этого отдела наиболее благоприятное^В [16].

Рак подскладочного отдела гортани диагностируют у 3–5% больных. Опухоли этой локализации имеют, как правило, эндофитную форму роста. Они стенозируют просвет гортани, вызывая затруднение дыхания на вдохе. Распространяясь в направлении голосовой складки и инфильтрируя её, эти опухоли приводят к охриплости; другое направление роста этих опухолей — верхние кольца трахеи. В 23,4% случаев можно обнаружить распространение опухоли на несколько отделов гортани, что проявляется соответствующей симптоматикой^В [14, 16].

Частота регионарного метастазирования рака гортани в значительной степени зависит от локализации опухоли. Так, при поражении вестибулярного отдела она бывает наиболее высокой (35–45%). Особенно часто метастазы располагаются в области слияния общей лицевой и внутренней яремной вен. Позднее поражаются лимфатические узлы средней и нижней трети глубокой яремной цепи, боковой треугольник шеи.

Рак голосовых складок метастазирует редко (0,4–5,0%). Метастазы локализуются в лимфатических узлах глубокой яремной цепи.

Частота регионарного метастазирования при раке подскладочного отдела гортани составляет 15–20%. Метастазами поражаются предгортанные и предтрахеальные лимфатические узлы, а также узлы глубокой яремной цепи и передневерхнего средостения; отдалённые метастазы выявляют сравнительно редко (1,3–8,4%); локализуются в лёгких, позвоночнике и других органах^В [14, 16, 24].

ДИАГНОСТИКА

По характеру первых симптомов заболевания и их изменениям можно судить об исходной локализации опухоли, что важно для прогнозирования прогрессирования и радиочувствительности опухоли. Если больные предъявляют жалобы на парестезию, чувство инородного тела в горле и ощущение неудобства при глотании, то следует исключить опухолевое поражение надскладочного отдела гортани. Присоединение к этим симптомам болей при глотании, иррадирующих в ухо на стороне поражения, почти патогномонично для опухолей этой локализации. При жалобах пациентов на охриплость можно заподозрить рак складочного отдела гортани. По мере прогрессирования процесса появляются боли, затруднение дыхания, связанные со стенозом гортани. Постепенное увеличение стеноза на фоне медленно прогрессирующей охриплости свидетельствует о поражении подскладочного отдела^В [15, 16].

Осмотр и пальпация

При осмотре изучают состояние кожи, форму и контуры шеи, степень активных движений гортани, её конфигурацию. При пальпации уточняют объём, конфигурацию, смещаемость гортани, крепитацию, состояние лимфатических узлов шеи. Одновременно следует прислушиваться к дыханию и голосу больного, чтобы не пропустить признаки стеноза гортани и дисфонии^В [14].

Непрямая ларингоскопия

При этом исследовании определяют локализацию и границы опухоли, форму роста, окраску слизистой оболочки, её целостность, величину просвета голосовой щели, степень подвижности голосовых складок, наличие хондроперихондрита^В [16].

Фиброларингоскопия

Фиброларингоскопия позволяет осмотреть отделы гортани, в ряде случаев недоступные для непрямой ларингоскопии: гортанные желу-

дочки, фиксированный отдел надгортанника, подскладочный отдел, переднюю комиссуру. Фиброларингоскопия — метод выбора при тризме. При эндоскопии можно произвести прицельную биопсию^В [38].

Рентгенологические методы исследования

Рентгенография в боковой проекции в дополнение к данным, полученным при прямой ларингоскопии, позволяет получить сведения о поражении опухолью преднадгортанникового пространства, фиксированного отдела надгортанника, хрящевого скелета гортани и окружающих гортань мягких тканях. Томография позволяет уточнить распространение опухолевого процесса в гортанные желудочки и подскладочный отдел. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки обязательно^В [24].

Компьютерная томография

КТ имеет большое значение при выявлении прорастания опухоли в преднадгортанниковое и околоскладочное пространство^В [15].

Гистологическое исследование

Диагноз злокачественной опухоли любой стадии до начала лечения должен быть подтверждён гистологическим исследованием, которое является заключительным этапом диагностики. Анализ данных о 195 больных, которым биопсия была произведена до поступления в МНИОМ им. П.А. Герцена, выявил ошибочные заключения у 27,7% из них. Достоверные результаты при биопсии были получены в лечебных учреждениях, в которых систематически занимаются диагностикой и лечением онкологических больных и накоплен большой опыт выполнения биопсии и трактовки полученных гистологических препаратов^В [16].

В тех случаях, когда повторная биопсия не выявляет опухоль, а клиническая картина характерна для рака, необходимо прибегнуть к интраоперационной диагностике и произвести тирео- или ларингофиссуру со срочным гистологическим исследованием; этим методом может быть получен необходимый материал и установлен морфологический диагноз.

Исследования регионарных метастазов

Появление регионарных метастазов осложняет течение болезни, ухудшает прогноз. Основные методы диагностики регионарных метастазов — пальпация, УЗИ и цитологическое исследование.

Пальпация регионарных зон метастазирования на шее должна быть проведена у каждого больного. Необходимое её условие — исследо-

вание всех возможных зон метастазирования (верхних, средних и нижних узлов глубокой яремной цепи, преларингеальных, претрахеальных, надключичных).

УЗИ — один из методов раннего распознавания метастазов рака гортани на шее. Применение современных аппаратов с датчиками 7,5 МГц и более позволяет обнаружить непальпируемые метастазы рака гортани на шее.

При подозрении на поражение метастазами выполняют пункцию лимфатического узла (при непальпируемых узлах — под контролем УЗИ). Подозрительными по метастазированию являются нарушение структуры узла, её неравномерность с преобладанием гипозоногенных участков, рост узла при динамическом наблюдении^В [15].

Цитологическое исследование. Тонкоигльную аспирационную пункцию регионарных лимфатических узлов на шее выполняют с целью получения морфологического подтверждения регионарных метастазов. При непальпируемых метастазах её производят под контролем УЗИ. Диагностическая достоверность такой пункции с последующим цитологическим исследованием приближается к 100% (у 8,5% после повторной пункции)^В [11].

ЛЕЧЕНИЕ

Особенность лечения рака гортани — стремление не только излечить больного, но и восстановить голосовую, дыхательную и защитную функции органа. На ранних стадиях рака гортани полного выздоровления можно добиться с помощью лучевой терапии, хирургического вмешательства или их сочетания.

Не следует догматически подходить к выполнению первоначального плана лечения. В процессе лучевой терапии выявляют один из наиболее существенных признаков опухоли — её радиочувствительность. В зависимости от её выраженности корректируют первоначальный план лечения^В [15, 16, 24].

Планировать лечение необходимо на консилиумах хирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов; при необходимости к участию в консилиуме приглашают эндоскопистов, рентгенологов и патоморфологов. Для обсуждения плана лечения необходимо располагать информацией о локализации опухоли в гортани, её границах, распространении на соседние отделы, преднагортанниковое и околоскладочное пространство, форме роста, особенностях гистологического строения и морфологической дифференцировке. В процессе лечения к этим критериям добавляется информация о радиочувствительности опухоли при оценке степени её резорбции. При био-

псии после предоперационной дозы лучевой терапии или микроскопического исследования после хирургического вмешательства правильность оценки этого критерия может быть проконтролирована при определении степени лучевого патоморфоза опухоли^В [16].

Рак среднего отдела гортани стадии T1–T2

Рак этого отдела гортани обладает высокой радиочувствительностью, поэтому лечение начинают с лучевой терапии. Лучевое лечение в предоперационной дозе (35–40 Гр) не ухудшает заживление тканей, если после него выполняют операцию. В тех случаях, когда резорбция опухоли более 50% её объёма, а её остаток небольшой, через 2 нед продолжают лучевую терапию до терапевтической дозы (60–65 Гр). Морфологическими исследованиями было показано, что после предоперационной дозы лучевой терапии клетки опухоли начинают репопулировать через 3–4 нед из радиорезистентных клеток, тем самым нивелируется предоперационный эффект лучевой терапии. В связи с этим интервал между этапами лечения не должен превышать 2 нед^В [22].

Следует отметить, что хирургическое вмешательство, выполняемое после полной дозы лучевой терапии, чревато опасностью послеоперационных осложнений, приводящих к образованию свищей и фарингостом, аррозий магистральных сосудов, существенно пролонгирующих послеоперационный период и затрудняющих его введение^С [2, 33].

При лечении рака голосовых складок стадии T1–T2 лучевую терапию проводят с двух встречных полей под углом 90°; высота поля составляет 8 см, ширина — 6 см. При наличии регионарных метастазов можно рекомендовать поля, направленные сзади наперёд под углом 110°^В [16, 24].

Вместо методик классического фракционирования дозы (по 2 Гр 5 раз в неделю) в настоящее время применяют более эффективную методику дробления дозы на 3,3 Гр (по 1,65 Гр с каждого поля) 3 раза в неделю. Используя эту методику, можно за 10 лечебных сеансов в течение 22 дней подвести к опухоли дозу 33 Гр, эквивалентную 40 Гр^С [7].

В случае продолжения лучевой терапии по радикальной программе на втором этапе подводят к опухоли ещё 25 Гр. При этом используют классическое функционирование по 2 Гр 5 раз в неделю как более щадящее; это позволяет избежать повреждения хрящей и развития хондроперихондрита^С [7, 37].

Помимо лучевой терапии, проводимой в обычных условиях (в воздухе), в МНИОИ им. Герцена разработан метод лучевой тера-

пии в условиях гипербарической оксигенации (ГБО). Преимущества этого метода при предоперационном облучении — усиление лучевого повреждения опухоли, уменьшение лучевого повреждения нормальных тканей, включённых в объём облучения, снижение частоты лучевых эпителиитов^С [6, 34].

Использование ГБО позволило снизить при предоперационном облучении суммарную очаговую дозу (СОД) до 23,1 Гр (7 сеансов по 3,3 Гр), что эквивалентно 30 Гр при классическом фракционировании в тех случаях, когда изначально планируется комбинированное лечение с выполнением резекции гортани. Морфологическое изучение лучевого патоморфоза показало, что III степень патоморфоза у этих больных была в 2 раза выше, чем после подведения 33 Гр в воздухе (соответственно 69,2 и 34,1%^С) [6].

Подобные наблюдения послужили основанием для расширения показаний к самостоятельной лучевой терапии в условиях ГБО по радикальной программе^В [7].

При выявлении радиорезистентности рака среднего отдела гортани в стадии T1–T2 на втором этапе лечения после предоперационной лучевой терапии в дозе 40 Гр (в воздухе) выполняют функционально-сохранную операцию^В [4, 19, 21, 26]. При раке складочного отдела гортани, если опухоль не распространяется на переднюю комиссуру и черпаловидный хрящ, выполняют боковую резекцию гортани. Если опухоль распространяется на переднюю комиссуру, производят переднебоковую резекцию. Следует отметить, что резекция гортани в качестве самостоятельного метода даёт аналогичные результаты^В [12, 45]. Однако в этом случае исключается возможность излечения больного без операции с помощью лучевой терапии, при которой сохраняется высокое качество голоса.

Рак среднего отдела гортани стадии T3–T4

При раке среднего отдела гортани в стадии T3–T4 на первом этапе проводят химиолучевое или лучевое лечение, на заключительном — ларингэктомию^В [17, 24]. В последние годы разработаны методики функционально-сохранных операций при раке стадии T3, однако их выполняют по строгим показаниям^С [29, 30]. При лучевой терапии рака в стадии T3 излечение возможно только у 5–20% больных.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика резекции гортани при раке в стадии T3 с эндопротезированием. Показания к этой операции: поражение с одной стороны с переходом на переднюю комиссуру и другую сторону более чем на 1/3 при сохранении интактности черпаловидных хрящей; поражение 3 отделов гортани

с одной стороны с инфильтрацией подвязочного отдела, требующее резекции перстневидного хряща.

Для того чтобы избежать рубцового стеноза гортани, её просвет формируют на трубчатом протезе, изготовленном на основе винилпирролидона и акрилатов, пропитанных антисептиком, или из медицинского силикона. Через 3–4 нед после формирования рубцового каркаса просвета резецированной гортани протез удаляют через рот^В [16].

Рак надскладочного отдела гортани

При раке стадии T1 и T2 лечение следует начинать с лучевой терапии. Верхнюю границу поля облучения поднимают выше горизонтальной ветви нижней челюсти на 1,5–2 см. Методика фракционирования дозы и СОД при предоперационной лучевой терапии и облучении по радикальной программе для всех отделов гортани идентичны. Если после лучевой терапии в предоперационной дозе (40 Гр) опухоль уменьшалась незначительно (менее чем на 50%), то выполняют горизонтальную резекцию гортани^В [15, 42, 43].

Лечение рака этого отдела гортани в стадии T3 и T4 начинают с неoadъювантной химиотерапии. После двух курсов химиотерапии проводят лучевую терапию в предоперационной дозе.

Окончательная тактика лечения определяется после 40 Гр. В случае остаточной опухоли (более 50%) больному выполняют операцию в объёме резекции гортани, если остаточная опухоль имеет небольшие размеры, и ларингэктомию при её больших размерах. Опухоли, локализующиеся в передней комиссуре, подкомиссуральной области, гортанном желудочке, черпаловидном хряще радиорезистентны; поражение этих отделов гортани — веский аргумент в пользу операции^В [16, 24].

Рак подскладочного отдела гортани

При раке подскладочного отдела гортани в стадии T1 и T2 лечение начинают с лучевой терапии; её результаты оценивают после предоперационной дозы (40 Гр), при резорбции опухоли менее 50% выполняют хирургическое вмешательство (при данном распространении опухоли гортани с формированием её просвета на трубчатом силиконовом протезе)^С [15].

При распространении опухоли этого отдела гортани до стадии T3 и T4 предоперационную лучевую терапию не проводят, так как у больных имеется стеноз просвета гортани до начала лечения или велика опасность его развития в процессе лучевой терапии. Лече-

ние начинают с ларингэктомии с 5–6 кольцами трахеи. Лучевую терапию проводят в послеоперационном периоде^В [15, 16, 41].

Рецидивы рака гортани

Основной метод лечения рецидивов рака гортани хирургический. В зависимости от степени распространения опухоли, формы роста, морфологической дифференцировки выбирают объём хирургического вмешательства от резекции до ларингэктомии^С [9, 15].

Лечение регионарных метастазов

Зоны регионарного метастазирования включают в поле облучения при пред- или послеоперационной лучевой терапии по поводу рака гортани.

Превентивные операции (при отсутствии пальпируемых и определяемых при УЗИ метастазов) выполняют при глубоком эндофитном росте опухоли с разрушением хрящей гортани, при распространении опухолей на гортаноглотку, щитовидную железу и трахею^С [12, 40].

При наличии регионарных метастазов выполняют фасциально-фулярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи; при прорастании опухоли во внутреннюю яремную вену или грудноключично-сосцевидную мышцу резецируют эти анатомические структуры (операция Крайла)^В [10, 15, 41].

При обнаружении у больного раком гортани единичных метастазов в лёгких и печени решают вопрос о возможности удаления этих образований^С [16].

Наличие трахеостомы не препятствует проведению лучевой терапии, её включают в поле облучения^С [2, 25, 45].

Химиотерапию проводят больным распространённым раком надскладочного отдела гортани (поражение корня языка, гортаноглотки, мягких тканей шеи). При раке подскладочного и складочного отделов гортани химиотерапия малоэффективна^С [5, 14].

Неoadъювантная химиотерапия состоит из двух идентичных курсов с дневными перерывами между ними.

- 1-й день — цисплатин в дозе 75 мг/м² на фоне гипергидратации и форсированного диуреза.
- На 2–5-е сутки — 5-фторурацил в дозе 750 мг/м^{2В} [15].

ПРОГНОЗ

После проведённого консервативного и хирургического лечения больные нуждаются в тщательном регулярном и длительном наблюдении.

Сроки наблюдения:

- первые полгода — ежемесячно;
- вторые полгода — через 1,5–2 мес;
- 2-й год — через 3–4 мес;
- 3–5-й год — через 4–6 мес^В [15, 16, 24].

На прогноз влияют локализация опухоли, её распространённость, форма роста, степень дифференцировки, радиочувствительность^С [15].

Пятилетняя выживаемость больных раком гортани при T1N0M0 составляет 92,3%, при T2N0M0 — 80,1%, при T3N0M0 — 67%. Следует отметить, что результаты лечения после функционально-щадящих операций, выполненных по строгим показаниям, не хуже, чем после ларингэктомии^В [16, 24, 41, 42].

РЕАБИЛИТАЦИЯ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

Потеря голосовой функции после ларингэктомии — частая причина отказа больных от этой операции [18]. В настоящее время широкое распространение получил логопедический метод реабилитации голосовой функции^А [31, 32]. Однако он имеет ряд недостатков: трудности с освоением методики заглатывания воздуха в пищевод и его выталкивания при фонации, небольшой объём пищевода (180–200 мл) в качестве резервуара для воздуха, гипертонус или спазм сжимателей глотки. При использовании этого метода голос хорошего качества может быть достигнут у 45–60% больных [3, 8]. Этих недостатков лишён существенно усовершенствованный в МНИОИ им. П.А. Герцена хирургический метод реабилитации голоса после ларингэктомии. Он основан на принципах создания шунта между трахеей и пищеводом, через который мощный поток воздуха из лёгких проникает в пищевод и глотку; он вызывает вибрационную активность глоточно-пищеводного сегмента, являющегося генератором голоса. Голосовой протез, помещённый в просвет шунта, пропускает воздух из лёгких в пищевод и препятствует попаданию жидкости и пищи в обратном направлении^А [20, 27].

Проведённый акустический анализ выявил большие преимущества трахеопищеводного голоса (с использованием голосовых протезов) перед пищеводным. Так, частота основного тона составляет 110 и 85 Гц, громкость — 68 и 45 Дб, максимальное время фонации 13 и 5 с соответственно [36]. С помощью этого метода хорошее качество голоса было достигнуто у 93,3% больных^А [13, 14, 28, 35].

Таким образом, каждая операция по поводу рака гортани должна заканчиваться реабилитацией голосовой функции [39].

Литература

1. Антонив В.Ф., Васылев Т.Я. Формирование пищевода голоса и трахеостома // Рос. онкол. — 2002. — Т. 1. — №1. — С. 66.
2. Ахундов А.А. Разработка хирургических методов лечения рака гортани после неэффективного курса лучевой терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
3. Балацкая Л.Н. Речевая реабилитация и качество жизни после лечения больных опухолями головы и шеи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2001.
4. Битюцкий П.Г. Функционально-щадящие операции при комбинированном лечении рака гортани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
5. Ваккер А.В. Лечение распространенных форм рака гортани с применением модифицирующих факторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Минск, 1994.
6. Дарьялова С.Л., Демидов В.П., Битюцкий П.Г. Комбинированное лечение рака гортани с предоперационной лучевой терапией в условиях гипербарической оксигенации // Мед. рад. — 1983. — № 1. — С. 18–23.
7. Дарьялова С.Л., Ольшанский В.О., Битюцкий П.Г. Лучевая терапия и комбинированное лечение больных раком гортани // Методические рекомендации. — М., 1989.
8. Ермакова И.И., Золотых А.О. Особенности реабилитации голоса у больных после удаления гортани // Рос. оторинолар. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 348–356.
9. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А. Злокачественные опухоли головы и шеи. — Томск, 1998. — С. 348–356.
10. Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л. Опухоли ЛОР-органов. — М., 1979.
11. Кондратьева Т.Т. Цитологические аспекты дифференциальной диагностики новообразований в области головы и шеи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
12. Огольцова Е.С., Пачес А.И., Матякин Е.Г. и др. Комбинированное лечение рака гортани III стадии с различной последовательностью облучения и операции. Оценка превентивных методов воздействия на регионарные зоны (по материалам кооперированного рандомизированного исследования) // Вестн. оторинолар. — 1990. — № 3. — С. 52–56.
13. Ольшанский В.О., Решетов И.В., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Реабилитация голосовой функции с помощью голосовых протезов после удаления гортани по поводу рака // Там же. — 2003. — № 5. — С. 4–7.
14. Ольшанский В.О., Чиссов В.И., Решетов И.В. и др. Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и протезированием при раке гортани (клинические, методологические и функциональные аспекты). — М., 2004.

15. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. — М., 1997.
16. *Пачес А.И., Олышанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х.* Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. — М., 1988.
17. *Петерсон Б.Е., Чиссов В.И., Пачес А.И.* Атлас онкологических операций. — М., 1987.
18. *Поварова И.А.* Психологический статус больных после резекции или экстирпации гортани вследствие онкологического заболевания // Рос. оторинолар. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 53.
19. *Погосов В.С.* Атлас оперативной оториноларингологии. — М., 1993.
20. *Сдвижков А.М., Кожанов Л.Г., Кучеренко Е.С.* Эндопротезирование в хирургии рака гортани : материалы Рос. конф. оторинолар. — 2002. — С. 332–333.
21. *Ушаков В.С., Швелев Н.В.* Новые возможности для оценки результатов функционального состояния гортани у больных после органосохраняющих операций по поводу рака // Новости оторинолар. и логопед. — 1998. — Т. 15, №3. — С. 49–50.
22. *Чиссов В.И., Дарялова С.Л.* Избранные лекции по клинической онкологии. — М., 2000.
23. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2001 году (заболеваемость и смертность). — М., 2003.
24. *Чойинзонов Е.Ц., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д. и др.* Реабилитация больных опухолями головы и шеи — Томск, 2003.
25. *Шахсуварян С.Б.* Трахеотомия у больных с опухолями головы и шеи. — СПб., 2004.
26. *Amatsu M.* Surgical technique for postlaryectomy voice rehabilitation // Laryngoscope. — 1980. — Vol. 90, N 8. — P. 1378–1386.
27. *Blom E., Hamaker R.C., Singer M.J.* Tracheoesophageal voice restoration on following total laryngectomy. — Lond., 1998.
28. *Bloun M.T., Montgomery W.W.* Microbiology of tracheagranulation tissue association with silicone airway prostheses // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1996. — Vol. 105. — P. 624–627.
29. *Danilidis J., Nikolaon A.* Vertical laryngectomy: our results after treating 81 cases of T3 laryngeal carcinomas // J. Laryngol. Otol. — 1992. — Vol. 106, N 4. — P. 349–352.
30. *Dedo H.H.* A technique for vertical hemilaryngectomy to prevent stenosis and aspiration // Laryngoscope. — 1989. — Vol. 85. — P. 978–984.
31. *Doyle P.J.* Foundation of voice and speech rehabilitation following laryngeal cancer. — San Diego, 1996.
32. *Erenstein S., Irolman W.* Secondary tracheoesophageal puncture with local anesthetic // Laryngoscope. — 2002. — Vol. 112. — P. 634–637.
33. *Feigin J.* Organ-preserving and reconstruction laryngeal and tracheal surgery. Folia otorhinolaryngological // Pathol. Respir. — 1999. — Vol. 4. — P. 3–4.

34. *Glassburn J.R., Brady G.W., Plenk H.P.* Hyperbaric oxygen in radiation therapy // *Cancer*. — 1987. — Vol. 39, N 2. — P. 751–765.
35. *Hilgers J.M., Schouwenburg.* A new low resistance self-retaining prosthesis (Provox) for voice rehabilitation after total laryngectomy // *Laryngoscope*. — 1990. — Vol. 100, N 11. — P. 1202–1207.
36. *Locaw A., Juily J.* Postlaryngectomy voice restoration // *Arch. Otorhinolaryngol.* — 1992. — Vol. 18. — P. 252–255.
37. *Zohar Y., Rahima M., Shvili Y.* The controversial treatment of anterior commissure carcinoma of the larynx // *Laryngoscope*. — 1992. — Vol. 102, N 2. — P. 667–707.
38. *Maisel R.H., Vermeersch H.* Panendoscopy for second primaries in head and neck // *Ann. Otol.* — 1981. — Vol. 90, N 5. — P. 460–464.
39. *Olshansky V., Dvornichenko V., Kojanov L., Novozhilova.* Postlaryngectomy voice restoration in oncology // *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir.* — 2000. — N 5. — P. 23–25.
40. *Piquet J.J.* Les laryngectomies subtotales fonctionnelles // *Acta Otorhinolaryngol.* — 1984. — N 1. — P. 11–16.
41. *Richardson Y.L.* Surgical and radiological effects upon the development of speech after total laryngectomy // *Ann. Otol.* — 1980. — N 3. — P. 204–208.
42. *Serafini J.* Laryngectomy reconstructive // *Rev. Laryngol.* — 1978. — Vol. 93, N 1–2. — P. 23–40.
43. *Skolnik E.M., Yee K.F., Martin L.O.* Carcinoma of the laryngeal Glottis // *Ther. Res. Laryngoscop.* — 1975. — Vol. 85. — P. 1453–1466.
44. *Slavin D.C., Fernand C.T.* Factor analyses of patient esophageal speech. // *J. Speech Hear. Res.* — 1995. — Vol. 39, N 6. — P. 1224–1235.
45. *Snow J.B., Gelber R.D.* Comparison of preoperative and postoperative radiation therapy for patients with carcinoma of the head and neck // *Acta Otolaryngol.* — 1981. — Vol. 91, N 5–6. — P. 611–626.
46. *Talaot M.* Upon tracheotomy // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1991. — Vol. 100. — P. 643–646.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2004 г. в России было выявлено 8258 случаев рака щитовидной железы, из них 15,5% при профилактических осмотрах. Диагноз получил морфологическое подтверждение в 95,1% случаев. Количество больных с опухолевым процессом I–II стадии составило 72,6%, III стадии – 16,3%. У 8,5% при установлении диагноза были выявлены отдалённые метастазы. Грубый показатель заболеваемости лиц обоего пола составил 5,8 на 100 000 населения. В 1993–2004 гг. прирост показателя составил 108,2%. Стандартизованный показатель заболеваемости женского населения России равен 6,9 (грубый показатель значительно выше – 9,3), мужского населения – 1,4 и 1,7 соответственно. Прирост стандартизованного показателя заболеваемости женщин в 1993–2004 гг. составил 103,3%, в то время как показатель заболеваемости мужчин повысился на 49,3%^А [3].

Риск развития злокачественных новообразований щитовидной железы, начиная с пубертатного возраста, значительно выше в женской популяции. Так, в возрасте 30–39 лет женщины заболевают в 7 раз чаще мужчин. В 2004 г. женщины составили 86% всех больных с выявленными злокачественными опухолями щитовидной железы^А [3].

Повозрастные показатели заболеваемости растут с увеличением возраста, в 45–49 лет выходя на плато, заканчивающееся возрастной группой 65–69 лет. При этом каждая 5-я злокачественная опухоль щитовидной железы диагностирована у женщин в возрасте 40–49 лет. Максимум заболеваемости (13,1) приходится на возрастную группу 50–59 лет^А [3].

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^А [1]

- Расстройства нейроэндокринной регуляции.
- Дефицит йода.
- Молекулярные и генетические нарушения.
- Радиация^А.

ПРОФИЛАКТИКА^А [2]

Восстановление нейроэндокринной регуляции, восполнение дефицита йода, устранение воздействия радиации.

СКРИНИНГ^А [2, 3]

Ежегодные диспансеризации.

КЛАССИФИКАЦИЯ (А)

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы

Источники развития	Гистологическая структура	
	доброкачественная опухоль	злокачественная опухоль
А-клетки (фолликулярные)	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденокарцинома
	Папиллярная аденома	Папиллярная аденокарцинома
	Трабекулярная аденома	Недифференцированный рак
В-клетки (клетки Ашке-нази)	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденокарцинома
	Папиллярная аденома	Папиллярная аденокарцинома
	Трабекулярная аденома	Недифференцированный рак
С-клетки (парафолликулярные)	Солидная аденома	Солидный рак с амилоидозом стромы (медуллярный)
Метаплазированный эпителий		Плоскоклеточный рак
Неэпителиальные клетки	Фиброма, лейомиома, гемангиома, тератома и др.	Лимфосаркома, ретикулосаркома, фибросаркома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитомы и др.
Эпителиальные или неэпителиальные клетки	Неклассифицируемые опухоли	

Международная морфологическая классификация опухолей щитовидной железы [1]

- I. Эпителиальные опухоли.
 - Папиллярный рак.
 - Фолликулярный рак.
 - Медуллярный рак.
 - Недифференцированный рак:
 - ✧ веретёноклеточный;
 - ✧ гигантоклеточный;
 - ✧ мелкоклеточный.
 - Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак.
- II. Неэпителиальные опухоли.
 - Фибросаркома.
 - Прочие.
- III. Смешанные опухоли.
 - Карциносаркома.
 - Злокачественная гемангиоэндотелиома.
 - Злокачественная лимфома.
 - Тератома.
- IV. Вторичные опухоли.
- V. Неклассифицируемые опухоли.

Правила классификации TNM

В настоящее время распространённость опухолей определяют в рамках TNM-классификации злокачественных опухолей, 6-е издание, 2002 г. Классификация применима только для рака. Необходимо морфологическое подтверждение диагноза.

TNM-классификация (UICC)

Классификация применима только для рака, который должен быть подтверждён гистологически.

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.
- T2 – опухоль размером от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.
- T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным экстрагистаденальным распространением (прорас-

тание в подъязычные мышцы или претиреоидные мягкие ткани).

- T4a — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.
- T4b — опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды. Все категории T могут подразделяться на: а) солитарную опухоль, б) многофокусную опухоль (классификация по наибольшему узлу).

Анапластические (недифференцированные) карциномы всегда относят к категории T4.

- T4a — внутритиреоидная резектабельная анапластическая карцинома.
- T4b — экстратиреоидная нерезектабельная анапластическая карцинома.

На нее принято выделять 6 уровней лимфооттока:

I. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.

II. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).

III. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

IV. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).

V. Лимфатические узлы заднего треугольника шеи.

VI. Претрахеальные, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными считают лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
- N1a — поражены претрахеальные, паратрахеальные и претиреоидные лимфатические узлы (уровень VI).
- N1b — метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I–V).

М – отдаленные метастазы

- M0 – метастазы в отдалённых органах не определяются.
- M1 – отдалённые метастазы установлены.

Группировка по стадиям

Группировка по стадиям, помимо категорий TNM, учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных.

Папиллярный или фолликулярный рак

Возраст больных до 45 лет.

- Стадия I – любая T, любая N, M0.
 - Стадия II – любая T, любая N, M1.
- Возраст больных 45 лет и старше.
- Стадия I – T1N0M0.
 - Стадия II – T2N0M0.
 - Стадия III – T3N0M0, T1–3N1aM0.
 - Стадия IVa – T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0.
 - Стадия IVb – T4b, любая N, M0.
 - Стадия IVc – любая T, любая N, M1.

Медуллярный рак

- Стадия I – T1N0M0.
- Стадия II – T2–3N0M0.
- Стадия III – T1–3N1aM0.
- Стадия IVa – T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0.
- Стадия IVb – T4b, любая N, M0.
- Стадия IVc – любая T, любая N, M1.

Анапластический (недифференцированный) рак во всех случаях считают IV стадией заболевания.

- Стадия IVa – T4a, любая N, M0.
- Стадия IVb – T4b, любая N, M0.
- Стадия IVc – любая T, любая N, M1.

ДИАГНОСТИКА [5, 9]**Анамнез [5, 9]**

- Наличие опухолевого образования на передней поверхности шеи.
- Плотность узла, ограниченная подвижность.
- Шейная лимфаденопатия.
- Осиплость голоса, дисфагия.

- Медуллярный и папиллярный рак в семье.
- Облучение головы и шеи в прошлом.
- Возраст 20–60 лет.

Дополнительные методы исследования (табл. 2)

Таблица 2. Дополнительные методы исследования

Метод исследования	Цель
Ультрасонография шеи (УЗИ)	Оценка щитовидной железы, опухоли и лимфатических узлов шеи
Пункционная биопсия узла щитовидной железы	Верификация диагноза
Пункционная или эксцизионная биопсия лимфатического узла шеи	Верификация диагноза
Рентгенография, томография шеи и средостения	Определение локализации и размеров опухоли
Рентгенография органов грудной полости	Диагностика метастазов в лёгких и лимфатических узлах средостения
Сканирование	Диагностика медиастинальных новообразований щитовидной железы или отдалённых метастазов рака (^{99m}Tc , ^{123}I , ^{131}I , ^{201}Tl)
Компьютерная томография	Определение точных размеров, локализации и распространения опухоли
Ларингоскопия	Диагностика вовлечений в опухолевый процесс возвратного нерва
Магнитно-резонансная томография	Уточнение данных о сосудистых структурах шеи и средостения. Выявление возможной инвазии пищевода, трахеи, магистральных сосудов
Эзофагоскопия, эзофагография	Диагностика инвазии пищевода
Бронхоскопия	Выявление инвазии опухоли в трахею
Флебография	Диагностика поражений в бассейне верхней полой вены

Интраоперационная диагностика включает прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удалённой ткани.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ^А [2]

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Анализ мочи общий.
- Анализ крови биохимический.
- Коагулограмма.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол или блоков патоморфологических препаратов (у консультативных больных).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА [11]

Тиреоидиты, узловой зоб.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ^А [2]

- Консилиум с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.
- Консультация терапевта (по показаниям).
- Консультация кардиолога (по показаниям).
- Консультация анестезиолога

ЛЕЧЕНИЕ^А [2–11]

Основной метод лечения больных — оперативное вмешательство в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапией L-тироксином, а также дистанционной гамма-терапии по индивидуальным показаниям. В большинстве наблюдений такой подход приводит к излечению больных.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ^А [2, 5, 8, 10, 11]

Показания

- В биоптате опухоли щитовидной железы обнаружены раковые клетки.
- В увеличенном лимфатическом узле выявлен метастаз тиреоидного рака.
- На ультразвуковых сканограммах определяются узловые новообразования гетерогенной структуры с неровными контурами и кальцинатами.
- Быстрый рост и плотная консистенция узла щитовидной железы.
- Увеличение и плотная консистенция лимфатического узла (ов) шеи.

Принципы хирургического лечения^А [2, 5, 8, 10, 11]

Все операции по поводу рака щитовидной железы следует выполнять под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно, с учётом данных о топографии опухоли и её регионарных метастазов.

Операции необходимо производить с соблюдением абластики, что достигается удалением тканей в фасциальном футляре.

Выбор хирургического доступа осуществляют с учётом объёма вмешательства и его возможных косметических последствий.

Объём операции^А [2, 6, 11]

Объём операции определяется степенью распространения опухолевого процесса, морфологическим вариантом карциномы и возрастом больных.

При медулярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке во всех случаях показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия.

Таблица 3. Оперативные вмешательства при раке щитовидной железы

На щитовидной железе	На лимфатических узлах
• Тотальная тиреоидэктомия • Субтотальная тиреоидэктомия • Гемитиреоидэктомия с истмусэктомией	• Радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI) • Модифицированная радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI)

У больных папиллярным и фолликулярным раком при солитарной микрокарциноме T1N0M0 допустима гемитиреоидэктомия с истмусэктомией. При распространении опухоли (T1–3N0M0) производят субтотальную резекцию щитовидной железы. При достижении T1–4N0–1M1 показана экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия^В.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ^А [6, 10]

Радиойодтерапию применяют после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани, йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Обязательные условия для радиойодтерапии:

- Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов.
- Отмена гормональной терапии на 3–4 нед после операции.
- Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови должна быть выше 30 ЕД/л.
- Предварительный радиойодтест.

Показания к радиойодтесту^А [6, 10]

Радиойоддиагностику проводят у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы в следующих случаях:

- До операции обнаружены отдельные метастазы в лёгких, костях, других органах и тканях.
- У детей, подростков и взрослых в возрасте до 50 лет, за исключением солитарной микрокарциномы (T1N0M0).
- У лиц старше 50 лет при доказанном экстратиреоидном распространении опухоли и множественных регионарных метастазах (pT4; pN1).

Предварительные исследования^А [6, 10]

- Уровень ТТГ, тиреоглобулина, ионов кальция и фосфора в крови.
- Общий анализ крови.
- УЗИ шеи.
- Рентгенография лёгких в двух проекциях.
- Функция внешнего дыхания.

Обязательные условия^А [6, 10]

За 30 мин до приёма ¹³¹I назначают средства, обволакивающие слизистую оболочку желудка, и спазмолитики.

ТЕСТ И ЕГО ОЦЕНКА^А [6, 10]

Приём внутрь ^{131}I активностью от 3 до 10 Мегабеккерель. Если через 24 ч в области шеи накапливается более 20% ^{131}I , то необходимо повторное хирургическое вмешательство для удаления резидуальной тиреоидной ткани. Если накопление ^{131}I в остатках тиреоидной ткани выше 1%, то показан аблационный курс радиотерапии.

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ДЛЯ АБЛАЦИИ ТИРЕОИДНОЙ ТКАНИ^А [6, 10]

Таблица 4. Расчёт активности ^{131}I

Накопление ^{131}I через 24 ч, %	Взрослые, Gbq	Дети, Мегабеккерель на 1 кг массы тела
< 5	Максимально 3	50
5–10	1–2	25
10–20	Максимально 1	15

Через 72 ч после приёма ^{131}I назначают тироксин внутрь из расчёта 2,5 мкг на 1 кг массы тела утром за 30 мин до еды и продолжают в последующие дни.

СЦИНТИГРАФИЯ ТЕЛА^А [6, 10]

Сцинтиграфию тела проводят на 4–8-й день после приёма ^{131}I при остаточной активности в теле 40–100 мл Кю. До этого исследования пациент должен освободить кишечник и мочевой пузырь.

С помощью сцинтиграфии могут быть обнаружены остатки тиреоидной ткани на шее, метастазы в лёгких, костях и других органах.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ^А [6, 10]

Гормональный контроль проводят на 10–12-й неделе после тиреоидэктомии.

- Уровень ТТГ должен быть ниже 0,1 ЕД/л.
- Уровень Т3 — в пределах физиологических значений.
- Уровень Т4 — выше нормы.
- Уровень кальция, фосфора, тиреоглобулина в пределах физиологических значений.

ПОВТОРНАЯ РАДИОЙОДТЕРАПИЯ^А [6, 10]

За 4 нед до начала лечения отменяют тироксин. Следует выполнить предварительные диагностические исследования.

- ТТГ, тиреоглобулин, ионы кальция и фосфора в крови.
- Общий анализ крови.

- Сонография шеи.
- Рентгенография лёгких в двух проекциях.
- Функция внешнего дыхания.

Радиойоддиагностику проводят при раке pT2–4N0M0 – внутрь вводят 300–400 мл Кю ^{131}I и затем через 24–48 ч производят скinti-графию всего тела. Если метастазов, накапливающих ^{131}I , не обнаружено (M0), то радиойодтерапию не следует проводить. Радиойодтерапия необходима при раке pT2–4N1M1. Для взрослых максимальная активность ^{131}I составляет 7,5 Gbq, для детей – 100 мл Кю на 1 кг массы тела.

Контроль за эффективностью радиойодтерапии^A [6, 10]

Каждые 6 мес выполняют общие клинические исследования, определяют уровень ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, ионов кальция, проводят общий анализ крови, УЗИ шеи. Каждые 24 мес проводят радиойоддиагностику (300–400 мл Кю ^{131}I) после предварительной отмены тироксина за 4 нед, рентгенографию лёгких в двух проекциях^B.

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ^A [6, 10]

Показания

Предоперационная лучевая терапия показана у взрослых больных недифференцированным и плоскоклеточным раком щитовидной железы. Послеоперационное облучение показано у больных недифференцированным и плоскоклеточным раком, если лучевая терапия в предоперационном периоде не проводилась, а оперативное лечение осуществлялось недостаточно абластично.

Режимы лечения

Предоперационную лучевую терапию необходимо проводить в режиме укрупнённого фракционирования (4 Гр) до суммарной очаговой дозы 20 Гр за 5 последовательных дней. При послеоперационном облучении разовая поглощенная доза составляет 2 Гр, суммарная – 36–40 Гр.

Используют дистанционное облучение в статическом режиме с 3 полей: переднего шейного с блоком гортани (12–16 на 14–20 см) и двух противоположных медиастинальных (8–14 на 14–18 см) с блоком спинного мозга.

Адьювантную лучевую терапию целесообразно начинать на 3–4-й неделе послеоперационного периода^B.

СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТИРОКСИНОМ (СТТ)^А [9]

СТТ применяют как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами тироксина.

Обоснование

ТТГ — фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдалённых метастазов.

СТТ показана при папиллярном и фолликулярном раке независимо от объёма произведённой операции.

Для достижения супрессивного эффекта тироксин назначают в следующих дозах:

- 2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;
- 2,5 мкг на 1 кг массы у взрослых.

Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина

Нормальной концентрацией ТТГ в крови считают 0,5–5,0 МЕ/л.

При СТТ уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,1–0,3 МЕ/л (умеренная СТТ).

Концентрацию ТТГ необходимо определять каждые 3 мес в течение 1-го года после операции, в последующие годы — не реже 2 раз в год.

Коррекцию дозы тироксина (повышение, понижение), если она нужна, следует проводить постепенно по 25 мкг/сут.

Эффективность СТТ оценивают по результатам радиоiodдиагностики, данным скинтиграфии, уровню тиреоглобулина в крови, УЗИ шеи, рентгенографии лёгких.

Побочные эффекты СТТ

Вследствие длительного применения высоких доз тироксина возможно развитие гипертиреоза, остеопороза и нарушение функции сердца.

Остеопороз, возникающий в результате потери минеральных компонентов кости, увеличивает риск развития переломов.

Более частое осложнение СТТ — тахикардия, гипертрофия левого желудочка при физической нагрузке, увеличение риска предсердных фибрилляций.

При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.

Продолжительность СТТ

Продолжительность СТТ устанавливают индивидуально с учётом морфологической особенности карциномы, её распространения, радикальности операции, возраста пациентов.

У детей, подростков, взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстракореоидным раком при рТ4N0–1M0–1 СТТ показана пожизненно.

У больных всех возрастов при фолликулярном раке со сниженной дифференцировкой при рТ1–4N0–1M0–1 СТТ показана пожизненно.

Перевод больных с СТТ на заместительную терапию тироксином может быть произведён в следующих случаях:

- При интракореоидном папиллярном и высокодифференцированном фолликулярном раке (рТ2–3N0–1M0) после радикальной операции и радиойоддиагностики, если в течение 15 лет не было рецидива и метастазов.
- При микрокарциноме (рТ1aN1aM0) папиллярного и высокодифференцированного фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов^В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)^А [9]

ЗГТ применяют у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объёма произведённой операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.

Показания

- Возраст старше 65 лет (возможны скрыто протекающие заболевания сердца).
- При побочных реакциях и осложнениях (остеопороз, заболевания сердца), развившихся вследствие лечения супрессивными дозами тироксина.
- В случаях достижения стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей старше 10 лет и у взрослых старше 15 лет.
- Во всех других случаях, когда невозможна супрессивная терапия.

Доза тироксина при ЗГТ: уровень тироксина в крови должен находиться в пределах 0,5–5 МЕ/л. Рекомендуемая доза: 1,6 мкг на 1 кг массы тела у взрослых, 2 мкг на 1 кг массы тела у детей. Кон-

троль за уровнем ТТГ в крови проводят 1 раз в полгода; заместительную терапию у больных раком щитовидной железы, как правило, проводят пожизненно^А.

ХИМИОТЕРАПИЯ [7]

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном, фолликулярном и медуллярном раке щитовидной железы.

Лекарственное противоопухолевое лечение показано при анапластическом (недифференцированном) раке щитовидной железы с применением стандартных схем CAV, BAV, AB (табл. 5).

Таблица 5. Схемы химиотерапии

Схема лечения	Препарат	Разовая доза, мг/м ²	Суммарная доза, мг/м ²	Дни и способ введения
CAV	Циклофосфан	400	2400	6 введений через день
	Доксорубицин	60	60	Внутримышечно, 1-й день внутривенно
	Винкристин	1,4	2,8	1-й и 7-й дни внутривенно
BAV	Блеомицин	30	30	1-й день внутривенно
	Доксорубицин	60	60	1-й день внутривенно
	Винкристин	1,4	1,4	1-й день внутривенно
AB	Блеомицин	30	120	2 раза в неделю 4 введения внутримышечно
	Доксорубицин	60	180	1, 8 и 15-й дни внутривенно

При местно-распространённых опухолях (T4bN0–1M0) целесообразно проведение курсов регионарной внутриартериальной химиотерапии через катетеризированный щитошейный ствол^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ^А [1, 2]

Срок наблюдения:

- 1-й год после лечения — 1 раз в 3 мес.
- 2–3-й год после лечения — 1 раз в 4 мес.

- 4–5-й год после лечения — 1 раз в 6 мес;
 - 6-й и последующие годы после лечения — 1 раз в год.
- Проведение ЗГТ.

ПРОГНОЗ^А [1, 2]

5- и 10-летняя выживаемость при папиллярной аденокарциноме составляет соответственно 95,3 и 94,2%, при фолликулярной аденокарциноме — 90,1 и 85,7%, при медуллярном раке — 87,8 и 80%; при недифференцированных формах опухоли никто из больных не переживает 5-летний срок^В.

Литература

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 2000. — С. 479.
2. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. В.И. Чиссова. — М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. — 912 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2002 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. — 256 с.
4. Douglas S., Ross M.D. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules-I Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on April 7, 2004.
5. Douglas S., Ross M.D. Thyroid biopsy Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on January 6, 2003.
6. James D., Brierley M.B. BS, MRCP, FRCR, FRCP External radiotherapy in the treatment of thyroid cancer UpToDate performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on September 8, 2003.
7. Kenneth B., Ain M.D. Chemotherapy and immunotherapy of thyroid carcinoma Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on August 26, 2003.
8. Steven I., Sherman M.D. Anaplastic thyroid carcinoma Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Up-

dates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on August 15, 2003.

9. *Steven I., Sherman M.D.* Overview of the management of differentiated thyroid cancer Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on March 10, 2004.

10. *Steven I., Sherman M.D.* Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on April 30, 2004.

11. *Steven I., Sherman M.D.* Surgical treatment of differentiated thyroid cancer Up To Date performs a continuous review of over 330 journals and other resources. Updates are added as important new information is published. The literature review for version 12.2 is current through April 2004; this topic was last changed on April 29, 2004.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2004 г. выявлено 832 злокачественных новообразования полости носа и придаточных пазух. Грубый показатель заболеваемости населения России равен 0,6. Стандартизованные показатели мужчин и женщин составили соответственно 0,6 и 0,3.

Среди злокачественных новообразований носа и придаточных пазух 73,2% составляют опухоли эпителиального (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома) и 26,8% — неэпителиального (меланомы, эстезионейробластомы, рабдомиосаркомы и др.) генеза. Эстезионейробластома — весьма злокачественная опухоль, развивающаяся из обонятельного нейроэпителия, часто прорастает в основание черепа, даёт регионарные и отдалённые метастазы. Меланомы указанной локализации встречаются редко и метастазируют реже, чем опухоли другой локализации. Из малых слюнных желез в носу возникают аденокистозные (цилиндромы) и мукоэпидермоидные карциномы, характеризующиеся местно-деструктирующим ростом. Мужчины и женщины заболевают практически одинаково часто. Преимущественный возраст заболевших 50—70 лет. Злокачественные опухоли чаще всего развиваются в верхнечелюстной пазухе (60—65%), на втором месте по частоте стоят опухоли клеток решётчатого лабиринта (20—23%), на третьем месте — опухоли полости носа (12—20%). Злокачественные опухоли лобных пазух развиваются в 2—3% случаев, а основной пазухи — в 0,5—1%^А. Злокачественные опухоли носа и околоносовых пазух составляют 0,5% всех злокачественных опухолей.

Чаще заболевают лица старше 40 лет, в основном в возрасте 50—70 лет.

Факторами, способствующими развитию злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух, являются хронические полипозные синуситы, травмы, работа с древесной пылью и никелевыми рудами, лаками, курение, вирусные инфекции — вирус папилломы человека.

ПРОФИЛАКТИКА

Исключение курения и воздействия канцерогенных веществ.

СКРИНИНГ

Ежегодная диспансеризация.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Анатомические области и части полости носа и придаточных пазух:

- Полость носа:
 - ✧ перегородка;
 - ✧ дно;
 - ✧ боковая стенка;
 - ✧ преддверие.
- Гайморова пазуха.
- Пазуха решётчатой кости.
- Лобная пазуха.
- Пазуха основной кости.

Гайморова пазуха

- T1 — опухоль ограничена слизистой оболочкой без эрозии или деструкции кости.
- T2 — опухоль, эрозирующая или разрушающая внутренние структуры, включая твёрдое нёбо и/или средний носовой ход.
- T3 — опухоль распространяется на любую из следующих структур: подкожную клетчатку щеки, заднюю стенку гайморовой пазухи, нижнюю или медиальную стенку орбиты, ячейку решётчатой кости, крылонёбную ямку.
- T4a — опухоль распространяется на любую из следующих структур: передние отделы орбиты, кожу щеки, крыловидные пластинки, подвисочную ямку, решётчатую пластинку, основную или лобные пазуху.
- T4b — опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твёрдую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы, кроме места деления тройничного нерва, носоглотку, скат.

Носовая полость и ячейки решётчатой кости

- T1 — опухоль находится в пределах одной части носовой полости или ячеек решётчатой кости с или без разрушения кости.

- T2 — опухоль распространяется на две части одного органа или на смежный отдел в пределах назоэтмоидального комплекса с или без инвазии кости.
- T3 — опухоль распространяется на медиальную стенку или нижнюю стенку орбиты, верхнечелюстную пазуху, нёбо или решётчатую пластинку.
- T4a — опухоль распространяется на любую из следующих структур: передние отделы орбиты, кожу носа или щеки, крыловидные пластинки основной кости, лобную или основную пазуху, минимально прорастает в переднюю черепную ямку.
- T4b — опухоль распространяется на любую из следующих структур: верхушку глазницы, твёрдую мозговую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепные нервы.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами для носа и придаточных пазух являются подчелюстные, подбородочные и глубокие шейные лимфатические узлы, расположенные вдоль сосудисто-нервного пучка шеи. Однако злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух метастазируют относительно редко.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 3 см и менее в наибольшем измерении.
- N2 — метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон или с противоположной стороны размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2a — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2b — метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N2c — метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны размером до 6 см в наибольшем измерении.
- N3 — метастазы в лимфатическом узле размером более 6 см в наибольшем измерении.

М – отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

Г – гистопатологическая дифференцировка

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R. Определения R-классификации применимы ко всем локализациям опухолей головы и шеи.

- RX – наличие остаточной опухоли не определяется.
- R0 – остаточной опухоли нет.
- R1 – микроскопическая остаточная опухоль.
- R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – T in situ N0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
- Стадия II – T2N0M0.
- Стадия III:
 - ✧ T1–2N1M0;
 - ✧ T3N0–1M0.
- Стадия IVA:
 - ✧ T1–3N2M0;
 - ✧ T4aN0–2M0.
- Стадия IVB:
 - ✧ T4b любая NM0;
 - ✧ T любая N3M0.
- Стадия IVC – любая T любая N M1.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Основные симптомы заболевания: затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа, боли в зубах, смещение глазного яблока, деформация лица и твёрдого нёба.

Опухоли полости носа. В полости носа наблюдают как первичные, так и вторичные новообразования (прорастающие из окружающих полостей). Несмотря на доступность осмотра, большинство больных поступают на лечение с распространёнными процессами, так как длительно лечатся по поводу хронических заболеваний.

Опухоли верхнечелюстной пазухи. От момента начала заболевания до появления первых признаков опухоли этой локализации проходит от 6 до 10 мес. Большое значение при этом имеет исходное место роста опухоли в пазухе: верхняя, нижняя, медиальная и другие стенки. Позднее всех появляются жалобы при опухолях, расположенных на задней стенке пазухи, так как они прорастают в крылонёбную ямку.

Опухоли решётчатого лабиринта. Изолированные поражения решётчатой пазухи возникают редко (8–10%), обычно опухоли диагностируют уже при прорастании в окружающие образования. При этом чаще поражаются полость носа, верхнечелюстная пазуха, орбита, основная пазуха, носоглотка. Наиболее ранними жалобами больных являются затруднение носового дыхания, гнойные выделения, припухлость в области внутреннего угла орбиты, экзофтальм.

Опухоли лобных пазух возникают редко. Наиболее ранними проявлениями могут быть припухлость тканей лобной области или верхневнутренней стенки орбиты, экзофтальм. Эти опухоли обычно диагностируют как гнойный фронтит. Ошибку обнаруживают во время операции по поводу фронтита.

Опухоли основной пазухи. Первичные опухоли возникают исключительно редко. Обычно эта пазуха поражается вторично. При первичном поражении больные жалуются на тупые головные боли в затылке, что характерно для артериальной гипертензии. Диагностируют опухоли поздно, когда они прорастают в носоглотку или основание черепа и приводят к поражению отводящего нерва, птозу, диплопии и др.^В

Физикальное обследование

- Пальпация области лица, лимфатических узлов подчелюстной области и шеи.
- Орофарингоскопия.
- Передняя и задняя риноскопия.
- Обзорная рентгенография придаточных пазух носа.
- КТ придаточных пазух носа. Затенение полости, разрушение кости и другие признаки — основание для более углублённого исследования.

- ✧ Пункция верхнечелюстной пазухи с цитологическим исследованием пунктата или промывной жидкости.
- ✧ Фиброскопия, риноантроскопия.
- ✧ Биопсия опухоли и получение мазков-отпечатков для цитологического исследования. При отсутствии видимой части опухоли необходимо вскрытие пазухи для её осмотра и взятия биопсии.
- ✧ Сканирование скелета.
- ✧ ЭКГ.

Лабораторные исследования

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Биохимическая коагулограмма.
- Цитологическое исследование отпечатка с опухоли.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Синуситы.
- Риниты.
- Полипоз и папилломатоз полости носа и придаточных пазух.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Все злокачественные опухоли носа и придаточных пазух лечат только комбинированным методом. Консервативное лечение не приводит к излечению.

Больным с новообразованиями данной локализации показано комбинированное лечение с предоперационной лучевой или химиолучевой терапией. При распространённых опухолях верхней челюсти лечение целесообразно начинать с системной или реги-

онарной химиотерапии. С целью проведения последней катетерируют поверхностную височную или наружную сонную артерию. Через несколько дней после окончания химиотерапии начинают дистанционную лучевую терапию до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр (2 Гр/день). После 2–3-недельного перерыва производят хирургическое вмешательство в необходимом объёме (от резекции различных стенок и частей верхнечелюстной пазухи до расширенной резекции с окружающими тканями и органами). При невозможности перед операцией провести химиолучевое лечение больные получают только лучевую терапию в дозе 40–50 Гр.

При распространённом раке решётчатого лабиринта показаны системная химиотерапия или только предоперационное лучевое лечение СОД 40–50 Гр с последующим хирургическим вмешательством.

При раке лобной и основной пазух без прорастания в череп также показано комбинированное лечение. При прорастании опухолей в полость черепа необходимо дополнительное обследование для решения вопроса о возможности краниоорбитальных или краниофациальных резекций.

При опухолях верхнечелюстной пазухи облучение проводят с переднего и бокового полей на стороне поражения. При облучении с бокового поля создают наклон его на 5–10° кзади, что позволяет исключить из зоны облучения глаз на противоположной стороне. Для исключения попадания языка и нижней челюсти в зону облучения лечение следует проводить с открытым ртом (фиксирующее приспособление).

При поражении верхнечелюстной пазухи в зону облучения включают всю верхнюю челюсть — верхняя граница поля проходит выше нижнеглазничного края, а при прорастании опухоли в орбиту в зону облучения включают также нижние отделы орбиты или всю орбиту. Нижнюю границу поля устанавливают с учётом инвазии новообразования в сторону полости рта и щеки + 1 см клинически неизменённых тканей. Задняя граница бокового поля зависит от степени распространения опухоли в область бугра челюсти и крылонёбной ямки. Расположение медиальной границы переднего поля обусловлено распространением опухоли в полость носа и по твёрдому нёбу. Если опухоль не прорастает в полость носа и не распространяется до средней линии твёрдого нёба, медиальная граница проходит по средней линии. Зоны регионарного метастазирования шеи облучают с передних или переднезадних полей^А.

Лечение рака придаточных пазух носа в зависимости от стадии

I–II стадия – комбинированное лечение: предоперационная дистанционная лучевая терапия в СОД 40–50 Гр на очаг, операция наружным доступом. При низкодифференцированных опухолях облучение зоны регионарных метастазов на стороне опухоли в СОД 50 Гр.

III стадия – комбинированное лечение: предоперационная дистанционная лучевая терапия в СОД 40–50 Гр на первичный очаг + операция. Зоны регионарного метастазирования на стороне опухоли облучают в СОД 40–50 Гр. При недостаточной эффективности лучевой терапии производят радикальную шейную диссекцию.

IVA стадия – комплексное лечение: предоперационная регионарная или системная полихимиотерапия, дистанционная лучевая терапия в СОД 40–50 Гр на очаг и 50 Гр на зону регионарных лимфатических узлов на стороне поражения (N0). Операция на первичном очаге. При наличии регионарных метастазов после СОД 40 Гр решают вопрос о продолжении лучевого лечения на область шеи или необходимости радикальной шейной диссекции^В.

IVB стадия – паллиативная лучевая терапия.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Срок наблюдения:

- Первые полгода – ежемесячно.
- Вторые полгода – через 1,5–2 мес.
- 2-й год – через 3–4 мес.
- 3–5-й год – через 4–6 мес.
- После 5 лет – через 6–12 мес.

Объём обследования

- Пальпация подчелюстной области и шеи.
- Орофарингоскопия.
- Передняя и задняя риноскопия.
- УЗИ шеи.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- Томография придаточных пазух или КТ.

РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2004 г. в Российской Федерации выявлено 5315 случаев рака языка, что составляет 3,71 (у мужчин 6,31, у женщин 1,44) на 100 000 населения. Это составляет 1,17 % всех злокачественных новообразований.

Отношение мужчин/женщин равно 3:1.

Возраст заболевших в среднем 60 лет, но рак языка может возникать и у больных моложе 30 лет.

ПРОФИЛАКТИКА

Исключение курения и употребления алкоголя.

СКРИНИНГ

Ежегодная диспансеризация.

I. РАК ЯЗЫКА

КЛАССИФИКАЦИЯ

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- Tis – преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 – опухоль размером до 4 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении.
- T4a – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, кожу.
- T4b – опухоль прорастает в боковую стенку глотки или внутреннюю сонную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются подбородочно-подчелюстные, поверхностные и глубокие шейные, а также надключичные лимфатические узлы.

- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером менее 3 см.
- N2a – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером от 3 до 6 см.
- N2b – множественные лимфатические узлы на стороне поражения размером менее 6 см.
- N2c – двусторонние или контралатеральные лимфатические узлы размером менее 6 см.
- N3 – лимфатические узлы размером более 6 см.

Отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

G – гистопатологическая дифференцировка

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R.

- RX – остаточная опухоль не определяется.
- R0 – остаточной опухоли нет.
- R1 – микроскопическая остаточная опухоль.
- R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

- 0 стадия – TisN0M0.
- I стадия – T1N0M0.
- II стадия – T2N0M0.

- III стадия:
 - ✧ T3N0M0;
 - ✧ T1N1M0;
 - ✧ T2N1M0;
 - ✧ T3N1M0.
- IVA стадия:
 - ✧ T1N2M0;
 - ✧ T2N2M0;
 - ✧ T3N2M0;
 - ✧ T4aN0M0;
 - ✧ T4aN1M0;
 - ✧ T4aN2M0.
- IVB стадия:
 - ✧ T4b любая NM0;
 - ✧ T любая N3M0.
- IVC стадия — любая T любая N M1.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Жалобы на появление на языке безболезненного узелка, поверхностной язвы или трещины, постепенно увеличивающегося, не поддающего медикаментозному лечению изъязвления. Наиболее частые симптомы у больных раком языка — боль, затруднение при глотании. Злокачественные опухоли языка растут обычно инфильтративно и быстро. В запущенных стадиях возникают кровотечения, саливация, неприятный запах изо рта^А.

Физикальное обследование

- Осмотр и пальцевое исследование языка, дна полости рта, миндалин.
- Пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон.
- УЗИ языка, шеи, органов брюшной полости.
- Рентгенологическое обследование органов грудной клетки.
- Рентгенография нижней челюсти.
- Биопсия опухоли и взятие мазков-отпечатков для цитологического исследования.
- Пункция лимфатических узлов шеи для цитологического исследования.
- КТ лицевого отдела черепа (по показаниям).
- Сканирование костей скелета (по показаниям).
- ЭКГ.

Лабораторные исследования

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Электрокоагулография (по показаниям).
- Цитологическое исследование отпечатка с опухоли языка.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол или блоков патоморфологических препаратов (у консультативных больных).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Лейкоплакия.
- Эритроплакия.
- Дисплазия эпителия.
- Рак слизистой оболочки дна полости рта.
- Рак ротоглотки.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консилиум с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.
- Консультация терапевта (по показаниям).
- Консультация кардиолога (по показаниям).
- Консультация анестезиолога.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Наиболее частая локализация рака языка — средняя треть (65%) и корень языка (25%); на нижней и дорсальной поверхностях и кончике языка опухоли возникают реже (10%). Экзофитная форма представлена папиллярными выростами, расположенными поверхностно, с чёткими границами. Эндофитная форма роста характеризуется глубокой инфильтрацией без чётких границ, в центре кото-

рой возникает изъязвление. При прогрессировании процесса язвы принимают вид глубоких щелей или кратера^А.

ЛЕЧЕНИЕ

Обычно лечение рака языка заключается в предоперационной лучевой терапии, включающей первичный очаг и зоны регионарного метастазирования, СОД 40–50 Гр с последующей операцией. При этом нужно учитывать, что опухолевая инвазия распространяется значительно дальше, чем это может быть оценено визуально.

Лучевую терапию (дистанционная, брахи- или сочетанная) в СОД 70 Гр в качестве единственного метода лечения проводят при небольших поверхностных опухолях, соответствующих степени Т1–2. При больших инфильтративно растущих раках (Т3–4) используют комбинированное лечение (лучевую или химиолучевую терапию и операцию). При опухолях, врастающих в ткани дна полости рта или в нижнюю челюсть, производят сложное хирургическое вмешательство, включающее частичное или полное удаление языка, резекцию тканей дна полости рта и частичную резекцию нижней челюсти. После таких операций многим больным приходится замещать удалённые ткани или формировать оростому. При наличии пальпируемых шейных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная диссекция. При двустороннем поражении лимфатических узлов шеи хирургическое лечение разбивают на два этапа. Вторым этапом выполняют шейную лимфодиссекцию с противоположной стороны через 2–3 нед после первой операции. Для профилактики затёка слюны в верхние дыхательные пути накладывают трахеостому^В.

Лечение рака языка в зависимости от стадии заболевания

- I–II стадия — дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия в СОД 40–70 Гр, включающая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после 40 Гр выполняют резекцию языка, гемиглосэктомию. Возможна крио- и лазерная деструкция.
- III стадия — на первом этапе проводят химиолучевое лечение. В случае радиорезистентности опухоли после 40 Гр выполняют операцию. При наличии регионарных метастазов удаляют лимфатические узлы и клетчатку шеи.
- IV стадия — комплексное лечение: неоадьювантная химиотерапия, предоперационная лучевая терапия, при наличии показа-

ний оперативное вмешательство с реконструкцией дефекта. Обязательное облучение зоны регионарного метастазирования шеи в СОД 40–50 Гр с обеих сторон. Дальнейшая тактика в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи зависит от эффективности проведённого лечения. При невозможности хирургического вмешательства проводят паллиативную химиолучевую терапию^В.

Дальнейшее ведение

Срок наблюдения:

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

ПРОГНОЗ

Частота излеченности после лучевой терапии или хирургического вмешательства примерно одинакова при опухолях стадии T1 (80%) и T2 (60%), а при стадии T3–4 после комбинированного и комплексного лечения она составляет 15–35%. Наличие метастазов в лимфатических узлах уменьшает выживаемость на 50%.

II. РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДНА ПОЛОСТИ РТА

Рак слизистой оболочки дна полости рта составляет 20–25% всех случаев плоскоклеточного рака полости рта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Т – первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- Tis — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 — опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 — опухоль размером до 4 см в наибольшем измерении.
- T3 — опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении.
- T4a — опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие (наружные) мышцы языка, кожу.
- T4b — опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки, или основание черепа, или внутреннюю сонную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются подбородочно-подчелюстные, поверхностные и глубокие шейные, а также надключичные лимфатические узлы.

- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером менее 3 см.
- N2a – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером от 3 до 6 см.
- N2b – множественные лимфатические узлы на стороне поражения размером менее 6 см.
- N2c – двусторонние или контралатеральные лимфатические узлы размером менее 6 см.
- N3 – лимфатические узлы размером более 6 см.

Отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

G – гистопатологическая дифференцировка

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R.

- RX – наличие остаточной опухоли не определяется.
- R0 – остаточной опухоли нет.
- R1 – микроскопическая остаточная опухоль.
- R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

- 0 стадия – TisN0M0.
- I стадия – T1N0M0.

- II стадия — T2N0M0.
- III стадия:
 - ✧ T3N0M0;
 - ✧ T1N1M0;
 - ✧ T2N1M0;
 - ✧ T3N1M0.
- IVA стадия:
 - ✧ T1N2M0;
 - ✧ T2N2M0;
 - ✧ T3N2M0;
 - ✧ T4aN0M0;
 - ✧ T4aN1M0;
 - ✧ T4aN2M0.
- IVB стадия:
 - ✧ T4b любая N M0;
 - ✧ T любая N3 M0.
- IVC стадия — любая T любая N M1.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Начало заболевания обычно бывает бессимптомным, поэтому к врачу обращаются с болезненным образованием под языком. После присоединения инфекции появляются боли, кровотечение, неприятный запах изо рта, неуклонное нарастание симптомов.

Физикальное обследование

- Осмотр и пальцевое исследование дна полости рта, языка.
- Пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон.
- УЗИ языка, шеи, органов брюшной полости.
- Рентгенологическое обследование органов грудной клетки.
- Рентгенография нижней челюсти.
- Биопсия опухоли и взятие мазков-отпечатков для цитологического исследования.
- Пункция лимфатических узлов шеи для цитологического исследования.
- КТ лицевого отдела черепа (по показаниям).
- Сканирование костей скелета (по показаниям).
- ЭКГ.

Лабораторные исследования

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Электрокоагулография (по показаниям).
- Цитологическое исследование отпечатка с опухоли языка.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол или блоков патоморфологических препаратов (у консультативных больных).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Лейкоплакия.
- Эритроплакия.
- Дисплазия эпителия.
- Рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти.
- Рак языка.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консилиум с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.
- Консультация терапевта (по показаниям).
- Консультация кардиолога (по показаниям).
- Консультация анестезиолога.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Вначале появляется безболезненное уплотнение, вызывающее чувство инородного тела; в дальнейшем симптомы заболевания связаны с изъязвлением (боль, ограничение подвижности языка, кровоточивость). Следует различать вторичные поражения дна полости рта опухолью языка или нижней челюсти.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рака полости рта в зависимости от стадии заболевания

- I–II стадия — дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия в СОД 40–70 Гр, включающая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после 40 Гр выполняют резекцию мягких тканей полости рта.
- III стадия — на первом этапе проводят химиолучевое лечение. На следующем этапе в случае радиорезистентности опухоли производят операцию (по показаниям — резекцию дна полости рта, глубоких мышц языка, нижней челюсти). При наличии регионарных метастазов одновременно выполняют радикальную шейную диссекцию.
- IV стадия — комплексное лечение: неоадьювантная химиотерапия, лучевая терапия, при отсутствии противопоказаний операция. Зоны регионарного метастазирования включают в поле облучения, СОД на эти зоны составляет 40–50 Гр. При отдалённых метастазах проводят паллиативное химиолучевое лечение^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Срок наблюдения:

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

ПРОГНОЗ

При T1 5-летняя выживаемость составляет 85%, при T2 — 75%, при T3 — 60% и при T4 — 30%. К показателям неблагоприятного прогноза следует отнести прорастание опухоли в язык, нижнюю челюсть, мышцы дна полости рта.

III. РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ВЕРХНЕЙ И НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ

КЛАССИФИКАЦИЯ

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- Tis – преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 – опухоль размером до 4 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении.
- T4a – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, гайморову пазуху, кожу.
- T4b – опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки, или основание черепа, или внутреннюю сонную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются подбородочно-подчелюстные, поверхностные и глубокие шейные, а также надключичные лимфатические узлы.

- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером менее 3 см.
- N2a – одиночный лимфатический узел на стороне поражения размером от 3 до 6 см.
- N2b – множественные лимфатические узлы на стороне поражения размером менее 6 см.
- N2c – двусторонние или контралатеральные лимфатические узлы размером менее 6 см.
- N3 – лимфатические узлы размером более 6 см.
- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

G – гистопатологическая дифференцировка

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

- G1 — высокая степень дифференцировки.
- G2 — средняя степень дифференцировки.
- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированные опухоли.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R.

- RX — остаточная опухоль не определяется.
- R0 — остаточной опухоли нет.
- R1 — микроскопическая остаточная опухоль.
- R2 — макроскопическая остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

- 0 стадия — TisN0M0.
- I стадия — T1N0M0.
- II стадия — T2 N0M0.
- III стадия:
 - ✧ T3N0M0;
 - ✧ T1N1M0;
 - ✧ T2N1M0;
 - ✧ T3N1M0.
- IVA стадия:
 - ✧ T1N2M0;
 - ✧ T2N2M0;
 - ✧ T3N2M0;
 - ✧ T4aN0M0;
 - ✧ T4aN1M0;
 - ✧ T4aN2M0.
- IVB стадия:
 - ✧ T4b любая NM0
 - ✧ T любая N3M0
- IVC стадия — любая T любая N M1.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Жалобы на появление на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти безболезненного, постепенно увеличивающегося, не поддающего медикаментозному лечению изъязвления, кровоточивость, боль в зубах, расшатывание зубов. Клинические

проявления ранние, так как появляется зубная боль. Нередко ошибочно удаляют зубы, что способствует распространению опухоли.

Физикальное обследование

- Осмотр и пальцевое исследование языка, дна полости рта, миндалин.
- Пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон.
- УЗИ языка, шеи, органов брюшной полости.
- Рентгенологическое обследование органов грудной клетки.
- Рентгенография нижней и верхней челюстей.
- Биопсия опухоли и взятие мазков-отпечатков для цитологического исследования.
- Пункция лимфатических узлов шеи для цитологического исследования.
- КТ лицевого отдела черепа (по показаниям).
- Сканирование костей скелета (по показаниям).
- ЭКГ.

Лабораторные исследования

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови.
- Электрокоагулография (по показаниям).
- Цитологическое исследование отпечатка с опухоли.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол или блоков патоморфологических препаратов (у консультативных больных).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Лейкоплакия.
- Эритроплакия.
- Дисплазия эпителия.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консилиум с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.
- Консультация терапевта (по показаниям).
- Консультация кардиолога (по показаниям).
- Консультация анестезиолога.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Сначала опухоль чётко ограничена, кровоточит при дотрагивании. В дальнейшем появляется инфильтрация. Степень поражения костной ткани определяется рентгенологически. В дальнейшем опухоль распространяется на нёбо, слизистую оболочку щеки, щёчно-десневой карман, дно полости рта, регионарные метастазы возникают часто (20–25%)^А.

ЛЕЧЕНИЕ

- I–II стадия (T1–2N0M0) — дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия в СОД 40–70 Гр, включающая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после 40 Гр выполняют резекцию альвеолярного отростка нижней челюсти.
- III стадия — комбинированное лечение: предоперационная лучевая терапия с последующей операцией. Объём хирургического вмешательства должен соответствовать степени распространения первичной опухоли, форме роста и гистологической структуре. При наличии регионарных метастазов удаляют лимфатические узлы и клетчатку шеи на стороне поражения.
- IV стадия — комплексное лечение: неоадьювантная химиотерапия, предоперационная лучевая терапия или брахитерапия, при отсутствии противопоказаний оперативное вмешательство с резекцией альвеолярных отростков и прилежащих анатомических структур. При наличии регионарных метастазов удаляют лимфатические узлы и клетчатку шеи на стороне поражения. При неоперабельных опухолях проводят паллиативное химиолучевое лечение^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Срок наблюдения:

- 1-й год после лечения — 1 раз в 3 мес.

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

ПРОГНОЗ

При T1 5-летняя выживаемость составляет 85%, при T2 — 75%, при T3 — 60% и при T4 — 30%. К показателям неблагоприятного прогноза следует отнести прорастание опухоли в язык, нижнюю челюсть, мышцы дна полости рта.

РАК ГУБЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2004 г. в России выявлено 4652 больных злокачественными опухолями губы, что на 30% меньше, чем в 1993 г. Диагноз подтверждён морфологически в 96,8% случаев. Около 21% новообразований выявлены при профилактических осмотрах, 83% злокачественных опухолей губы диагностированы в I–II стадии. Удельный вес опухолей губы в структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями составляет 1%.

Более 75,7% злокачественных новообразований губы диагностированы у мужчин. Грубый (5,3) и стандартизованный (4,2) показатели заболеваемости мужчин выше, чем аналогичные показатели заболеваемости женщин (соответственно 1,5 и 0,7). За период 1993–2004 гг. стандартизованные показатели заболеваемости мужского и женского населения снизились соответственно на 37,7 и 33,9%.

Пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет (15,7).

Факторы, способствующие развитию рака губы

Курение, алкоголь, канцерогенные вещества, вирусные инфекции (Herpes zoster).

ПРОФИЛАКТИКА

Исключение курения, алкоголя, воздействия канцерогенных веществ.

СКРИНИНГ

Ежегодная диспансеризация.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ГУБЫ

TNM-классификация

Анатомические области и части полости рта:

- Слизистая оболочка:
 - ◇ слизистая оболочка верхней и нижней губы;
 - ◇ слизистая оболочка щёк;
 - ◇ ретромолярная часть;
 - ◇ щёчно-альвеолярные складки (борозды) верхняя и нижняя (преддверие рта).
 - Верхний альвеолярный отросток и десна.
 - Нижний альвеолярный отросток и десна.
 - Твёрдое нёбо.
 - Язык:
 - ◇ спинка и боковые края кпереди от валикообразных сосочков (передние две трети);
 - ◇ нижняя поверхность.
 - Дно полости рта.
- Примечание. Корень языка относят к глотке.

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- Tis – преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 – опухоль размером до 4 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении.
- T4a – опухоль прорастает кортикальную пластинку нижней челюсти, глубокие (наружные) мышцы языка, гайморову пазуху, кожу.
- T4b – опухоль прорастает в крылонёбную ямку, боковую стенку глотки, или основание черепа, или внутреннюю сонную артерию.
- Примечание.
- К глубоким мышцам языка относят подъязычно-язычную, шиловязичную, подбородочно-язычную, нёбно-язычную мышцы.
 - Поверхностной эрозии костно-зубной впадины первичной опухоли десны недостаточно для обозначения процесса как T4.
 - В случаях, когда имеются сомнения в распространённости опухоли на кость, руководствуются параграфом 4 общих правил системы TNM: «Если имеются сомнения в правильности определения категорий T, N или M, то надо выбирать низшую (т.е. менее распространённую) категорию». Если при сцинтиграфии находят очаг патологически повышенного накопления радиофармпрепарата, то опухоль относят к категории T4.

N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 3 см и менее в наибольшем измерении.

N2 – метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах на стороне поражения размерами до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны размерами до 6 см в наибольшем измерении.

N2a – метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения размером до 6 см в наибольшем измерении.

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

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

N3 – метастаз в лимфатическом узле размером более 6 см в наибольшем измерении.

M – отдалённые метастазы

MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M0 – нет признаков отдалённых метастазов.

M1 – имеются отдалённые метастазы.

G – гистопатологическая дифференцировка

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированная опухоль.

R-классификация

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения обозначают символом R. Определения R-классификации применимы ко всем локализациям опухолей головы и шеи.

RX – наличие остаточной опухоли не определяется.

R0 – остаточной опухоли нет.

R1 – микроскопическая остаточная опухоль.

R2 – макроскопическая остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – TisN0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
- Стадия II – T2N0M0.
- Стадия III:
 - ◇ T1–2N1M0;
 - ◇ T3N0–1M0.
- Стадия IVA:
 - ◇ T1–T3N2M0;
 - ◇ T4aN0–2M0.
- Стадия IVB:
 - ◇ T4b любая N M0;
 - ◇ любая T N3 M0.
- Стадия IVC – любая T любая N M1.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Жалобы на появление на губе шероховатого уплотнения, бородавки, трещины; эти изменения постепенно увеличиваются в размерах, изъязвляются.

Физикальное обследование

- Осмотр и пальцевое обследование губы, щёчно-десневого кармана, слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей.
- Пальпация подчелюстной области и шеи с обеих сторон.
- УЗИ губы, шеи, органов брюшной полости.
- Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- Рентгенография нижней челюсти.
- Биопсия опухоли и мазки-отпечатки для цитологического исследования.
- Пункция лимфатических узлов шеи для цитологического исследования.
- КТ лицевого отдела черепа (по показаниям).
- Сканирование костей скелета (по показаниям).
- ЭКГ.

Лабораторные исследования

- Определение группы крови и резус-фактора.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.

- Исследование крови на австралийский антиген и гепатит С.
- Общий анализ крови.
- Анализ мочи общий.
- Анализ крови биохимический.
- Биохимическая коагулограмма.
- Цитологическое исследование отпечатка с опухоли языка.
- Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла шеи.
- Срочное цитологическое исследование отпечатков с операционного материала (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол цитологических препаратов.
- Изготовление и патоморфологическое исследование операционного препарата срочное (по показаниям).
- Консультация, пересмотр стёкол или блоков патоморфологических препаратов (у консультативных больных).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Паракератоз и акантоз.
- Лейкоплакия.
- Ограниченный гиперкератоз.
- Хейлит Манганотти.
- Папиллома.
- Кератоакантома.
- Кожный рог.
- Эрозивно-язвенная и гиперкеротическая формы красной волчанки и красного плоского лишая.
- Постлучевой хейлит и стоматит.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

- Консилиум с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.
- Консультация терапевта (по показаниям).
- Консультация кардиолога (по показаниям).
- Консультация анестезиолога.

ЛЕЧЕНИЕ

Обычно лечение рака губы заключается в предоперационной лучевой терапии, включающей первичный очаг и зоны регионарного метастазирования, в дозе 40–50 Гр с последующей резекцией губы и шейной лимфаденэктомией. При этом нужно учитывать, что опу-

холевая инвазия распространяется значительно дальше, чем это может быть оценено визуально.

Лучевая терапия (близкофокусная, дистанционная, брахитерапия, аппликационная, сочетанная) до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр в качестве единственного метода лечения проводят при небольших поверхностных опухолях, соответствующих стадии T1–2. При больших инфильтративно растущих опухолях (T3–4) используют комбинированное лечение (лучевая или химиолучевая терапия и операция). При опухолях, врастающих в ткани дна полости рта или в нижнюю челюсть, производят сложное хирургическое вмешательство, включающее частичное или полное удаление губы, резекцию тканей дна полости рта и резекцию нижней челюсти. После таких операций многие больные нуждаются в замещении удалённых тканей или у них формируют оростому. При наличии пальпируемых шейных метастазов после лучевой терапии необходима радикальная шейная диссекция с обязательным удалением клетчатки подчелюстной и подбородочной областей. При двустороннем поражении лимфатических узлов шеи хирургический этап лечения разбивают на два этапа. Вторым этапом выполняют шейную лимфодиссекцию с противоположной стороны через 2–3 нед после первой операции. Для профилактики затёка слюны в верхние дыхательные пути накладывают трахеостому.

Лечение рака губы в зависимости от стадии заболевания

- I–II стадии — дистанционная, брахи- или сочетанная лучевая терапия в СОД 40–70 Гр, включающая подчелюстную зону регионарного метастазирования. При недостаточной эффективности лечения после достижения дозы 40 Гр выполняют резекцию губы. Возможно использование крио- и лазерной деструкции.
- III стадия — лечение начинают с лучевой терапии; на следующем этапе при радиорезистентной опухоли выполняют резекцию губы. При наличии регионарных метастазов удаляют лимфатические узлы и клетчатку шеи^В.
- IV стадия — лечение комплексное: неоадьювантная полихимиотерапия, предоперационная дистанционная лучевая или брахитерапия, широкое иссечение опухоли, при необходимости с пластикой дефекта. Обязательное облучение зоны регионарного метастазирования шеи и подчелюстной области в СОД 40–50 Гр с обеих сторон. Дальнейшая тактика в отношении метастазов в лимфатических узлах шеи зависит от эффективности проведённого лечения: продолжение лучевой терапии до СОД 70 Гр или

радикальная шейная диссекция. При IVС стадии проводят паллиативную химиолучевую терапию^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Сроки наблюдения:

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

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный: 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения составляет не более 50%.

ОПУХОЛИ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

РАК ПИЩЕВОДА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 2004 г. абсолютное число заболевших злокачественными опухолями пищевода в России составило 7124 (в 2003 г. — 7056), из них 75,4% мужчины. Смертность от рака пищевода в течение первого года с момента выявления заболевания в 2003 г. составила 66,7%.

Доля больных раком пищевода I–II стадии составила 20,2%, III–IV стадии — 42 и 29,2% соответственно. Более чем 72,8% новообразований пищевода выявлено у лиц старше 60 лет.

В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к снижению заболеваемости. Грубый показатель заболеваемости (5,0) снизился по сравнению с 1993 г. на 17,3%, причём стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин снизился на 22,9%, у женщин — на 35,2%. Снижение показателя заболеваемости отмечают во всех группах населения. Пик заболеваемости (48,6%) приходится на возраст 80–84 года [1].

В странах Западной Европы и США наблюдают аналогичную тенденцию с одновременным возрастанием доли аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком [4, 13].

В России злокачественные новообразования, имеющие плоскоклеточное строение, составляют подавляющее большинство среди опухолей пищевода. По данным литературы, в Западной Европе и США в последние годы это соотношение изменилось: аденокарцинома пищевода теперь встречается чаще, чем ранее, и составляет большинство среди всех случаев рака пищевода. Причина такого изменения не ясна. Факторами риска развития плоскоклеточного рака пищевода считаются табак, алкоголь, диета и т.д., тогда как факторы риска развития аденокарциномы пищевода менее ясны [6]. Наличие пищевода Барретта увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. Хронический желудочно-пищеводный рефлюкс — ведущая причина метаплазии типа Барретта. Результаты популяционного исследования населения Швеции показали, что желудочно-пищеводный рефлюкс — фактор риска развития аденокарциномы пищевода. Частота, тяжесть и продолжительность про-

явлений рефлюкса коррелируют с увеличением риска развития аденокарциномы пищевода [33].

Рак пищевода — болезнь, трудно поддающаяся лечению. Общая 5-летняя выживаемость пациентов после лечения составляет от 5 до 30%. Больные с ранней стадией заболевания имеют шансы на выздоровление.

У пациентов с тяжёлыми диспластическими изменениями в слизистой оболочке пищевода Барретта часто встречается внутриэпителиальный рак (*in situ*) или микроинвазивная карцинома в пределах зоны диспластических изменений. Прогноз лечения в таких случаях благоприятный.

Применяемые методы лечения в таких случаях включают оперативное лечение в самостоятельном варианте или химиолучевую терапию. Эффективность комбинированного (комплексного) метода лечения изучается, хотя полученные данные свидетельствуют о повышении показателей 5-летней выживаемости больных с распространённостью опухолевого процесса II–III стадии. Хорошие результаты лечения получены в отдельных случаях при использовании различных комбинаций оперативного лечения, химиотерапии, облучения, эндопротезирования, эндоскопического лазерного лечения с использованием Nd:YAG-лазера [23, 32, 35] и фотодинамической терапии [9].

ДИАГНОСТИКА

Основной задачей диагностики является оценка распространенности опухолевого процесса с целью выработки оптимальной тактики лечения. Стандартные неинвазивные методы исследования включают рентгенологическое исследование лёгких, пищевода и желудка, КТ грудной клетки и брюшной полости, эндоскопическое исследование пищевода и желудка, фиброларинготрахеобронхоскопию, УЗИ органов брюшной полости и зон регионарного метастазирования, в том числе эндосонографию (ЭСГ). Эндосонография позволяет установить глубину опухолевой инфильтрации с точностью 85–90% по сравнению с 50–80% при КТ. Точность диагностики регионарного метастазирования в средостении — 70–80% при ЭСГ и 50–70% при КТ [50, 57]. Диагностическая ценность пункционной биопсии под контролем УЗИ для исследования лимфатических узлов в регионарных зонах, по данным разных авторов, весьма высока. Чувствительность метода достигает 93%, специфичность — до 100% [53]. Торакоскопию и лапароскопию используют в

комплексе диагностических мероприятий в некоторых хирургических клиниках [7, 31, 36, 44].

Ценность применения позитронно-эмиссионной томографии в комплексе дооперационной диагностики при раке пищевода изучается, однако полученные данные указывают, что этот метод более информативен в диагностике IV стадии заболевания [17, 18, 56].

Опухоли соединительной ткани также могут возникать в пищеводе. Среди них принято различать доброкачественные и злокачественные опухоли. К доброкачественным опухолям относятся лейомиомы, фибромы, липомы, папилломы и др. Злокачественные опухоли аналогичного происхождения имеют морфологическое строение лейомиосаркомы, фибросаркомы, липосаркомы и др.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В 89–92% всех случаев рак пищевода имеет плоскоклеточное строение и различную степень дифференцировки. Железистый рак (аденокарцинома) встречается в 7–10% случаев. На злокачественные опухоли другого строения приходится менее 1%. Среди них следует отметить мелкоклеточный рак, а также карциноид и рак сложного строения (диморфный рак и т.д.).

Аденокарциномы чаще развиваются в нижнегрудном отделе пищевода и обычно возникают при пищеводе Барретта. Частота выявления рака данного строения постепенно повышается. Пищевод Барретта имеет железистые структуры в эпителиальной выстилке, большая их часть расположена в зоне пищеводно-желудочного перехода.

Наиболее неблагоприятный в прогностическом отношении вариант кишечной метаплазии, поскольку в нём более вероятно развитие опухоли.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СИСТЕМЕ TNM [2]

В практической работе при определении распространённости опухолевого процесса и его стадии используется классификация, предложенная Международным противораковым союзом, характеризующая первичный опухолевый очаг, состояние регионарных лимфатических узлов, а также наличие отдалённых метастазов по системе TNM, где символ Т характеризует первичную опухоль, N – регионарные лимфатические узлы и символ М – отдалённые метастазы.

Правила классификации

Классификация применима только для рака. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза и распределение опухолей по гистологическому типу.

При оценке Т, N и М-категорий используются следующие методы: *Т-категории* — физикальный осмотр, методы визуализации, эндоскопия, включая бронхоскопию, и/или хирургическое исследование;

N-категории — физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование;

М-категории — физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование.

Анатомические области и части

1. Шейный отдел пищевода (C15.0): распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (надгрудная вырезка), около 18 см от верхних резцов.
2. Внутригрудной отдел пищевода:
 - а) верхняя грудная часть (C15.3): распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 24 см от верхних резцов;
 - б) средняя грудная часть (C 15.4): проксимальная половина пищевода между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соединением. Нижняя граница около 32 см от верхних резцов;
 - в) нижняя грудная часть (C15.5) около 8 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода) — дистальная половина пищевода между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соединением. Нижняя граница около 40 см от верхних резцов.

Регионарные лимфатические узлы

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

Т — первичная опухоль

- TX — первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 — нет проявлений первичной опухоли.
- Tis — рак в пределах эпителия.
- T1 — опухоль пенетрирует собственно слизистую или подслизистую оболочку.

- T2 – опухоль прорастает в мышечный слой.
- T3 – опухоль прорастает адвентицию пищевода.
- T4 – опухоль прорастает в соседние анатомические структуры.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдалённые метастазы

- MX – отдалённые метастазы не могут быть оценены.
- M0 – нет никаких отдалённых метастазов.
- M1 – отдалённый(е) метастаз(ы).
 Для опухолей нижнегрудного отдела пищевода:
 M1a – метастаз в чревных лимфатических узлах;
 M1b – другой отдалённый метастаз.
 Для опухолей среднегрудного отдела пищевода:
 M1a – не применяется;
 M1b – нерегионарные метастазы в лимфатических узлах или другой отдалённый метастаз.
 Для опухоли верхнегрудного отдела пищевода:
 M1a – метастаз в затылочных узлах;
 M1b – другой отдалённый метастаз.
 Для опухолей среднегрудного отдела пищевода используют категорию только M1b, потому что эти опухоли с метастазом в нерегионарных лимфатических узлах имеют одинаково плохой прогноз, как и с метастазами в других отдалённых зонах.

pTNM-паталогоанатомическая классификация

pT, pN, pM категории соответствуют T, N и M категориям.
pN0 – при гистологическом анализе материала медиастинальной лимфаденэктомии исследуется не менее 6 узлов. Если лимфатические узлы негативны, а их количество меньше 6, классифицируются pN0.

G-гистопатологическая дифференцировка

Определение категории G используется при всех локализациях опухолей пищеварительного тракта.

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена;
- G1 – высокая степень дифференцировки;
- G2 – средняя степень дифференцировки;
- G3 – низкая степень дифференцировки;
- G4 – недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – TisN0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
- Стадия IIA – T2–3N0M0.
- Стадия IIB – T1–2N1M0.
- Стадия III:
 - ◇ T3N1M0;
 - ◇ T4 любой N M0.
- Стадия IV – любой T любой N M1.
- Стадия IVA – любой T любой N M1a.
- Стадия IVB – любой T любой N M1b.

Используемая номенклатура, обозначение групп лимфатических узлов и их регионарная принадлежность в системе лимфооттока от пищевода основаны на данных Японского общества по изучению рака пищевода и желудка. Принято считать, что эта систематика более всего подходит для пациентов с плоскоклеточными карциномами верхней и средней трети грудного отдела пищевода в противоположность всё более часто встречающимся аденокарциномам дистальных отделов пищевода и пищеводно-желудочного перехода [26]. В частности, позиция, трактующая наличие метастазов в абдоминальных лимфатических узлах как M1, заслуживает критической оценки. Поражение метастазами абдоминальных лимфатических узлов представляется не таким фатальным прогностическим фактором, как метастазы в отдалённые органы [30]. Пациентов с регионарными и/или абдоминальными и чревными лимфогенными метастазами не обязательно нужно относить в группу нерезектабельных случаев из-за метастазов, особенно при локализации опухоли в нижней трети пищевода или в зоне пищеводно-желудочного перехода. Нужно всегда выполнять субтотальную резекцию или экстирпацию пищевода с соответствующим объёмом лимфаденэктомии во всех случаях, когда это возможно.

ЛЕЧЕНИЕ

Почти обязательное присутствие метаплазии типа Барретта в аденокарциномах нижней трети пищевода указывает на то, что пищевод Барретта является облигатным предраком. Пациенты с данной патологией должны тщательно наблюдаться онкологом и регулярно проходить эндоскопическое (с морфологическим контролем) исследование. При эндоскопическом наблюдении пациентов с метаплазией типа Барретта можно обнаружить аденокарциному в более

ранней стадии со значительно более благоприятным прогнозом лечения [34]. Выживаемость больных с раком пищевода низкая. Бессимптомные маленькие опухоли, ограниченные слизистой оболочкой или подслизистым слоем, обнаруживают только случайно. Операция — метод выбора для таких пациентов. Как только появляются патогномичные симптомы (дисфагия), опухоль обычно уже инфильтрирует мышечный слой стенки пищевода и может иметь метастазы в лимфатических узлах и отдалённых органах.

При наличии полного стеноза пищевода опухолевой природы в случае достоверных данных об отсутствии генерализации процесса традиционный метод лечения хирургический, предусматривающий удаление пищевода с одномоментной пластикой (желудком, толстой кишкой).

С онкологических позиций принципиальными моментами при проведении хирургического лечения рака грудного отдела пищевода является выбор операционного доступа и объёма лимфаденэктомии. При отсутствии признаков местной нерезектабельности опухоли по данным обследования, включая компьютерную томографию, операция начинается с верхнесрединной лапаротомии, выполнения абдоминальной лимфаденэктомии в объёме D2. При этом одномоментно формируется трансплантат для эзофагопластики (желудочный, толстокишечный). Будучи активными сторонниками эзофагопластики изоперистальтической трубкой из большой кривизны желудка, считаем необходимым отметить, что ширина трансплантата должна быть не менее 3,5–4 см, а при возникновении сомнений в адекватном кровоснабжении следует использовать формирование дополнительных микрохирургических анастомозов [59].

Этап резекции грудного отдела пищевода следует выполнять из правосторонней передне-боковой торакотомии. При выполнении этой операции обязательным является резекция грудного лимфатического протока на всём протяжении с удалением парозофагеальных, верхних и нижних (бифуркационных) трахеобронхиальных, паратрахеальных лимфатических узлов.

При локализации опухоли в верхней трети пищевода полноту лимфаденэктомии следует контролировать видеоассистированной торакоскопией.

Имеются также сторонники транسخиатальной резекции пищевода с шейным пищеводно-желудочным анастомозом. Считаем, что основным недостатком такого подхода является отсутствие возможности достаточно адекватной ревизии зон регионарного метастазирования в средостении и выполнения лимфаденэктомии соответ-

ствующего объёма. Поэтому такой вариант оперативного вмешательства не следует использовать в онкологической практике.

У пациентов с опухолевым стенозом грудного отдела пищевода, как паллиативный вариант лечения, может быть установлен расширяющийся металлический или полимерный стент [27], или проведено лучевое лечение в случаях, когда хирургический вариант не может быть использован. Известны также другие паллиативные варианты лечения при дисфагии опухолевого генеза, такие как лазерная терапия и электрокоагуляция выступающей в просвет органа (экзофитной) части опухоли, фотодинамическая терапия [28–30].

Показатель выживаемости после хирургического лечения колеблется от 5 до 30%, а при проведении комбинированного лечения с предоперационной химиолучевой терапией достигает 38–40% [58]. Причём более высокие показатели получены у больных с меньшей распространённостью процесса [31], а также у больных с более высокой степенью лучевых повреждений опухоли при проведении предоперационной лучевой терапии. Так, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, все больные с IV степенью лучевых повреждений пережили 5-летний срок наблюдения [58].

Только возраст не должен определять выбор лечения пациентов с потенциально резектабельными опухолями.

В США средний возраст пациентов с впервые выявленным раком пищевода 67 лет [22]. Результаты ретроспективного обзора 505 пациентов, которые были оперированы одной и той же группой хирургов в течение более 17 лет, не выявили никаких значимых различий в показателях послеоперационной летальности, средней выживаемости в группе пациентов старше, чем 70 лет, по сравнению с более молодыми больными при прочих равных условиях^{A, B} [14]. Все пациенты в этом исследовании были отобраны для хирургического лечения с учётом потенциального риска оперативного вмешательства.

Лучевое лечение по радикальной программе в сравнении с комбинацией химиотерапии и лучевой терапии было изучено в рандомизированном исследовании, проведённом международными группами исследователей. Группа онкологов — лучевых терапевтов RTOG 85–01 в сравнительном изучении эффективности лучевого лечения в самостоятельном варианте и комбинации химиотерапии и лучевого лечения выявила увеличение показателя 5-летней выживаемости с 0 до 27% соответственно^A [33].

Продолжение этой работы выявило 8-летний показатель выживаемости, равный 22% среди пациентов, которым проведено химиолучевое лечение [12]. Подобные результаты были получены в коо-

периодическом исследовании, проведенном Группой онкологов Восточного побережья США. Сравнивая результаты лечения 135 пациентов, они выявили, что комбинация химиотерапии с облучением обеспечила лучший 2-летний показатель выживаемости, чем только лучевая терапия^A [43].

В стремлении улучшить результаты лечения по сравнению с достигнутыми RTOG 85-01 группа исследователей 0123 (RTOG 94-05) провела рандомизированное сравнительное изучение результатов лечения 236 пациентов с локализованным раком пищевода. Одна группа пациентов получала химиолучевое лечение в достаточно высокой дозе (64,8 Гр) и 4 ежемесячных курса фторурацила и цисплатина, другая — лучевую терапию в обычной дозе (50,4 Гр) и такой же вариант химиотерапии [39]. Хотя первоначально предполагалось набрать 298 пациентов, это исследование было закрыто в 1999 г. после того, как запланированный промежуточный анализ показал, что статистически маловероятно какое-либо существенное улучшение результатов лечения при использовании лучевого лечения в высокой дозе. В среднем в течение 2-летнего срока наблюдения статистически достоверных различий в показателях выживаемости в обеих группах выявлено не было: медиана продолжительности жизни 13 мес против 18 мес в группе с высокой очаговой дозой лучевой терапии, 2-летняя выживаемость соответственно 31% против 40% в группе с высокой дозой лучевой терапии, частота неудач 56% против 52%^A [39].

Изучены результаты лечения рака пищевода при стадии III и оценена эффективность комбинированного лечения с предоперационной химиолучевой терапией в сравнении с хирургическим лечением в самостоятельном варианте^A [8, 52, 54]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором комбинированное лечение с предоперационной химиолучевой терапией (цисплатин, облучение СОД 37 Гр фракциями по 3,7 Гр) и последующей операцией сравнивали с оперативным лечением в самостоятельном варианте у больных плоскоклеточным раком, не показало улучшения показателя выживаемости, но со значительно более высокой послеоперационной летальностью (12% против 4% соответственно) [8]. У пациентов с аденокарциномой пищевода в одном учреждении проведено изучение результатов лечения при III стадии, которое показало скромное увеличение продолжительности жизни (16 мес против 11 мес) при проведении предоперационного химиолучевого лечения, состоящего из курса фторурацила, цисплатина и лучевая терапия в СОД 40 Гр фракциями по 2,67 Гр с последующей операцией против только хирургического лечения [54].

Наконец, исследование, проведенное в условиях одного учреждения, когда рандомизировали план лечения пациентов (75% с аденокарциномой) на вариант комплексного лечения (фторурацил, цисплатин, винбластин и лучевой терапией СОД 45 Гр с ежедневной дозой 3 Гр с дроблением дозы по 1,5 Гр дважды в день плюс операция) и только хирургическое лечение [52]. В среднем при продолжительности наблюдения больше 8 лет не было выявлено существенного различия между только оперативным лечением и комплексным в показателях средней продолжительности жизни (17,6 мес против 16,9 мес), 3-летней выживаемости (16% против 30%) или 3-летней безрецидивной выживаемости (16% против 28%). На основании результатов этих 3 рандомизированных исследований можно сделать вывод, что использование предоперационной химиолучевой терапии ещё нуждается в изучении и клинической оценке.

Подобные варианты предоперационной химиолучевой терапии с использованием цисплатина и паклитаксела с фторурацилом или без него изучаются в США [2, 46]. Изучение в пределах одного учреждения результатов лечения рака пищевода II стадии показало, что комбинация паклитаксела с цисплатином и облучением в предоперационном плане продемонстрировала показатели, подобные полученным в других исследованиях с использованием фторурацила в комплексе предоперационного лечения^D [51].

Эффект предоперационной химиотерапии был оценён в 2 рандомизированных исследованиях^A [29, 37]. Исследование, проведенное в нескольких центрах, рандомизировало лечение 440 больных раком пищевода любого типа на 2 группы: в одной проводили 3 курса предоперационной химиотерапии фторурацилом и цисплатином с последующей операцией и 2 дополнительными циклами химиотерапии, в другой — только оперативное лечение. После 55 мес наблюдения не было выявлено никаких существенных различий в средней продолжительности жизни между группами с использованием химиотерапии плюс операции и только операции (14,9 и 16,1 мес соответственно) или 2-летней выживаемости (35 и 37% соответственно). Дополнение в виде химиотерапии не увеличивало послеоперационную летальность.

Рабочая группа Медицинского совета по изучению рака пищевода США рандомизировала 802 пациентов с резектабельным раком пищевода любого морфологического типа на 2 группы: первая получала 2 курса предоперационной химиотерапии фторурацилом и цисплатином с последующей операцией, вторая — только оперативное лечение. При наблюдении в среднем 37 мес средний срок продолжительности жизни значительно увеличился в группе с пред-

операционной химиотерапией (16,8 против 13,3 мес) по сравнению с только операцией, различие — 3,5 мес (с 95% доверительным интервалом), возрос показатель 2-летней выживаемости (43 и 34% соответственно, различие 9%; 95% доверительный интервал 3–14 мес). Детальное обсуждение результатов обоих исследований невозможно, поскольку о распространённости (Т или N) не сообщалось, поэтому предоперационная химиотерапия всё ещё нуждается в изучении [37].

Два рандомизированных исследования не показали никакой существенной разницы в показателях выживаемости в группах пациентов с применением послеоперационной лучевой терапии по сравнению с только хирургическим лечением^А [44, 45].

В МНИОИ им. П.А. Герцена проводится изучение комбинированного лечения рака пищевода с послеоперационной лучевой терапией на 3 зоны: зону средостения — ложе удалённого пищевода, зону регионарного метастазирования ниже диафрагмы и шейно-надключичную зону. Показанием для проведения 3-зонального облучения являются следующие неблагоприятные прогностические факторы: метастазы в регионарных лимфатических узлах 2 и более групп выше и ниже диафрагмы, наличие опухолевых комплексов в клетчатке средостения за пределами стенки пищевода, наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах.

Всех пациентов с впервые выявленным раком пищевода нужно считать кандидатами на лечение и клинические исследования для сравнения различных методов лечения.

Особого внимания заслуживает питание больных в процессе лечения. Учитывая наличие достаточно длительной дисфагии, а также выраженных метаболических нарушений у больных раком пищевода, особенно при распространённых стадиях опухолевого процесса, практически каждый пациент нуждается в дополнительном энтеральном и парентеральном питании в процессе как уточняющего обследования, так и лечения. Для энтерального питания можно использовать сбалансированные питательные смеси. В ряде случаев питание для подготовки к операции можно осуществлять зондовым способом после предварительного проведения тонкого желудочного зонда или капилляра через зону сужения пищевода или установки расширяющегося полимерного или металлического стента. После улучшения показателей белково-углеводно-электролитного обмена и приближения их к нормальному уровню больной может продолжить уточняющее диагностическое обследование, на основании данных которого осуществляется индивидуальный выбор варианта лечения.

ЛЕЧЕНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Стадия 0 и I

Стадию 0 при плоскоклеточном раке пищевода диагностируют очень редко. В нашей стране чаще используют хирургический вариант при лечении данной стадии рака пищевода. Аналогичный подход к лечению рака пищевода такой распространённости наблюдается и в других странах, в частности в США и европейских странах [1, 4].

- Стандартный вариант лечения хирургический.
- Альтернативные варианты лечения при отказе от операции или противопоказаниях:
 - ◇ лучевая (брахитерапия) или химиолучевая терапия;
 - ◇ в МНИОИ им. П.А. Герцена изучается применение фотодинамической терапии и лазерной деструкции.

Стадия II

- Стандартный вариант лечения хирургический.
- Варианты лечения — химиотерапия + лучевая терапия с последующей операцией или без неё [3, 12, 25]. Исследование продолжается.
- МНИОИ им. П.А.Герцена: операция + лучевая терапия на 3 зоны регионарного метастазирования (средостение, ниже диафрагмы, шейно-надключичная зона при неблагоприятных факторах прогноза). Исследование продолжается.

Стадия III

- Стандартный вариант лечения хирургический при T3 и отсутствии признаков нерезектабельности процесса.
- Варианты лечения — химиотерапия + лучевая терапия с последующей операцией или без неё.
- МНИОИ им. П.А.Герцена: операция + лучевая терапия на 3 зоны регионарного метастазирования (средостение, ниже диафрагмы, шейно-надключичная зона при неблагоприятных факторах прогноза). Исследование продолжается.

Стадия IV

На момент постановки диагноза приблизительно 50% больных с раком пищевода будут иметь отдалённые метастазы и будут кандидатами на паллиативное или симптоматическое лечение [15].

- Стандартные варианты лечения:
 - ✧ эндоскопическая установка стентов для лечения дисфагии [5];
 - ✧ лучевая терапия с или без расширения просвета и эндопротезирования стентом;
 - ✧ внутрипросветная брахитерапия для уменьшения дисфагии [21, 45];
 - ✧ Nd:YAG-лазерная или электрокоагуляционная реканализация просвета пищевода [9];
 - ✧ химиотерапия с частичным эффектом при аденокарциномах пищевода с отдалёнными метастазами [40, 47, 55].
- Варианты лечения, находящиеся на клинических испытаниях. В настоящее время имеется много препаратов с доказанной активностью при раке пищевода. Существуют сообщения об эффективности от 30 до 60% и средней выживаемости до 1 года при использовании режимов комбинированной терапии на основе платины с фторурацилом, таксанов, топоизомеразных ингибиторов, гидроксимочевины и винорелбина [11, 15, 47].

Рецидивы заболевания

Выбор метода лечения при рецидивах зависит от его локализации, распространённости и состояния больного на момент диагностики рецидива.

При локальном рецидиве в зоне пищеводно-желудочного или пищеводно-кишечного анастомоза и отсутствии противопоказаний к операции может быть использован хирургический вариант лечения. При наличии противопоказаний к операции рекомендуют паллиативный консервативный подход: эндопротезирование, лазерную реканализацию просвета пищевода, лучевое лечение. При большой местной распространённости целесообразно использовать аналогичные подходы к выбору метода лечения.

Рак пищевода, осложнённый свищом

Лечение всех больных раком пищевода, осложнённым формированием пищеводно-трахеальной или плевральной фистулы, представляет большие трудности даже в симптоматическом варианте. Всех пациентов этой группы всякий раз, когда возможно, нужно считать кандидатами для участия в клинических испытаниях новых методов лечения.

Стандартные варианты лечения:

- Симптоматическое лечение с использованием любого из стандартных вариантов лечения, включая лечение в хосписе.
- Эндопротезирование.

Литература

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году* / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2004.
2. *Ajani J.A.* Radiation Therapy Oncology Group: Phase II Randomized Study of Cisplatin, Paclitaxel, and Concurrent Radiotherapy With or Without Fluorouracil in Patients With Previously Untreated Carcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction, RTOG-0113, Clinical trial, Active.
3. *Ajani J.A., Komaki R., Putnam J.B. et al.* A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus gastroesophageal junction // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92, N 2. — P. 279–286.
4. *American Cancer Society.*: Cancer Facts and Figures 2004. — Atlanta : American Cancer Society, 2004. Last accessed May 13, 2004.
5. *Baron T.H.* Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, N 22. — P. 1681–1687.
6. *Blot W.J., McLaughlin J.K.* The changing epidemiology of esophageal cancer // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26, N 5. — Suppl. 15. — P. 2–8.
7. *Bonavina L., Incarbone R., Lattuada E. et al.* Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction // *J. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 65, N 3. — P. 171–174.
8. *Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P. et al.* Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, N 3. — P. 161–167.
9. *Bourke M.J., Hope R.L., Chu G. et al.* Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 43, N 1. — P. 29–32.
10. *Campbell W.R.Jr., Taylor S.A., Pierce G.E. et al.* Therapeutic alternatives in patients with esophageal cancer // *Am. J. Surg.* — 1985. — Vol. 150, N 6. — P. 665–668.
11. *Conroy T., Etienne P.L., Adenis A. et al.* Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, N 5. — P. 721–729.
12. *Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A. et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). // *Radiation. Therapy Oncology Group. JAMA*. — 1999. — Vol. 281, N 17. — P. 1623–1627.
13. *Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.F.Jr.* Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 2049–2053.
14. *Ellis F.H.Jr., Williamson W.A., Heatley G.J.* Cancer of the esophagus and cardia: does age influence treatment selection and surgical outcomes // *J. Am. Coll. Surg.* — 1998. — Vol. 187, N 4. — P. 345–351.

15. *Enzinger P.C., Ilson D.H., Kelsen D.P.* Chemotherapy in esophageal cancer // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26, N 5. — Suppl. 15. — P. 12–20.
16. *Esophagus* // American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. — 6th ed. — N.Y. : Springer, 2002. — P. 91–98.
17. *Flamen P., Lerut A., Van Cutsem E. et al.* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, N 18. — P. 3202–3210.
18. *Flamen P., Van Cutsem E., Lerut A. et al.* Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13, N 3. — P. 361–368.
19. *Fleischer D., Sivak M.V.Jr.* Endoscopic Nd:YAG laser therapy as palliation for esophagogastric cancer. Parameters affecting initial outcome // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 89, N 4. — P. 827–831.
20. *Fok M., Sham J.S., Choy D. et al.* Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study // *Surgery.* — 1993. — Vol. 113, N 2. — P. 138–147.
21. *Gaspar L.E., Nag S., Herskovic A. et al.* American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38, N 1. — P. 127–132.
22. *Ginsberg R.J.* Cancer treatment in the elderly // *J. Am. Coll. Surg.* — 1998. — Vol. 187, N 4. — P. 427–428.
23. *Heier S.K., Heier L.M.* Tissue sensitizers // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 327–352.
24. *Heitmiller R.F., Redmond M., Hamilton S.R.* Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 224, N 1. — P. 66–71.
25. *Herskovic A., Al-Sarraf M.* Combination of 5-Fluorouracil and Radiation in Esophageal Cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* — 1997. — Vol. 7, N 4. — P. 283–290.
26. *Iizuka T., Isono K., Kakegawa T. et al.* Parameters linked to ten-year survival in Japan of resected esophageal carcinoma. Japanese Committee for Registration of Esophageal Carcinoma Cases // *Chest.* — 1989. — Vol. 96, N 5. — P. 1005–1011.
27. *Karlin D.A., Fisher R.S., Krevsky B.* Prolonged survival and effective palliation in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus following endoscopic laser therapy // *Cancer.* — 1987. — Vol. 59, N 11. — P. 1969–1972.
28. *Kelsen D.P., Bains M., Burt M.* Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus // *Semin. Surg. Oncol.* — 1990. — Vol. 6, N 5. — P. 268–273.
29. *Kelsen D.P., Ginsberg R., Pajak T.F. et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, N 27. — P. 1979–1984.

30. *Korst R.J., Rusch V.W., Venkatraman E. et al.* Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 115, N 3. — P. 660–669.
31. *Krasna M.J., Reed C.E., Nedzviecki D. et al.* CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71, N 4. — P. 1073–1079.
32. *Kubba A.K.* Role of photodynamic therapy in the management of gastrointestinal cancer. // *Digestion.* — 1999. — Vol. 60, N 1. — P. 1–10.
33. *Lagergren J., Lindgren A. et al.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. // *N. Engl. J. Med.* — Vol. 340, N 11. — P. 825–831.
34. *Lerut T., Coosemans W., Van Raemdonck D. et al.* Surgical treatment of Barrett's carcinoma. Correlations between morphologic findings and prognosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — Vol. 107, N 4. — P. 1059–1065.
35. *Lightdale C.J., Heier S.K., Marcon N.E. et al.* Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42, N 6. — P. 507–512.
36. *Luketich J.D., Schauer P., Landreneau R. et al.* Minimally invasive surgical staging is superior to endoscopic ultrasound in detecting lymph node metastases in esophageal cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 114, N 5. — P. 817–821.
37. *Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group.* Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359 (9319). — P. 1727–1733.
38. *Mellow M.H., Pinkas H.* Endoscopic therapy for esophageal carcinoma with Nd:YAG laser: prospective evaluation of efficacy, complications, and survival // *Gastrointest. Endosc.* — 1984. — Vol. 30, N 6. — P. 334–339.
39. *Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 1167–1174.
40. *Ross P., Nicolson M., Cunningham D. et al.* Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer // *Ibid.* — N 8. — P. 1996–2004.
41. *Rusch V.W., Levine D.S., Haggitt R. et al.* The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. A multidisciplinary problem // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74, N 4. — P. 1225–1229.
42. *Saxon R.R., Morrison K.E., Lakin P.C. et al.* Malignant esophageal obstruction and esophagorespiratory fistula: palliation with a polyethylene-covered Z-stent // *Radiology.* — 1997. — Vol. 202, N 2. — P. 349–354.

43. *Smith T.J., Ryan L.M., Douglass H.O. Jr. et al.* Combined chemoradiotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, N 2. — P. 269–276.
44. *Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Liptay M.J.* Thoracoscopic staging and surgical therapy for esophageal cancer // *Chest.* — 1995. — Vol. 107. — Suppl. 6. — P. 218S–223S.
45. *Sur R.K., Levin C.V., Donde B. et al.* Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma—an International Atomic Energy Agency study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 53, N 1. — P. 127–133.
46. *Swisher S.G.* Radiation Therapy Oncology Group: Phase II Study of Paclitaxel, Fluorouracil, and Cisplatin Followed By Chemoradiotherapy and Possible Surgical Salvage in Patients With Resectable Locally Advanced Carcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction, RTOG-0246, Clinical trial, Active.
47. *Taleb J., Artru P., Baujat B. et al.* Optimisation of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of hydroxyurea, leucovorin, 5-FU and cisplatin (HLFP regimen) for metastatic oesophageal cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 38, N 5. — P. 661–666.
48. *Hay J.M., Fingerhut A. et al.* Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1991. — Vol. 173, N 2. — P. 123–130.
49. *Tietjen T.G., Pasricha P.J., Kalloo A.N.* Management of malignant esophageal stricture with esophageal dilation and esophageal stents // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 4, N 4. — P. 851–862.
50. *Tio T.L., Coene P.P., den Hartog Jager F.C., et al.* Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography // *Hepatogastroenterology.* — 1990. — Vol. 37, N 4. — P. 376–381.
51. *Urba S.G., Orringer M.B., Iannettoni M. et al.* Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98, N 10. — P. 2177–2183.
52. *Urba S.G., Orringer M.B., Turrisi A. et al.* Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 2. — P. 305–313.
53. *Vazquez-Sequeiros E., Norton I.D., Clain J.E. et al.* Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53, N 7. — P. 751–757.
54. *Walsh T.N., Noonan N., Hollywood D. et al.* A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, N 7. — P. 462–467.

55. *Waters J.S., Norman A., Cunningham D. et al.* Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80, N 1–2. — P. 269–272.

56. *Weber W.A., Ott K., Becker K. et al.* Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 12 — P. 3058–3065.

57. *Ziegler K., Sanft C., Zeitz M. et al.* Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer // *Gut.* — 1991. — Vol. 32, N 1. — P. 16–20.

58. *Мамонтов А.С.* Комбинированное, лучевое и хирургическое лечение рака средней трети пищевода / Дисс. ... докт. мед. наук. — 1979.

59. *Решетов И.В.* Венозный шунт при эзофагогастропластике у больных раком пищевода / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 19 с.

РАК ЛЁГКОГО

Рак лёгкого — собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желёз бронхиол и лёгочных альвеол. Отличительные черты рака лёгкого — многообразие клинических форм, склонность к раннему рецидиву, лимфогенному и гематогенному метастазированию.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак лёгкого — наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак лёгкого занимает 1-е место.

Ежегодно в России рак лёгкого диагностируют более чем у 63 тыс. пациентов (43,4 на 100 000). В структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями он занимает 1-е место (14%). Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины [14]. Следует отметить, что доля выявления рака лёгкого при профилактических осмотрах крайне низка — 16,8%. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак лёгкого занимает одно из первых мест. Так, ежегодно от этой патологии умирают почти 32 тыс. человек от числа выявленных [29].

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная (онкогигиеническая, иммунобиологическая, законодательно-правовая) профилактика — система государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или резкое уменьшение воздействия на организм веществ и факторов, признаваемых

в настоящее время канцерогенными и играющими значительную роль в возникновении и развитии злокачественного процесса. Основная цель гигиенической профилактики рака лёгкого — борьба с загрязнением вдыхаемого воздуха или хотя бы уменьшение степени его загрязнения, с производственными (профессиональными) вредностями и крайне вредной привычкой — курением.

Вторичная, или клиническая (медицинская), профилактика предусматривает планово-организационную систему обследования (диспансеризации) населения с целью выявления, учёта и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний лёгких — факторов повышенного риска рака лёгкого. К группам повышенного риска относят пациентов, болеющие хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулёзом, длительно курящие мужчины в возрасте 50 лет и старше, а также излеченные от злокачественного заболевания. Диспансерное наблюдение с периодическим обследованием таких больных направлено одновременно на выявление истинно ранних форм рака лёгкого, лечение которых даёт хорошие отдалённые результаты.

КЛАССИФИКАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Различают **центральный рак лёгкого**, возникающий в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном) и **периферический**, исходящий из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме лёгкого.

При центральном раке по направлению роста выделяют **экзофитный** (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растёт в просвет бронха; **эндофитный** (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы; **разветвлённый** рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдают **смешанный** характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

При периферическом раке различают **узловую** округлую опухоль, **пневмониеподобный** рак и рак верхушки лёгкого с синдромом Пэнкоста.

Гистологическая структура рака лёгкого отличается большим разнообразием. Общепринята Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 1999).

- Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:
 - ◇ веретёноклеточный (плоскоклеточный) рак.

- Мелкоклеточный рак:
 - ◇ овсяноклеточный рак;
 - ◇ рак из клеток промежуточного типа;
 - ◇ комбинированный овсяноклеточный рак.
- Железистый рак (аденокарцинома):
 - ◇ ацинарная аденокарцинома;
 - ◇ папиллярная аденокарцинома;
 - ◇ бронхоальвеолярный рак;
 - ◇ солидный рак с образованием слизи.
- Крупноклеточный рак:
 - ◇ гигантоклеточный рак;
 - ◇ светлоклеточный рак.
- Железисто-плоскоклеточный (диморфный) рак.
- Рак бронхиальных желёз:
 - ◇ аденокистозный рак;
 - ◇ мукоэпидермоидный рак;
 - ◇ другие типы.
- Другие.

Для оценки распространённости опухолевого процесса в настоящее время используют общепринятую Международную классификацию рака лёгкого по системе TNM (2002).

T – первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, наличие которой доказано только на основании выявления злокачественных клеток в мокроте или в смыве из бронхов. Рентгенологически и бронхоскопически опухоль не визуализируется.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (карцинома in situ).

T1 – микроинвазивный рак или опухоль размером до 3 см в наибольшем измерении, окружённая лёгочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней и бронхоскопических признаков инвазии проксимальнее долевых бронхов.

T2 – опухоль размером более 3 см в наибольшем измерении, или распространяющаяся на главный бронх не менее чем на 2 см от кили бифуркации трахеи (carina trachealis), или прорастающая в висцеральную плевро, или сопровождающаяся ателектазом, но не всего лёгкого.

T3 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевро, перикард, или опухоль, распространяющаяся на главный бронх менее

чем на 2 см от кия бифуркации трахеи, но без вовлечения последней, или опухоль с ателектазом всего лёгкого.

T4 — опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на средостение, сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол лёгочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи, или опухоль со злокачественным цитологически подтверждённым плевральным выпотом.

N — регионарные лимфатические узлы

NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 — нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.

N1 — метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня лёгкого, включая их вовлечение путём непосредственного распространения самой опухоли.

N2 — метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов.

N3 — поражение контралатеральных средостенных и/или корневых лимфатических узлов, прескаленных и/или надключичных на стороне поражения или на противоположной стороне.

M — отдалённые метастазы

MX — отдалённые метастазы не могут быть оценены.

M0 — нет отдалённых метастазов.

M1 — отдалённые метастазы имеются.

Категория M может быть дополнена в соответствии со следующей номенклатурой: PUL — лёгкое, PER — брюшная полость, MAR — костный мозг, BRA — головной мозг, OSS — кости, SKI — кожа, PLE — плевра, LYM — лимфатические узлы, ADP — почки, SADP — надпочечники, HEP — печень, OTH — другие.

pTNM — постхирургическая патогистологическая классификация

Требования к определению категории pT, pN, pM аналогичны таковым при определении категорий T, N, M.

G — гистопатологическая градация

GX — степень дифференцировки клеток не может быть оценена.

G1 — высокая степень дифференцировки.

G2 — умеренная степень дифференцировки.

G3 — низкодифференцированная опухоль.

G4 — недифференцированная опухоль.

Группировка по стадиям

На основании вышеизложенных критериев, определяющих символы Т, N и М, группируется стадия рака лёгкого, которая предопределяет необходимость применения дополнительных диагностических процедур и позволяет выработать план лечения в каждом конкретном случае (см. таблицу).

Таблица. Группировка рака лёгкого по стадиям

Стадия	Т	N	М
Скрытый рак	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	Т любое	N3	M0
	T4	N любое	M0
IV	Т любое	N любое	M1

Примечание. Согласно классификации, отдельный (второй) опухолевый узел в той же доле лёгкого трактуют как T4, а солитарный опухолевый узел в другой доле или другом лёгком — как M1. Для установления символа pN0 необходимо гистологическое исследование более 5 лимфатических узлов.

Следует отметить, что символ N2 неконкретен, поскольку означает лишь факт метастатического поражения средостенных лимфатических узлов. Он не предусматривает наличие метастазов в медиастинальных узлах одной, нескольких или всех зон, а также характер поражения узлов — микрометастаз или тотальное их замещение с инвазией клетчатки средостения и прорастанием смежных органов и структур, что крайне важно для выбора лечебной стратегии и определения прогноза. Символ T4 означает вовлечение предсердия, верхней полой вены, ствола лёгочной артерии, аорты, пищевода, бифуркации трахеи, злокачественный плеврит. Между тем у подавляющего большинства больных поражение этих органов и структур обусловлено врастанием в них не первичной опухоли (Т),

а метастатических средостенных лимфатических узлов (N). У высокоселективной группы больных операция при T4 возможна как составная часть комбинированной или комплексной мультидисциплинарной стратегии терапии. Следовательно, так называемую стадию IIIВ целесообразно было бы делить на две подгруппы: опухоль T4(p) – потенциально резектабельную (инвазия в бифуркацию трахеи, левое предсердие, аорту, ствол лёгочной артерии, верхнюю полую вену, мышечную стенку пищевода) и T4(nr) – явно нерезектабельную (злокачественный плеврит или перикардит, инвазия в слизистую оболочку пищевода, позвонки).

В связи с этим, сравнение результатов лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии в целом некорректно и порой ошибочно.

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Клиническая симптоматика зависит от клинико-анатомической формы и гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и лёгочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90% больных рефлекторно возникает сухой, временами надсадный *кашель*. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты.

Кровохарканье, наблюдаемое у половины больных, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте, реже мокрота диффузно окрашена. В поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид малинового желе.

Одышка, наблюдаемая у 30–40% больных, выражена тем ярче, чем крупнее просвет поражённого бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венных стволов, бронхов и трахеи.

Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения могут быть обусловлены локализацией новообразования в плевральной зоне лёгкого, особенно при прорастании висцеральной плеврой и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом лёгкого с признаками обтурационного пневмонита.

Таким образом, при раке лёгкого выделяют **первичные, или местные**, симптомы, обусловленные появлением в просвете бронха опухолевого узла (кашель, кровохарканье, одышка и боли в грудной

клетке), эти симптомы, как правило, ранние; **вторичные** — результат регионарного или отдалённого метастазирования, вовлечения соседних органов и воспалительных осложнений; **общие** — следствие воздействия на организм развивающейся опухоли и воспалительной интоксикации (слабость, утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и др.).

Однако вышеперечисленные симптомы и синдромы, выявляемые при раке лёгкого, непатогномоничны и могут иметь место при неопухолевой лёгочной и общесоматической внелёгочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулёзе лёгкого и декомпенсированной кардиальной патологии; одышка — при хронических обструктивных заболеваниях лёгких, боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах, межрёберных невралгиях, кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулёзе и гнойных процессах в лёгких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке лёгкого второстепенное значение, особенно при его распознавании на ранних стадиях заболевания. В поздней стадии клиническая картина центрального рака осложняется симптомами его распространения за пределы поражённого лёгкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в отдалённых органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях физикальное обследование может сыграть ведущую роль, заменив более сложные методы.

Осмотр больного позволяет выявить асимметрию грудной клетки и отставание одной из ее половин при дыхании.

У 10% пациентов можно выявить паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [2, 5, 12, 21, 25, 27, 33, 65]. Рак лёгкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [41, 85, 105, 127]. Нередко проявляется остеопатией (синдром Мари—Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»).

Периферический рак лёгкого долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерные симптомы периферического рака лёгкого — боли в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака, не считают ранними. Дальнейшая клиническая симптоматика не отличается от таковой центрального рака лёгкого.

При периферическом раке верхушки лёгкого возможно появление синдрома Бернара—Хорнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Пальпация позволяет выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичной, подмышечной групп или иных плотноэластических образований в мягких тканях различных зон тела необходимо выполнить их пункцию с целью получения тонкоигольного биоптата (аспирата) для морфологического исследования.

Перкуссия может помочь определить ателектаз лёгкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.

Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определённое значение при оценке динамики развития рака лёгкого и диагностики осложнений.

Вышеперечисленные нарушения при физикальном обследовании пациента неспецифичны для рака лёгкого. Следующий этап в обследовании пациентов с подозрением на рак лёгкого — рентгенография органов грудной клетки.

ДИАГНОСТИКА

Рентгенологическое исследование — один из основных методов диагностики опухолей лёгкого, позволяющее у 80% больных диагностировать заболевание, предположить характер опухоли, определить её распространённость, выяснить состояние внутригрудных лимфатических узлов.

Если на основании физикальных методов диагностики и позиционного рентгеновского просвечивания (рентгеноскопия) выявлена свободная жидкость в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют торакоцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокоэффективен, не представляет трудностей [76, 105, 119]. У 80% больных удаётся подтвердить наличие специфического опухолевого плеврита на этапе дооперационной диагностики [76, 122]. Наличие опухолевых клеток в плевральной жидкости при раке лёгкого позволяет установить ППВ стадию, что предопределяет консервативные методы лечения. Удаление всего объёма жидкости из плевральной полости позволяет продолжить рентгенологическую диагностику, объективизировать локализацию опухолевого процесса в лёгком и состояние внутригрудных лимфатических узлов. При отрицательном двукратном цитологическом анализе жидкости из полости плевры необходимо выполнять диагностическую трансторакальную пункцию плевры, которая у 50% больных позволяет подтвердить диагноз [122], или осуществить видеоторакоскопию с целью объективизации изменений на висцеральной и париетальной плевре (локализация, размеры поражения), а также взятия материала для гистологического исследования выявленных изменений [34, 67, 91, 99, 112, 118].

Рентгенологическая семиотика

Рентгенологическая семиотика основных двух форм рака лёгкого состоит из сочетания анатомических изменений и функциональных нарушений, обусловленных возникшей в лёгком опухолью и сопутствующими воспалительными изменениями. Следовательно, симптомы рака лёгкого являются отображением как самой опухоли, так и нарушения бронхиальной проходимости, вовлечения в опухолевый процесс сосудистой системы лёгких, соседних органов и структур, а также воспалительных осложнений.

Рентгенологическая диагностика центрального рака лёгкого

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака лёгкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчётливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях. Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь

по достижении им определённых размеров, при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляются нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяжённость поражения), характере и степени распространения опухоли на лёгочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех больных с заболеваниями лёгких томография — неотъемлемая составная часть рентгенологического исследования, позволяющая выявить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Экспираторная эмфизема сохраняется 1–2 мес, гиповентиляция — 6–8 мес, ателектаз — 4–8 мес. Следовательно, от появления первых симптомов заболевания до установления рентгенологического диагноза рака лёгкого проходит в среднем 20–24 мес. Примерно у 30–40% больных центральный рак лёгкого диагностируют в стадии гиповентиляции и у половины уже при возникновении рентгенологического симптома ателектаза, являющегося лишь завершающим этапом бронхостеноза. В случае обнаружения семиотических признаков центрального рака лёгкого необходимо выполнить цитологическое исследование мокроты (не менее 3 анализов). Раковые клетки обнаруживают у 52–88% больных центральным и 33–61% периферическим раком лёгкого. Это исследование позволяет выявить даже преинвазивный доклинический рак (карцинома *in situ*). При отсутствии верификации диагноза данным методом показана фиброларинготрахеобронхоскопия со взятием скарификата или браш-биоптата с выявляемых изменений. Выявляемость рака по мокроте, полученной после бронхоскопии, возрастает соответственно до 94% при центральном и 83% при периферическом раке, а корреляция цитологических и гистологических данных в отношении типа рака лёгкого отмечается в 82–90% наблюдений [1, 25].

При сравнительной оценке результатов рентгенографии и КТ в диагностике центрального рака лёгкого отмечено превосходство последней на 63,6%. Наиболее эффективными методами первичной диагностики центрального рака лёгкого следует считать фибробронхоскопию и КТ, причем перибронхиально растущие опухоли значительно лучше визуализируются с помощью КТ [13, 18].

Диагностика периферического рака лёгкого

Диагностика периферического рака лёгкого сложна вследствие схожести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих за-

болеваний. Рентгенологическую диагностику этой формы рака лёгкого у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространённое мнение о преимущественно шаровидной форме периферического рака лёгкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см. Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в лёгочной паренхиме с неодинаковыми по протяжённости сторонами и напоминает звёздчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечёткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей лёгочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости (*corona maligna*). Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает их быстрый рост и высокие инвазивные свойства.

Медленное увеличение тени в размерах, наличие кальцинатов на её фоне, как и отсутствие «дорожки» к корню, вовсе не являются основанием для исключения диагноза периферического рака. Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма периферического рака лёгкого, особенно бронхоальвеолярного. По мере роста опухоли в процесс вовлекаются бронхи, возникают вентильный стеноз, гиповентиляция, ателектаз и рентгенологическая картина соответствует таковой при центральном раке. Важно определение распространения опухоли на крупные сосуды корня лёгкого (лёгочные артерия и вены) с прорастанием перикарда вплоть до левого предсердия, грудной стенки и диафрагмы. При этой гистологической форме рака тень малоинтенсивная, но хорошо видна на томограммах.

При полостной форме периферического рака на рентгеновских снимках видна полость, внутренняя её поверхность шероховатая, бугристая, часто наблюдают перемычки, воспалительные явления в окружающей лёгочной ткани.

При выявлении на рентгенограммах в прямой и боковой проекциях периферической тени в верхушке лёгкого, имеющей слегка дугообразно выпуклую книзу границу, очертания которой сливаются с окружающими тканями, необходимо выполнить дополнительные рентгеновские томограммы нижнешейного и верхнегрудного отделов позвоночного столба, что может позволить выявить деструкцию задних отрезков I–III рёбер, поперечных отростков нижних шейных и верхних грудных позвонков.

На сегодняшний день отчётливо прослеживается превосходство КТ над рутинным рентгенологическим исследованием при первич-

ной и уточняющей диагностике рака лёгкого. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющего на ранних этапах выявлять семиотические признаки злокачественности [13, 17].

Биопсия

После установления диагноза периферического рака лёгкого в зависимости от расположения узлового новообразования выполняют трансторакальную тонко- или толстоигольную пункционную биопсию. Диагноз рака удаётся подтвердить в целом в 83%: при локализации опухоли в прикорневой зоне — у 62%, в средней — у 79% и плащевой — у 88% больных. При диаметре новообразования до 3 см (T1) результативность метода составляет около 70%, более 3 см (T2–T3) — 85–90%. Цитологическое исследование пунктата позволяет определить гистологическую структуру опухоли примерно у 65% больных, причем у 40% установить степень её дифференцировки. Возможны осложнения: пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье. Описаны крайне редкие осложнения — гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. Метод не применяют при патологической тени в единственном лёгком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагическом диатезе, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и лёгочной гипертензии.

При технической невозможности или наличии противопоказаний к трансторакальной пункции материал для морфологического исследования может быть получен при бронхологическом исследовании путём взятия мазков из дистальных отделов субсегментарных бронхов соответствующих отделов лёгкого с учётом рентгенологических данных или забора материала из измененной стенки бронха при прорастании (централизация) периферической опухоли.

В случае выявления расширения тени средостения на рентгенограммах в прямой проекции исследование необходимо дополнить срединными томограммами, а также томограммой контрастированного пищевода, что позволяет определить уровень поражения медиастинальных лимфатических узлов. С целью морфологического подтверждения состояния увеличенных трахеобронхиальных, бифуркационных лимфатических узлов выполняют транстрахеобронхиальную пункцию при бронхологическом исследовании [50, 68, 132] или трансторакальную пункцию узлов клетчатки переднего средостения при ультразвуковом сканировании [25, 107]. В случае неинформативности исследования для получения большего биопсийного материала из изменённых тканей средостения с последующим гистологическим исследованием необходимо выполнить ме-

диастиноскопию или парастернальную медиастинотомию. При медиастиноскопии возможно удаление претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, менее вероятно биопсия узлов субаортальной и бифуркационной зон. Чувствительность метода 69–81% [52, 60, 75, 88]. При наличии увеличенных бифуркационных лимфатических узлов возможна чреспищеводная пункционная биопсия [54, 138].

Бронхологическое исследование

Бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака лёгкого. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, увидеть непосредственно опухоль, определить границы её распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня лёгкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева, транстрахеобронхиальная пункция) для цитологического изучения, т.е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. Фибробронхоскопия — более эффективный метод диагностики при центральном раке, чем при периферическом [114]. В клинике все шире используют диагностические аппараты, с помощью которых можно проводить рентгеноэндоскопию, эндосонаграфию и флюоресцентную эндоскопию. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считают флюоресцентную эндоскопию, основанную на эффекте аутофлюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [19, 81]. Морфологическая верификация диагноза достигается в 98–100% при центральной и в 66% при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95% [25].

Диагностическая торакотомия

Диагностическая торакотомия показана больным с солитарной тенью в лёгком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов не позволяет исключить и подтвердить рак лёгкого. Удельный вес этой операции среди всех торакотомий по поводу рака лёгкого составляет 9%. У каждого второго пациента выявляют относительно ранние (I–II) стадии заболевания, что даёт возможность у 90% больных выполнить органосохраняющую операцию. С

целью морфологической верификации характера процесса во время операции выполняют пункцию или тотальную биопсию (плоскостная, клиновидная, сегментарная резекция) новообразования. Срочное интраоперационное гистологическое исследование более информативно, чем цитологическое. В последние годы подобную операцию возможно (в зависимости от глубины залегания патологического процесса в лёгком) выполнить видеоторакоскопически. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностические видеоторакоскопия и торакотомия менее опасны, чем угроза пропустить ранний рак лёгкого.

С целью уточняющей диагностики, т.е. определения символов N и M, применяют по показаниям дополнительные методы исследования в зависимости от поставленной задачи. Последовательность их применения должна планироваться от простых к более сложным. Выявление при физикальном или ультразвуковом исследовании изменений в мягких тканях, печени, надпочечниках, лимфатических узлах надключичной, аксиллярной области или забрюшинного пространства диктует необходимость морфологического подтверждения путём получения материала при пункционной биопсии под контролем УЗИ. При наличии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата необходимо провести радионуклидное исследование костей скелета, а при получении данных о наличии патологических изменений — дополнительно рентгенологическую диагностику на зону(ы) интереса. Появление неврологической симптоматики — показание для выполнения КТ головного мозга.

Необходимо отметить, что при мелкоклоточном раке лёгкого как более прогностически неблагоприятном скинтиграфия костей, сканирование и/или КТ головного мозга, пункция или трепанобиопсия костного мозга являются обязательными методами независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений.

Вышеизложенные методологические аспекты обследования пациентов позволяют минимизировать число диагностических процедур и одновременно обеспечить необходимую информацию для верификации диагноза рака лёгкого, стадирования (включая по системе TNM) и выработки оптимальной лечебной тактики.

Рекомендации

- При подозрении на рак лёгкого необходимо выполнить весь объём диагностических манипуляций (рентгенография или КТ органов грудной клетки, фибробронхоскопия) с целью объективизации распространённости опухолевого процесса.

- При клиническом и рентгенологическом подозрении на злокачественную опухоль лёгкого диагноз необходимо верифицировать любым из доступных методов^A.
- У пациентов с подозрением на рак лёгкого при наличии плеврита необходимо выполнить торакоцентез с цитологическим или цитоиммунохимическим исследованием полученной плевральной жидкости^A.
- Если при двукратном исследовании плевральной жидкости получен отрицательный ответ, а подозрение на рак лёгкого по данным рентгенографии велико, необходимо выполнить торакоскопию с биопсией изменённой плевры^B.
- У больных с клиническим или рентгенологическим подозрением на рак лёгкого при выявлении интраторакального новообразования (в мягких тканях, печени, надпочечнике) или увеличенного надключичного лимфатического узла необходимо выполнить пункционную биопсию^B.
- При отрицательном морфологическом исследовании из пунктированного надключичного лимфатического узла показана его биопсия^C.
- При рентгенологическом подозрении на центральный рак лёгкого на первом этапе необходимо выполнить цитологическое исследование мокроты^B.
- При отрицательном троекратном цитологическом ответе мокроты вторым этапом показано выполнение фибробронхоскопии для определения уровня и границ поражения с взятием мазка или биоптата со слизистой оболочки поражённого бронха^A.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого показана трансторакальная пункция с целью взятия аспирационной или толстоигльной биопсии из новообразования для цитологического или гистологического исследования^B.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого и невозможности выполнения трансторакальной пункции возможна биопсия из дистальных отделов сегментарного бронха при фибробронхоскопии с учётом данных рентгенографии^C.
- При выявлении на рентгенограммах увеличенных бронхопульмональных или средостенных лимфатических узлов и при невозможности верификации диагноза вышеизложенными методами показана трансторакальная пункция средостенных лимфатических узлов или трансбронхиальная, транстрахеальная пункция бронхопульмональных, бифуркационных, паратрахеальных лимфатических узлов^B.

- При невозможности трансторакальной, транстрахеальной или трансбронхиальной пункции с целью получения биоптата из средостенных лимфатических узлов показана медиастиноскопия или парастернальная медиастинотомия^С.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого без увеличенных внутригрудных лимфатических узлов и при невозможности получения верификации процесса всеми малоинвазивными методами показана диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия с тотальной биопсией новообразования, срочным его интраоперационным морфологическим исследованием. При наличии злокачественной опухоли показана радикальная операция. При доброкачественном образовании или неопухолевой патологии необходимо закончить операцию выполненным объёмом вмешательства (энуклеация, атипичная резекция)^В.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику рака лёгкого необходимо проводить с большим числом заболеваний лёгких, средостения, плевры и грудной стенки. Наиболее часто приходится его дифференцировать с хронической неспецифической пневмонией, нагноительными процессами в лёгких, туберкулёзом, доброкачественными опухолями и паразитарными кистами, очаговым пневмосклерозом, метастазами опухоли другой локализации.

ЛЕЧЕНИЕ

Немелкоклеточный рак лёгкого

Лечебная тактика при раке лёгкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов неоднозначна. Для правильного выбора метода лечения следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли и степень анаплазии, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод лечения сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. У больных немелкоклеточным раком лёгкого применяют оперативное лечение, лучевую терапию, химиотерапию, комбинированное лечение (операция и лучевая или химиотерапия), химиолучевое лечение.

Оперативное лечение больных с резектабельными формами рака лёгкого — радикальный метод, дающий реальные перспективы полного излечения. Основные условия радикализма операции — удаление единым блоком лёгкого или доли и регионарных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой в пределах здоровых тканей; отстояние линии пересечения бронха на 1,5–2 см от видимого края опухоли; отсутствие опухолевых клеток в краях пересечённого бронха, сосудов и дополнительно резецированных органов и тканей.

К абсолютным онкологическим противопоказаниям к операции на лёгком при раке относят морфологически подтверждённые метастазы в отдалённых органах, надключичных, подмышечных лимфатических узлах или лимфатических узлах ниже диафрагмы; обширное прорастание опухоли или метастатических лимфатических узлов средостения в аорту, верхнюю полую вену, пищевод и противоположный главный бронх, не позволяющее выполнить их резекцию; метастатическое поражение париетальной плевры со специфическим плевритом.

Среди неонкологических противопоказаний к оперативному вмешательству наибольшее значение придают функциональной недостаточности жизненно важных органов и систем больного, т.е. функциональной неоперабельности: некомпенсированной сердечной недостаточности II и III степени, выраженным органическим изменениям в сердце, гипертонической болезни III стадии, почечной или печёночной недостаточности.

Основные операции при раке лёгкого — пневмонэктомия и лобэктомия, а также их варианты (расширенная и комбинированная операция, лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и др.). Бронхопластические операции расширяют возможности хирургического метода и способствуют повышению резектабельности, составляющей до 20% среди впервые выявленных больных раком лёгкого. Выбор объёма и характера операции зависит от локализации и распространённости первичной опухоли, её отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов.

При ранних формах центрального немелкоклеточного рака лёгкого (карцинома *in situ*, микроинвазивный рак) основным методом лечения остаётся хирургический. Однако в последние годы проводят фотодинамическую терапию, лазерную деструкцию, электроэксцизию опухоли или внутриполостную (эндобронхиальную) лучевую терапию (брахитерапию) [20, 38, 47, 55, 71, 82, 133]. Основным критерий при отборе больных для малоинвазивного лечения — отсутствие рентгенологических, косвенных эндоскопических призна-

ков увеличения внутригрудных лимфатических узлов, перибронхиального компонента, перехода опухоли на средостенные структуры у больных с центральным немелкоклеточным раком лёгкого TisN0M0, T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0. Большинству этих пациентов показана операция в объёме лобэктомии, билобэктомии или даже пневмонэктомии.

Фотодинамическая терапия основана на введении фотосенсибилизатора, который накапливается в раковых клетках, а с помощью бронхоскопа облучают опухоль лучом лазера определённой длины волны [56, 98]. Непосредственные результаты этого лечения хорошие, полная регрессия опухоли возникает у 62–98% больных [77, 100, 108, 126]. Однако у 36–44% пациентов отмечают рецидив рака в бронхе [39, 40, 49, 80]. Методики эндоскопического лечения более оправданы при функциональных противопоказаниях к оперативному лечению и первично-множественных злокачественных опухолях лёгких.

У больных с периферическим, диаметром до 3 см или центральным немелкоклеточным раком лёгкого, при поражении сегментарного, долевого или главного бронха дистальнее 2 см от гребня киля грудины в отсутствие данных об отдалённых метастазах, увеличении внутригрудных (средостенных и внутрилёгочных) лимфатических узлов, без инвазии новообразования в костальную плевру, т.е. при IA стадии (T1N0M0, T2N0M0), проводят оперативное лечение. Под радикальной операцией (при данной стадии опухолевого процесса) подразумевают удаление сегмента (сегментэктомия) или доли(ей) (лобэктомия, билобэктомия справа) с отдельной обработкой соответствующих бронха, артерии и вены. В блок удаляемых тканей обязательно включают бронхопульмональные, корневые и средостенные лимфатические узлы. Независимо от локализации опухоли по долям целесообразно удалять следующие группы средостенных лимфатических узлов: лёгочной связки, бифуркационные, претрахеальные, трахеобронхиальные и клетчатку переднего средостения независимо от стороны поражения, а также парааортальные и субаортальные для левого и паратрахеальные для правого лёгкого. Данный объём лимфаденэктомии позволяет объективно установить стадию опухолевого процесса по критерию pN. При центральном раке T2N0M0 (IB стадия) в зависимости от локализации первичной опухоли выполняют лобэктомию с циркулярной резекцией и пластикой бронхов или пневмонэктомию.

При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда невозможно выполнить типичную лобэктомию, проводят бронхопластическую операцию в объёме лобэктомия с клиновидной или

циркулярной резекцией соседних бронхов и формированием межбронхиального анастомоза [25, 28]. В целом 5-летняя выживаемость больных после оперативного лечения при IA стадии (T1N0M0) немелкоклеточного рака лёгкого составляет 70–79%, IB стадии (T2N0M0) – 54–59% [15, 25, 59, 62, 74, 94, 95, 129]. Следует отметить, что при поражении долевого бронха отдалённые результаты лечения лучше после циркулярной резекции бронхов, чем после клиновидной, – 65 и 43,9% соответственно. Аналогичны результаты при переходе опухоли на устье долевого бронха или соседний бронх, 5-летняя выживаемость составляет 48 и 29,2% соответственно. Таким образом, лобэктомия с клиновидной резекцией бронхов при распространении опухоли на устье долевого бронха не является радикальной операцией в онкологическом отношении [25].

При расположении злокачественной опухоли в паренхиме лёгкого некоторые исследователи предлагают выполнять неанатомическую сублобарную (клиновидную, плоскостную) резекцию лёгкого у больных с немелкоклеточным раком лёгкого I стадии [12, 27, 60]. При подобных операциях не производят ревизию бронхопульмональных лимфатических узлов, тем самым нарушаются принципы стадирования рака лёгкого по символу N. Частота локорегионарного рецидива колеблется от 12 до 22,7% [73, 139], а отдалённые результаты на 14% ниже таковых после лобэктомии [92], что не позволяет рекомендовать неанатомические экономные (сублобарные) резекции лёгкого как радикальный объём операции при раке лёгкого [25].

Целесообразность адъювантной полихимиотерапии после радикально выполненной операции при I стадии немелкоклеточного рака лёгкого в настоящее время дискуссионна [70, 137]. При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха, подтверждённые гистологическим исследованием) оперативное лечение целесообразно дополнить лучевой терапией. В случае функциональной неоперабельности или отказе больного от хирургического лечения возможно проведение радикальной лучевой терапии [64, 78, 93].

Рекомендации

- У больных с немелкоклеточным раком лёгкого I стадии основным методом лечения следует считать хирургический^A.
- При распространении опухоли на устье долевого бронха как альтернатива пневмонэктомии может быть выполнена лобэктомия с циркулярной резекцией соседних бронхов и формированием моноили полибронхиального анастомоза^B.

- Независимо от объёма удаляемой лёгочной ткани необходимо выполнить расширенную медиастинальную лимфаденэктомию, что позволяет правильно стадировать распространённость немелкоклеточного рака лёгкого по критерию pN^B.
- При низких функциональных кардиореспираторных резервах пациента, первично-множественных злокачественных опухолях центральный микроинвазивный немелкоклеточный рак лёгкого может быть излечен малоинвазивными бронхологическими методами (фотодинамическая терапия, лазерная коагуляция, электродеструкция)^B.
- При периферическом немелкоклеточном раке лёгкого I стадии минимальный адекватный объем операции — классическая сегментэктомия с отдельной обработкой структур корня сегмента, удалением бронхопульмональных, корневых и средостенных лимфатических узлов^C.
- При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха) лечение должно быть дополнено лучевой терапией по радикальной программе^B.
- При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха) возможно использование фотодинамической терапии^C.
- После радикальной операции по поводу немелкоклеточного рака лёгкого I стадии дополнительная лучевая и химиотерапия не показана^B.
- При функциональной неоперабельности или отказе больного от операции проводят лучевую терапию по радикальной программе^B.

При II стадии немелкоклеточного рака лёгкого, а именно при распространении опухоли на главный бронх проксимальнее 2 см от килы трахеи, поражении медиастинальной плевры, перикарда или вращении периферического узла в структуры грудной стенки, диафрагму без регионарных и отдалённых метастазов (T3N0M0), а также при меньшем размере первичной опухоли, но с метастазами в бронхопульмональных и/или корневых лимфатических узлах (T1N1M0, T2N1M0) основным методом лечения остаётся хирургический. Основными операциями считают лоб-, билоб-, пневмонэктомию с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией, а также их бронхопластические варианты. При распространении опухоли на главный бронх, перикард, медиастинальную клетчатку, диафрагму, структуры грудной стенки необходимо выполнять расширенную комбинированную (с резекцией соответствующих структур) лоб-, билоб- или пневмонэктомию.

Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения при ПА стадии немелкоклеточного рака лёгкого составляет 52–57%, при ПВ (T2N1M0) – 33–48%. Следует отметить, что существенных различий в выживании больных с распространением опухоли T2N1M0 и T3N0M0 не отмечено [30, 62, 72, 135]. У пациентов с T1–2 и метастазами в лимфатические узлы N1 5-летняя выживаемость существенно варьирует в зависимости от уровня поражения лимфатических узлов. Так, при метастазах только в бронхопульмональных лимфатических узлах она составляет 53–64%, в бронхопульмональных и корневых лимфатических узлах – 30–39% [110, 136, 141]. Объём операции сам по себе не влияет на отдалённые результаты, так как лобэктомиию или пневмонэктомию выполняют по общим онкологическим принципам [2, 4, 5, 7, 12, 15, 16, 21, 24, 25, 27, 57, 97].

Сведения о результатах лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого T3N0M0 разноречивы, что обусловлено гетерогенностью группы. Так, при распространении опухоли на грудную стенку Н. Burkhart и соавт. (2002) сообщают о 44,3% больных, переживших 5-летний рубеж, констатируя, что на отдалённые результаты существенно не влияет глубина поражения грудной стенки: при вовлечении только париетальной плевры 5-летняя выживаемость составила 49,9%, мягких тканей – 35%, костных структур – 31,6%. Непременное условие таких комбинированных операций при раке лёгкого – морфологический контроль за радикальностью резекции грудной стенки. По данным М. Albertucci и соавт. (1992), местный рецидив реже развивался у пациентов при резекции грудной стенки единым блоком с макроскопически неизменёнными рёбрами, чем у подвергшихся лишь экстраплевральному выделению лёгкого (9,5% против 37,5% соответственно). V. Trastek и соавт. (1984) также приводят лучшие отдалённые результаты у пациентов, перенёсших блоковую резекцию грудной стенки с рёбрами, 5-летняя выживаемость составила 75% против 28% при экстраплевральном выделении, т.е. резекции только плевры.

В связи с этим при периферическом раке лёгкого с подозрением на вовлечение грудной стенки целесообразна её резекция даже при макроскопически отграниченном опухолевом поражении париетальной плевры, что повышает радикальность операции и позволяет надеяться на лучший прогноз.

Вовлечение в опухолевый процесс средостенных структур (медиастинальная плевра, клетчатка средостения, перикард) и диафрагмы у больных при местно-распространённом немелкоклеточном раке лёгкого чаще диагностируют интраоперационно. Отдалённые ре-

зультаты оперативного лечения больных при T3N0M0 в среднем составляют 25% [23, 37, 72, 90, 104].

Послеоперационная лучевая терапия как компонента комбинированного лечения сводится к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудалённой клетчатке средостения и порой служат источником развития внутригрудного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания. Большинство исследователей не отмечают достоверных различий в 5-летней выживаемости больных немелкоклеточным раком лёгкого T1–2 с метастазами в лимфатических узлах N1 при оперативном и комбинированном лечении с послеоперационной лучевой терапией [43, 125], однако очевидно снижение частоты локорегионарного рецидива [21, 25, 27, 111]. В настоящее время нет единого мнения в отношении проведения послеоперационной лучевой терапии у больных после радикальной операции, так как противоречивы сведения о необходимом объёме медиастинальной лимфаденэктомии, уровне поражения узлов в пределах N1, суммарных очаговых дозах, подведённых к средостению.

Послеоперационная полихимиотерапия у радикально оперированных больных по поводу немелкоклеточного рака лёгкого II стадии не получила должного применения, сведения единичны, эффективность данного варианта комбинированного лечения не определена, увеличения выживаемости не получено, что не позволяет считать данный метод лечения стандартным [45, 113, 121]. Мнение об эффективности комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого с вовлечением грудной стенки противоречиво. По данным одних авторов [101, 117], индукционная лучевая и/или лекарственная терапия (пред- или послеоперационная) способствует улучшению отдалённых результатов. Другие авторы не выявили улучшения отдалённых результатов при дополнительном использовании лучевой терапии [32, 48, 86, 103].

В литературе мы не встретили сведений о целесообразности и эффективности послеоперационной лучевой терапии у радикально оперированных больных по поводу немелкоклеточного рака лёгкого T3N0M0 с поражением медиастинальной плевры, клетчатки средостения, перикарда или диафрагмы.

Рекомендации

- Пациентам с немелкоклеточным раком лёгкого II стадии показано оперативное лечение^A.
- При немелкоклеточном раке лёгкого (T1–2) с метастазами в пульмональных, бронхопульмональных и корневых лимфатических

узлах (N1) рекомендуют выполнять радикальную операцию: лоб-, билоб- или пневмонэктомию с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией^A.

- Послеоперационная лучевая терапия с целью предотвращения локорегионарного рецидива может быть использована как компонент комбинированного лечения у радикально оперированных больных^C.
- Послеоперационная лучевая терапия не влияет на отдалённые результаты лечения^C.
- Послеоперационная химиотерапия не является стандартным компонентом комбинированного лечения у больных, перенёсших радикальную операцию по поводу немелкоклеточного рака лёгкого II стадии^C.
- Больным немелкоклеточным раком лёгкого стадии T3 при отсутствии регионарных и отдалённых метастазов необходимо выполнить радикальную комбинированную операцию^B.
- При интраоперационном подтверждении врастания периферического немелкоклеточного рака лёгкого в париетальную плевру (T3), помимо предполагаемого объёма удаляемой лёгочной ткани, необходимо резецировать поражённую плевру и внутреннюю грудную фасцию в пределах здоровых тканей^B.
- При интраоперационном подтверждении врастания периферического немелкоклеточного рака лёгкого в межрёберные мышцы или рёбра (T3), помимо предполагаемого объёма удаляемой лёгочной ткани, необходимо резецировать единым блоком поражённые структуры грудной стенки в пределах здоровых тканей^B.
- Послеоперационная лучевая терапия не может рассматриваться как стандарт при радикальной комбинированной операции у больных немелкоклеточным раком лёгкого с распространением опухоли на грудную стенку, медиастинальную клетчатку, перикард и диафрагму^C.

Согласно Международной классификации по системе TNM, III стадия рака лёгкого включает гетерогенную группу больных с многообразием по степени и характеру распространения опухолевого процесса как по величине первичной опухоли (от T1 до T4), так и по состоянию регионарного лимфатического коллектора (от N0 до N3). В зависимости от сочетания этих символов выделяют две группы: IIIA и IIIB стадии.

К IIIA стадии относят также T3N1–2M0, при которой адекватной операцией при периферическом раке считают комбинированную с резекцией грудной стенки или диафрагмы, при центральном раке — с резекцией бифуркации трахеи и расширенной медиастинальной лимфаденэктомией.

Лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого T3N1M0 практически не имеет отличительных особенностей. Данные литературы показывают, что после комбинированной операции с резекцией грудной стенки 5-летняя выживаемость составляет в целом 33,6%. Существенный фактор прогноза — состояние внутригрудных лимфатических узлов [23, 25, 36, 51].

Периферический рак верхушки лёгкого с распространением на верхние 2–3 ребра, подключичные сосуды, плечевое сплетение, звёздчатый нервный узел и позвонки был описан в 1924 г. и исторически именуется Рак Панкоста. Учитывая полиорганность экстрапульмонального поражения, данную форму рака лёгкого долгое время считали нерезектабельной. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения позволяет добиться 5-летней выживаемости у 23% больных [143, 144]. Многие авторы считают перспективным сочетание нескольких методов лечения (Pfannschmidt J., 2004; Koizumi K., 2005; Goldberg M., 2005; Iwasaki A., 2006). Rusch V.W. с соавт. (2003) сообщили о лучших результатах лечения данной категории больных в сочетании с предоперационной химиолучевой терапией: более 5 лет пережили 41%. Операцию выполняют совместно с нейрохирургами и ортопедами, используя различные варианты доступов (заднебоковой, частичная стернотомия, среднеключичный, паравертебральный) [146, 148–151]. Отдалённые результаты после радикальной операции с послеоперационным химиолучевым лечением составляют 44,9%, после паллиативных — 0% [145]. Дополнительными неблагоприятными факторами прогноза являются поражение внутригрудных лимфатических узлов и распространение опухоли на позвонки [152–154].

Теоретически рак лёгкого IIIA стадии (T1N2M0, T2N2M0) считают резектабельным. Общепринятый объём операции — лоб- или пневмонэктомия с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией. Следует признать, что при поражении лимфатических узлов N2 могут определяться микрометастазы в одном узле, поражение одной зоны (группы) средостенных лимфатических узлов, нескольких зон, тотальное замещение лимфоидной ткани опухолью с инвазией капсулы или выходом в клетчатку средостения. Гетерогенность группы больных лишь по символу N в пределах одной стадии предопределяет различные методологии в лечении при единых подходах. Однозначно можно утверждать, что у этой группы больных показано дополнительное лечение, которое возможно как до операции, так и после неё в зависимости от клинической ситуации [2, 4, 7, 8, 10, 12, 15, 16, 21, 22, 24–26, 35, 44, 83, 115]. Пятилетняя выживаемость составляет 14–45% [2, 4, 6, 25, 27, 61–63, 89, 96, 120, 134, 140].

Заслуживают внимания результаты пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи F. Detterbeck и соавт. (2003), которые суммировали материалы 8 публикаций и результаты оперативных вмешательств у 327 больных. Послеоперационная летальность составила 18% (от 5 до 30%). Средняя 5-летняя выживаемость равнялась 26% (от 0 до 42%). При первичной опухоли в стадии T3N2M0 отдалённые результаты значительно выше: 5-летняя выживаемость составляет 30%, а при непоражённых средостенных узлах — до 50% [42]. Хорошие непосредственные (послеоперационная летальность 7%) и отдалённые (более 5 лет 42%) результаты характерны для высококвалифицированных торакальных клиник.

F. Fassio и соавт. (2001) приводят результаты комбинированных операций с резекцией грудной стенки у 104 больных раком лёгкого. Прогностическими факторами авторы считают глубину поражения грудной стенки, состояние внутригрудных лимфатических узлов и метод лечения. Статистически достоверны различия в результатах 5-летней выживаемости пациентов при поражении только париетальной плевры (79,1%) и прорастании опухоли в рёбра (54,0%). В последней группе не выявлено существенной разницы у больных с вовлечением плевры и мягких тканей (52,1%) или с поражением рёбер (56,4%). Лучшие отдалённые результаты достигаются после комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией (74,1%) по сравнению с только хирургическим методом (46,7%).

K. Yoko и соавт. (2000) приводят неутешительные данные об оперативном лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого с вовлечением диафрагмы. Пятилетняя выживаемость при отсутствии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах составила 28,3%, а при N1–2 — 18,1%. Существенную роль играет глубина инвазии: при инвазии только в диафрагмальную плевру более 5 лет пережили 33%, а при врастании в мышечный слой и брюшину — лишь 14%.

При раке IIIВ стадии (T4N любое M0, T любое N3M0) частыми комбинированными операциями считают лоб- или пневмонэктомию с резекцией органов и структур сосудисто-предсердного типа — предсердия, верхней полой вены, аорты и ствола лёгочной артерии. Сложность операции, высокая частота интра- и послеоперационных осложнений, особенно при наличии флотирующего опухолевого тромба в просвете предсердия, и низкая продолжительность жизни больных служат причиной отказа от оперативного лечения. Пятилетняя выживаемость колеблется от 0% [123] до 22,0–25,6% [2, 131]. При наличии специфического плеврита (T4) или метаста-

зов в надключичных лимфатических узлах (N3) оперативное лечение не показано, необходимо проводить консервативную терапию.

В течение прошлых 20 лет большая группа исследователей пыталась оценить эффективность комбинированного лечения местно-распространенного (IIIA/B) немелкоклеточного рака легкого с использованием различных вариантов неoadъювантного воздействия (полихимио-, лучевая и химиолучевая терапия) [8, 10, 16, 26, 35, 44, 83, 116]. G. Stamatidis и соавт. (1994) сообщили о клиническом эффекте неoadъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у 66,8 и 77,5% больных соответственно. У 13–41% больных после предоперационной химиолучевой терапии удается добиться полной резорбции регионарных метастазов, что подтверждено гистологическим исследованием [66, 128]. Многие авторы подтверждают непосредственный клинический эффект и патологоанатомические изменения в опухоли. Однако во всех исследованиях не удалось получить достоверно значимое улучшение отдаленных результатов комбинированного лечения. Так, 5-летняя выживаемость составляет от 13 до 38% [53, 58, 69]. Следует отметить, что у половины больных после комбинированного лечения констатируют прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет отдаленных метастазов [84, 109]. Таким образом, на основании данных литературы до сих пор не определены стандарты для больных с комбинированным лечением при немелкоклеточном раке легкого IIIA–B стадии. Необходим дальнейший поиск эффективных вариантов комбинированного лечения этого контингента больных.

- Пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого T4N0M0 (исключая опухоль Пэнкоста и специфический плеврит) необходимо отобрать для планирования хирургического лечения^B.
- При резектабельном немелкоклеточном раке лёгкого T1–4N2M0 показана комбинированная операция с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией^B.
- Лечение селективной группы больных местно-распространённым (IIIA/IIIB стадии) немелкоклеточным раком лёгкого должно быть комбинированным с применением лучевой и/или химиотерапии^C.
- У больных немелкоклеточным раком лёгкого и морфологически верифицированными метастазами N2 необходимо дополнительное лучевое лечение, которое может быть проведено как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде^B.
- При паллиативном хирургическом лечении показана консервативная противоопухолевая терапия^B.

- При выявлении метастатического плеврита, метастазов в плевре проводят паллиативную химиотерапию^В.

При IV стадии немелкоклеточного рака лёгкого основной метод лечения — полихимиотерапия. Химиотерапевтические комбинации на основе цисплатина увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы болезни у пациентов с IV стадией.

Мелкоклеточный рак лёгкого

Следует отметить, что обследование больных мелкоклеточным раком лёгкого, его стадирование в целом не отличаются от таковых при немелкоклеточном раке лёгкого.

К обязательным методам диагностики необходимо отнести КТ головного мозга, радиоизотопное исследование костей скелета и исследование костного мозга, что позволяет более детально объективизировать распространённость опухолевого процесса и правильно определить лечебную тактику.

При лечении больных мелкоклеточным раком лёгкого I–II стадии возможно проведение операции в составе комплексного лечения [9, 11, 25]. Операции проводят по тем же канонам, что и при немелкоклеточном раке лёгкого.

У больных мелкоклеточным раком лёгкого III–IV стадии проводят консервативную противоопухолевую терапию, сочетая химиотерапию с лучевой [3, 5, 25, 27].

Стандартные режимы, в том числе при диагностике болезни в ходе оперативного вмешательства, предусматривают использование этопозид-платиносодержащих или циклофосфан-доксорубицинсодержащих комбинаций. Общее число курсов терапии 4–6 и более. Комбинацию этопозид/цисплатин считают классическим химиотерапевтическим режимом при ограниченном характере поражения. Лучевая терапия улучшает локальный контроль и показана всем пациентам. Профилактическое облучение головного мозга показано пациентам с достигнутой полной ремиссией при исходно ограниченном опухолевом процессе.

Ронколейкин® применяют для проведения адаптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии опухолевых плевритов при плоскоклеточном раке, аденокарциноме и мезотелиоме [11, 12].

Применение ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при экссудативных формах злокачественных опухолей показало эффективность предложенного иммунологического плеврореза как в плане прекращения или

существенного уменьшения экссудации, так и длительности клинического эффекта; лечение сопровождается замедлением опухолевой прогрессии и улучшением состояния больных.

Курс ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии начинается через день после катетеризации плевральной полости и её осушения в течение 12–24 ч и включает 5–20 внутривнутриплевральных инъекций Ронколейкина® в дозе 0,5–1,0 мг и 2–8 инъекций ЛАК по 50–100 млн клеток в течение 1–4 нед. Ежедневно проводят 5 внутривнутриплевральных введений Ронколейкина® и 2 инъекции ЛАК. Всего больные получают 1–3 курса ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии.

Литература

1. Агамова К.А., Тихомирова Е.Е. Современные достижения и перспективы развития цитологической диагностики в легочной патологии // Диагностика и лечение рака легкого. — М., 1984. — С. 58–63.
2. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака лёгкого в далеко зашедших стадиях заболевания. — СПб. : Гиппократ, 1998. — 384 с.
3. Бычков М.Б. Мелкоклеточные рак легкого. Эволюция химиотерапии за последние 20 лет. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 151–153.
4. Волков С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого : автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2005. — 48 с.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. — М. : Радикс, 1994. — 216 с.
6. Давыдов М.И., Полоцкой Б.Е., Герасимов С.С. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого // Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. — М., 2005. — С. 42–43.
7. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Волков С.А. и др. Принципы современного хирургического лечения при немелкоклеточном раке легкого. Онкология на рубеже XXI века // Материалы международного научного форума. — М., 1999. — С. 95–96.
8. Добродеев А.Ю. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией в условиях радиосенсибилизации цисплатином : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2004. — 20 с.
9. Жарков В.В., Моисеев П.И., Курчин В.П. Адьювантная полихимиотерапия и профилактическое облучение головного мозга в лечении оперированных больных мелкоклеточным раком легкого // Современные технологии в онкологии. — Ростов н/Д, 2005. — Т. 1. — С. 323–324.
10. Завьялов А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2005. — 30 с.

11. Зинченко С.В., Потанин В.П. Хирургическое лечение, как профилактика локорегионарных рецидивов при мелкоклеточном раке легкого // Современные технологии в онкологии. — Ростов н/Д, 2005. — Т. 1. — С. 324–325.
12. Зырянов Б.Н., Сиянов В.С., Величко С.А., Макаркин Н.А. Рак легкого. Новые подходы в диагностике и лечении. — Томск, 1997. — 346 с.
13. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. — СПб., 2001. — 343 с.
14. Ковалев В.Н., Старинский В.В. Современные тенденции в эпидемиологии рака легкого в России. Клиника, диагностика и лечение новообразований легких, средостения и плевры // Материалы IX Республиканской конференции. — Казань, 2002. — С. 57–61.
15. Лактионов К.К. Плоскоклеточный рак легкого (значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли в прогнозировании результатов хирургического лечения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 47 с.
16. Потанин А.В. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2005. — 24 с.
17. Седых С.А. Современные аспекты лучевой диагностики периферического рака легкого // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 4. — С. 58–61.
18. Седых С.А., Каишутин Е.И. Анализ результатов КТ, рентгенографии, бронхоскопии в диагностике центрального рака легкого // Материалы межрегионарной научно-практической конференции “Дифференциальная диагностика и лечение рака легкого”. — Пермь, 2004. — С. 59–62.
19. Соколов В.В. Современные возможности эндоскопии в онкологии // Онкология на рубеже XXI века : материалы междунар. науч. форума. — М., 1999. — С. 361–363.
20. Соколов В.В. Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы // Там же. — С. 360–361.
21. Стариков В.И., Трунов Г.В. Рак легкого. — Харьков, 2002. — 212 с.
22. Стукалов М.А. Клинико-морфологическое обоснование медиастинальной лимфаденэктомии при немелкоклеточном раке легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 30 с.
23. Трахтенберг А.Х., Решетов И.В., Колбанов К.И. Вторичные злокачественные опухоли грудной стенки // Хирургия грудной стенки. — М. : Видар, 2005. — С. 224–228.
24. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Волченко Н.Н. и др. Медиастинальная лимфаденэктомия при немелкоклеточном раке легкого. — М., 2003. — 24 с.
25. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 600 с.
26. Усков Д.А., Макеева И.В., Поме А.В. и др. Неоадьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 3. — С. 4–9.

27. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак лёгкого. — М. : Медицина, 1994. — 480 с.
28. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких // Материалы 3-международной конференции по торакальной хирургии. — М., 2005. — С. 126–130.
29. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. — М., 2005. — 184 с.
30. Adebajo S., Bowser A., Moritz D. *et al.* Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience // *Chest*. — 1999. — Vol. 115. — P. 1507–1513.
31. Albertucci M., DeMeester T.R., Rothberg M. *et al.* Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1992. — Vol. 1. — P. 8–13.
32. Allen M.S., Mathisen D.J., Grillo H.C. *et al.* Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion // *Ann. Thorac. Surg.* — 1991. — Vol. 51. — P. 948–951.
33. Andersen H.A., Prakash U.B.S. Diagnosis of symptomatic lung cancer // *Semin. Respir. Med.* — 1982. — Vol. 3. — P. 165–175.
34. Boutin C., Viallat J.R., Cargnino P. *et al.* Thoracoscopy in malignant pleural effusions // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1981. — Vol. 124. — P. 588–592.
35. Bradley J.D., Paulus R., Graham M.V., Ettinger D.S. *et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group — RTOG 9705 // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23 — P. 3480–3487.
36. Burkhart H.M., Allen M.S., Nichols F.C. *et al.* Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 123. — P. 670–675.
37. Burt M.E., Pomerantz A.H., Bains M.S. *et al.* Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum // *Surg. Clin. North. Am.* — 1987. — Vol. 67. — P. 987–1000.
38. Cavaliere S., Foccoli P., Toninelli C. *et al.* Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients // *J. Bronchol.* — 1994. — Vol. 1. — P. 105–111.
39. Cortese D., Edell E., Kinsey J. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // *Mayo Clin. Proc.* — 1997. — Vol. 72. — P. 595–602.
40. Cortese D., Kinsey K. Hematoporphyrin derivative phototherapy in the treatment of bronchogenic carcinoma // *Chest*. — 1984. — Vol. 86. — P. 8–13.
41. Croteau D., Owainati A., Dalmau J. *et al.* Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57. — P. 719–722.
42. Darteville P.G., Macchiarini P. Yechniques of pneumonectomy: sleeve pneumonectomy // *Chest Surg. Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 9. — P. 407–417.

43. Dautzenberg B., Arriagada R., Chammard A. *et al.* A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer*. — 1999. — Vol. 86. — P. 265–273.
44. De Leyn P., Decker G. Surgical treatment of non-small cell lung cancer // *Rev. Mal. Respir.* — 2004. — Vol. 21. — P. 971–982.
45. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. *et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — P. 247–253.
46. Detterbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H., Naunheim K.S. Lung cancer Guidelines // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — N 1.
47. Deygas N., Froudarakis M., Ozenne G. *et al.* Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 120. — P. 26–31.
48. Downey R.J., Rusch V., Hsu F.I. *et al.* Chest wall resection for locally recurrent breast cancer: Is it worthwhile // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119. — P. 420–428.
49. Edell E., Cortese D., McDougall J. Ancillary therapies in the management of lung cancer: photodynamic therapy, laser therapy, and endobronchial prosthetic devices // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68. — P. 685–690.
50. Eloubeidi M.A., Tamhane A., Chen V.K., Cerfolio R.J. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80, N 4. — P. 1231–1239.
51. Facciolo F., Cardillo G., Lopercolo M. *et al.* Chest wall invasion in non-small cell lung carcinoma: a rationale for en bloc resection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 121. — P. 649–656.
52. Freixinet Gilart J., Garcia P.G., de Castro F.R. *et al.* Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 1641–1643.
53. Friedel G., Hruska D., Budach W. *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer*. — 2000. — Vol. 30, N 3. — P. 175–185.
54. Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L. *et al.* Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer // *Chest*. — 2000. — Vol. 117. — P. 339–345.
55. Fujimura S., Sakurada A., Sagawa M. *et al.* A therapeutic approach to roentgenographically occult squamous cell carcinoma of the lung // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — P. 2445–2448.
56. Furuse K., Fukuoka M., Kato H. *et al.* A prospective phase II study on photodynamic therapy for centrally located early stage lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1852–1857.
57. Gaissert H.A., Mathisen D.J., Moncure A.C. *et al.* Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 111. — P. 948–953.

58. Galetta D., Cesario A., Margaritora S., Porziella V. *et al.* Enduring challenge in the treatment of nonsmall cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 1802–1809.
59. Gao Y.S., Zhang D.C., He J., Sun K.L. *et al.* Diagnosis and surgical treatment for stage I non-small-cell lung cancer // *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih.* — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 52–55.
60. Ginsberg R.J., Rice T.W., Goldberg M. *et al.* Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1987. — Vol. 94. — P. 673–678.
61. Ginsberg R.J. Multimodality therapy for Stage IIIA (N2) lung cancer: an overview // *Chest.* — 1993. — Vol. 103. — P. 356S–359S.
62. Goya T., Asamura H., Yoshimura H., Kato H. *et al.* Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study // *Lung Cancer.* — 2005. — Jun. — P. 29.
63. Gozetti G., Mastorilli M., Bragaglia R.B. *et al.* Surgical management of N2 lung cancer [abstract] // *Ibid.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
64. Graham P.H., Gebiski V.J., Langlands A.O. Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 261–266.
65. Grippi M.A. Clinical aspects of lung cancer // *Semin. Roentgenol.* — 1990. — Vol. 25. — P. 12–24.
66. Hainsworth J.D., Gray J.R., Litchy S. *et al.* A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* — 2004. — Vol. 6, N 1. — P. 33–42.
67. Harris R.J., Kavuru M.A., Mehta A.C. *et al.* The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107:845–852 lesions [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — A703.
68. Harrow E.M., Abi-Saleh W., Blum J. *et al.* The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma // *Ibid.* — 2000. — Vol. 161. — P. 601–607.
69. Hillejan L., Muller M.R., Eberhardt W., Stuben G. Neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in surgically treated non-small-cell stage III bronchial carcinoma // *Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir. Congr.* — 2001. — Vol. 118. — P. 601–605.
70. Imaizumi M. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 21. — P. 69–77.
71. Imamura S., Kusunoki Y., Takifuji N. *et al.* Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 1608–1614.

72. Inoue K., Sato M., Fujimura S. *et al.* Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980–1993 // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 116. — P. 407–411.
73. Jensek R.J. The role of segmental resection of primary lung cancer // *Chest.* — 1986. — Vol. 89. — P. 335.
74. Jassem J., Skokowski J., Dziadziuszko R. *et al.* Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119, N 6. — P. 1141–1146.
75. Jiao J., Magistrelli P., Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1997. — Vol. 11. — P. 450–454.
76. Johnson W.W. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens for 472 consecutive patients // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 905–909.
77. Kato H., Okunaka T., Tsuchida T. *et al.* Analysis of the cost-effectiveness of photodynamic therapy in early stage lung cancer // *Diagn. Ther. Endosc.* — 1999. — Vol. 6. — P. 9–16.
78. Kupelian P.A., Komaki R., Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 36. — P. 607–613.
79. Lad T.E. Postsurgical adjuvant therapy in stages I, II, and IIIA non-small cell lung cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 4. — P. 1111–1119.
80. Lam S., Haussinger K., Leroy M. *et al.* Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin, a treatment with curative potential for early stage superficial lung cancer [abstract]. Presented at: 34th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. — Los Angeles, 1998.
81. Lam S. Bronchoscopic, photodynamic, and laser diagnosis and therapy of lung neoplasms // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 271–276.
82. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 15–19.
83. Maas K.W., van Swieten H.A., van Munnink V. *et al.* Combined modality treatment in stage IIIA/B non-small cell lung cancer // *Citation: Lung Cancer.* — 2003. — Vol. 41. — Suppl. 2. — P. 155.
84. Machtay B.M., Lee J.H., Shrager J.B. *et al.* Risk of Death From Intercurrent Disease Is Not Excessively Increased by Modern Postoperative Radiotherapy for High-Risk Resected Non-Small-Cell Lung Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — Issue 19. — P. 3912–3917.
85. Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R. *et al.* Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell carcinoma // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 117–118.

86. Magdeleinat M., Alifano M., Benbrahem C. *et al.* Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 1094–1099.
87. Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E. *et al.* High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 665–672.
88. Martin de Nicolas J., Gomez-Caro Andres A., Moradiellos Dies F.J. *et al.* Importance of routine mediastinal staging in women with non-small cell lung cancer // *Arch. Bronconeumol.* — 2005. — Vol. 41, N 3. — P. 125–129.
89. Martini N., McCaughan B., Bains M.S. *et al.* Improved survival in resection for selected Stage III lung cancer [abstract] // *Lung Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 97.
90. Martini N., Yellin A., Ginsberg R.J. *et al.* Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1447–1451.
91. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 271–276.
92. Mezzetti M., Panigalli T., Scarlata P. Prognostic influence of neoplastic involvement of bronchial stump after anatomical lung resection for NSCLC // *Minerva Chir.* — 2001. — Vol. 56, N 6. — P. 593–598.
93. Morita K., Fuwa N., Suzuki Y. *et al.* Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients // *Radiother. Oncol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 31–36.
94. Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 1710–1717.
95. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. *et al.* Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1988. — Vol. 96. — P. 440–447.
96. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. *et al.* Significance of surgery in lung cancer [abstract] // *Lung Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
97. Okado M., Yamagashi H., Satake S. *et al.* Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119. — P. 814–819.
98. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69. — P. 1696–1701.
99. Page R.D., Jeffrey R.R., Donnelly R.J. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures // *Ann. Thorac. Surg.* — 1989. — Vol. 48. — P. 66–68.
100. Patelli M., Lazzari A., Poletti V. *et al.* Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma // *Monaldi. Arch. Chest Dis.* — 1999. — Vol. 54. — P. 315–318.

101. *Patterson G.A., Ilves R., Ginsberg R.J. et al.* The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1982. — Vol. 34. — P. 692–697.
102. *Perol M., Caliandro R., Pommier P. et al.* Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose brachytherapy: results of a pilot study // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 1417–1423.
103. *Piebler J.M., Pairolero P.C., Weiland L.H. et al.* Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection // *Ann. Thorac. Surg.* — 1982. — Vol. 34. — P. 684–690.
104. *Pitz C.C., Brutel de la Riviere A., Westermann C. et al.* Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51. — P. 846–850.
105. *Prakash U.* Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing // *Weekly updates: pulmonary medicine; lesson 30* / ed. M.A. Sackner MA. — Princeton : Biomedica, 1978. — P. 2–7.
106. *Prakash U.B.S., Reinman H.M.* Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases // *Mayo Clin. Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 158–164.
107. *Protopapas Z., Westcott J.L.* Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung cancer and other cancers // *Radiology.* — 1996. — Vol. 199. — P. 489–496.
108. *Radu A., Grosjean P., Fontollet C. et al.* Photodynamic therapy for 101 early cancers of the upper aerodigestive tract, the esophagus, and the bronchi: a single-institution experience // *Diagn. Ther. Endosc.* — 1999. — Vol. 5. — P. 145–154.
109. *Rice T.W., Adelstein D.J., Koka A. et al.* Accelerated Induction Therapy and Resection for Poor Prognosis Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 3 — P. 586–591.
110. *Riquet M., Manac'h D., Le Pimpec-Barthes F. et al.* Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 1572–1576.
111. *Riquet M., Manac'h D., Le Pimpec-Barthes F. et al.* Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 1572–1576.
112. *Rivera M.P., Detterbeck F., Mehta A.C.* Diagnosis of lung cancer: the guidelines // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — S. 129–136.
113. *Roberts J., Eustis C., Devore R. et al.* Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 72. — P. 885–888.
114. *Rolston K.V.I., Rodriguez S., Dhilakia N. et al.* Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review // *Support Care Cancer.* — 1997. — Vol. 5. — P. 90–95.

115. *Rube C., Phu Nguyen T., Fleckenstein J., Niewald M.* Postoperative radiotherapy in localized non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* — 2001. — Vol. 33. — Suppl. 1. — S29–33.
116. *Rusch V.W., Albain K.S., Crowley J.J. et al.* Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 105, N 1. — P. 97–104. Discussion 104–106.
117. *Rusch V.W., Giroux D.J., Kraut M.J. et al.* Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) // *Ibid.* — 2001. — Vol. 121. — P. 472–483.
118. *Rusch V.W.* Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease // *Am. J. Surg.* — 1987. — Vol. 154. — P. 274–278.
119. *Sahn S.A.* Malignancy metastatic to the pleura // *Clin. Chest Med.* — 1998. — Vol. 19. — P. 351–361.
120. *Sawamura K., Mori T., Hasimoto S. et al.* Results of surgical treatment of N2 disease [abstract] // *Lung. Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
121. *Scott W.J., Howington J., Movsas B.* Treatment of Stage II Non-small Cell Lung Cancer // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 188–201.
122. *Sears D., Hadju S.I.* The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions // *Acta. Cytol.* — 1987. — Vol. 31. — P. 87–92.
123. *Shizakusa T., Kimuza M.* Partial atrial resection in advanced lung carcinoma with and without cardiopulmonary bypass // *Thorax.* — 1991. — Vol. 46, N 7. — P. 484–487.
124. *Stamatis G., Wilke H., Eberhardt W. et al.* Surgery of locally advanced non-small cell bronchial cancer after intensive preoperative chemo-/radiotherapy // *Chirurg.* — 1994. — Vol. 65, N 1. — P. 42–47.
125. *Stephens R.J.* The role of post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2 N1-2 M0 disease. MRC Lung Cancer Working Party // *Br. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 74. — P. 632–639.
126. *Sutedja T., Lam S., leRiche J. et al.* Response and pattern of failure after photodynamic therapy for intraluminal stage I lung cancer // *J. Bronchol.* — 1994. — Vol. 1. — P. 295–298.
127. *Swash M., Schwartz M.S.* Paraneoplastic syndromes // *Current Therapy in Neurologic Disease* / ed. R.T. Johnson. — Philadelphia : B.C. Decker, 1990. — P. 236–243.
128. *Takamori S., Rikimaru T., Hayashi A. et al.* A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer // *Cancer.* — 2000. — Vol. 29, N 1. — P. 49–56.

129. Terzi A., Lonardoni A., Falezza G. *et al.* Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases // *Eur. J. Cardiovasc. Surg.* — 2002. — Vol. 21, N 5. — P. 888–893.
130. Trastek V.F., Pairolero P.C., Piehler J.M. *et al.* En-bloc (non-chest wall) resection of bronchogenic carcinoma with parietal fixation: factors affecting survival // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1984. — Vol. 87. — P. 352–358.
131. Tsuchiya R., Asamura H., Kondo H. *et al.* Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 57, N 4. — P. 960–965.
132. Utz J.P., Patel A.M., Edell E.S. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma // *Chest.* — 1993. — Vol. 104. — P. 1012–1016.
133. van Boxem T., Venmans B., Schramel F. *et al.* Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique // *Eur. Respir. J.* — 1998. — Vol. 11. — P. 169–172.
134. van Klaveren R.J., Festen J., Otten H.J. *et al.* Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 1993. — Vol. 56. — P. 300–304.
135. van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R. *et al.* Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA // *Chest.* — 2000. — Vol. 117. — P. 374–379.
136. van Velzen E., Snijder R.J., de la Riviere A.B. *et al.* Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 1436–1440.
137. Wada H., Hitomi S., Teramatsu T. *et al.* Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1048–1054.
138. Wallace M.B., Silvestri G.A., Sahai A.V. *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 72. — P. 1861–1867.
139. Warren W.H., Faber L.P. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1087–1093.
140. Watanabe Y., Shimizu J., Hayashi Y. *et al.* Results of surgical treatment on patients with stage IIIA non-small lung cancer // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — Vol. 39. — P. 44–49.
141. Yano T., Yokoyama H., Inoue T. *et al.* Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1398–1402.

142. Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. *et al.* Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 120. — P. 799–805.
143. Devine J.W., Mendenhall W.M., Million R.R. *et al.* Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation therapy // *Cancer.* — 1986. — P. 941–943.
144. Neal C.R., Amdur R.J., Mendenhall W.M. *et al.* Pancoast tumor: radiation therapy alone versus preoperative radiation therapy and surgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 651–660.
145. Alifano M., D' Aiuto M., Magdeleinat P., Poupardin E. *et al.* Surgical Treatment of Superior Sulcus Tumors // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 996–1003.
146. Dartevielle P.G., Chapelier A.R., Macchiarini P. *et al.* Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 105. — P. 1025–1034.
147. Vanakesa T., Goldstraw P. Antero-superior approaches in the practice of thoracic surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 15. — P. 774–780.
148. Grunenwald D., Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 563–566.
149. Gandhi S., Walsh G.L., Komaki R. *et al.* A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68. — P. 1778–1784; discussion 1784–1785.
150. Grunenwald D., Mazel C., Girard P. *et al.* Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61. — P. 723–725; discussion 725–726.
151. York J.E., Walsh G.L., Lang F.F. *et al.* Combined chest wall resection with vertebrectomy and spinal reconstruction for the treatment of Pancoast tumors // *J. Neurosurg.* — 1999. — Vol. 91 (suppl 1). — P. 74–80.
152. Pfannschmidt J., Muley T., Hoffman H., Dienemann H. Surgery in non-small cell lung cancer of the superior sulcus: results of a combined preoperative and postoperative irradiation regime // *Zentralbl. Chir.* — 2004, Aug. — Vol. 129 (4). — P. 270–275.
153. Roviato G., Varoli F., Grignani F. *et al.* Non-small cell lung cancer with chest wall invasion: evolution of surgical treatment and prognosis in the last 3 decades // *Chest.* — 2003, May. — Vol. 123 (5). — 1341–1347.
154. van Geel A. N., Jansen P.P., van Klaveren R.J. *et al.* High Relapse-Free Survival After Preoperative and Intraoperative Radiotherapy and for Sulcus Superior Tumors // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1841–1846.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

СТАТИСТИКА

«Опухоли средостения» — собирательный термин, служащий для обозначения новообразований различного генеза, происходящих из разнородных тканей и объединённых в одну нозологическую форму лишь благодаря единым анатомическим границам.

В структуре онкологических заболеваний опухоли и кисты средостения оставляют 3–6%, из них 60% — злокачественные опухоли. Почти одинаково часто заболевают лица обоего пола, преимущественно молодого и среднего возраста.

КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Средостением называют часть грудной полости, с боков отграниченную медиастинальной плеврой, сзади — грудным отделом позвоночного столба и шейками рёбер, спереди — грудиной, снизу — диафрагмой, сверху условной границей считают уровень верхней апертуры грудной клетки. С анатомической точки зрения средостение представляет собой единое пространство, но из практических соображений его принято делить на отделы. Условные линии проходят по ориентирам, расположенным на боковых рентгеновских снимках грудной клетки; в горизонтальной плоскости ими считают дугу аорты, нижнюю лёгочную вену, в вертикальной — переднюю и заднюю стенки трахеи. Таким образом, средостение условно разделено на 9 отделов: передневерхний, переднесредний, передненижний, средневерхний, средний, средненижний, задневерхний, заднесредний, задненижний. В средостении расположены следующие структуры и органы: вилочковая железа, трахея, главные бронхи, аорта, пищевод, сердце и его крупные магистральные сосуды, блуждающий и диафрагмальный нервы, грудной лимфатический проток. Между этими образованиями находится ткань собственно средостения, представляющая собой рыхлую волокнистую соединительную и жировую ткань с включенными мелкими кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами, скопления лимфоидной ткани.

Источниками развития опухолей средостения являются все органы, расположенные в нём; стенки, отграничивающие эту часть грудной полости; ткани, расположенные между органами, так называемая собственно ткань средостения; ткани, смещённые в средостение при нарушении эмбриогенеза (зачатки щитовидной и околощитовидной желез, недифференцированные половые клетки). В средостении также наблюдаются патологические процессы и пороки развития, сопровождающиеся образованием кист, что должно быть учтено при проведении дифференциальной диагностики у больных с выявленными новообразованиями данной локализации.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время общепринятой классификации опухолей средостения нет. Многие авторы брали за основу различные принципы. В литературе описаны клинικο-рентгенологическая, хирургическая, клинικο-анатомическая, гистогенетическая классификации. Каждая из них систематизировала и облегчала работу врачам различных специальностей, занимающихся лечением больных с этой сложной патологией. Требованиям клиники в значительной мере отвечает классификация опухолей средостения, разработанная И.П. Дедковым и В.П. Захарычевым (1982), в которой выделены следующие группы новообразований.

- Первичные опухоли средостения, развивающиеся из собственно ткани средостения и тканей, дистопированных в средостение при нарушении эмбриогенеза, а также новообразования вилочковой железы.
- Опухоли органов средостения (трахеи, пищевода, сердца, перикарда и др.).
- Опухоли, исходящие из анатомических структур, отграничивающих средостение (плевра, грудная стенка, позвоночник, диафрагма).
- Вторичные злокачественные опухоли (медиастинальная форма рака лёгкого, метастазы опухолей других локализаций).

Из вышеперечисленного становится ясно, что только первичные опухоли средостения являются собственно средостенными новообразованиями (в патологоанатомическом понимании). Прежде всего их можно разделить на две группы: доброкачественные и злокачественные. Нужно отметить, что в ряде случаев такое деление оказывается условным. Не всегда обнаруживается параллелизм между клиническим течением и морфологической картиной заболевания. Так, например, липомы и мезенхимальные опухоли, сохраняя вы-

сокую степень дифференцировки клеточных элементов без признаков атипии, часто клинически расцениваются как злокачественные ввиду инфильтративного роста и склонности к рецидивированию. Наоборот, опухоли, имеющие все морфологические признаки злокачественности, могут быть отграничены капсулой и поэтому протекают относительно доброкачественно.

Гистогенетическая классификация первичных злокачественных опухолей средостения представлена двумя группами [1].

- I. Опухоли, возникающие из тканей, обычно находящихся в средостении.
 1. Опухоли нервной ткани:
 - а) из нервных клеток — симпатогониома;
 - б) из оболочек нерва — неврогенная саркома.
 2. Опухоли производных мезенхимы:
 - а) из волокнистой соединительной ткани — фибросаркома;
 - б) из жировой ткани — липосаркома;
 - в) опухоли сосудов — злокачественная гемангиоперицитома;
 - г) из мышечной ткани — лейомиосаркома;
 - д) из лимфоретикулярной ткани — лимфома, ретикулосаркома.
- II. Опухоли, развившиеся из тканей, смещённых в средостение при нарушении эмбриогенеза.
 1. Из зачатков щитовидной и парашитовидной желез: рак.
 2. Опухоли из мультипотентных клеток:
 - а) незрелая тератома;
 - б) хорионэпителиома;
 - в) семинома.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Клинические симптомы новообразований средостения многообразны, непостоянны, непатогномоничны. Их развитие в большинстве случаев зависит от величины и локализации, скорости роста патологического очага в средостении, степени сдавления, смещения и прорастания жизненно важных органов, расположенных в средостении. У $1/3$ больных с данной патологией клиническая симптоматика отсутствует. Поэтому методично собранный анамнез нередко позволяет получить информацию, представляющую определённую ценность для дифференциальной диагностики. Практически приходится иметь дело с отдельными симптомами или их сочетаниями, т.е. клиническими синдромами.

В соответствии с расстройствами функции различных органов средостения выделяют следующие синдромы:

- синдром поражения нервов (боли), встречающийся при доброкачественных и злокачественных опухолях переднего и заднего средостения;
- синдром сдавления трахеи, главных бронхов, лёгких (кашель, одышка, кровохарканье), характерный для быстрорастущих злокачественных опухолей переднего средостения;
- синдром сдавления верхней полой вены, свойственный различным по гистогенезу новообразованиям (лимфома, тимома, медиастинальный рак лёгкого), проявляется головными болями, одышкой, цианозом губ, одутловатостью лица и шеи, расширением подкожных вен; эти признаки усиливаются при наклоне больного вперёд;
- синдром нарушения общего состояния (слабость, повышение температуры тела);
- миастенический синдром в виде тотальной или частичной мышечной слабости — вялый, сонный вид больного, полуопущенные веки, трудность выполнения мелких и точных ручных операций, затруднённость глотания.

В поведении больных обращают на себя внимание необычность позы, стремление к вынужденному положению, чтобы уменьшить компрессию органов средостения. При осмотре иногда выявляют локальную деформацию передней грудной стенки в парастеральных зонах или в области грудины.

ДИАГНОСТИКА

Новообразования средостения в начальных стадиях протекают бессимптомно или с незначительной органонеспецифической симптоматикой. По мере увеличения опухоли, давления, смещения органов средостения развивается медиастинальная симптоматика. Большую ценность в выявлении опухоли средостения имеют правильно собранный анамнез и данные физикального осмотра, но в большинстве случаев данную патологию выявляют случайно на флюорограммах при профилактических осмотрах.

Обязательные методы обследования больного с подозрением на опухоль средостения

- Флюорография.
- Многопроекционная рентгеноскопия, рентгенография грудной клетки в двух проекциях и томография.
- Функция внешнего дыхания.
- Электрокардиография.
- Клинические анализы.

Данные методы позволяют получить общее представление о локализации процесса.

Флюорографию следует проводить в двух проекциях. Поскольку опухоли переднего средостения, расположенные центрально и имеющие небольшие размеры, не видны в прямой проекции, скрываясь за грудиной, они могут быть выявлены только на боковом снимке.

Правильно выполненное **рентгенологическое исследование** даёт возможность получить информацию о форме, размерах, плотности, контурах новообразования, его локализации и связи с окружающими тканями. Различные по гистогенезу опухоли средостения имеют сходные рентгенологические проявления, поэтому дифференциальная диагностика затруднительна.

Дополнительные методы диагностики

- Бронхологическое исследование.
- Эзофагоскопия.
- УЗИ средостения, брюшной полости, забрюшинных, периферических, в первую очередь надключичных лимфатических узлов.
- Ангиография.
- КТ органов грудной клетки.
- Трансторакальная, транстрахеобронхиальная пункция.
- Прескаленная биопсия лимфатических узлов.
- Парастеральная медиастинотомия.
- Торакоскопия.
- Морфологическое исследование полученного материала.

Бронхологическое исследование даёт информацию об отношении опухоли к трахее и бронхам (сдавливает, прорастает); при выявленных изменениях позволяет получить материал для морфологического исследования путём прямой или браш-биопсии, а при отсутствии визуального поражения слизистого и подслизистого слоёв трахеи и бронхов провести транстрахеобронхиальную пункцию (с учётом рентгенологической картины) прилежащего опухолевого образования для морфологического исследования.

Эзофагоскопию применяют при опухолях заднего средостения для уточнения их взаимоотношения с пищеводом (сдавливает, прорастает, исходная локализация). При наличии субстрата проводят биопсию.

Ангиография способствует выявлению поражения сосудов, степени их сдавления, прорастания, а также окончательной дифференциальной диагностике между опухолью и сосудистой патологией. Ангиографическая семиотика важна для оценки резектабельности, выбора объёма операции и прогнозирования возможных технических затруднений во время операции.

Ультразвуковое исследование позволяет получить эхотомографические срезы из супрастернального доступа. Кроме подтверждения факта наличия опухоли, УЗИ позволяет оценить характер взаимоотношений опухоли с крупными сосудами средостения (аортой и её ветвями, верхней полой и плечеголовной венами, лёгочным стволом и лёгочными артериями). Удаётся выявить сдавление, прорастание, оттеснение соответствующего сосуда, установить опухолевый конгломерат, охватывающий сосуды, детально определить соотношение с перикардом, сердцем, лёгкими, грудной стенкой. Удаётся не только определить факт врастания в указанные структуры и органы, но и детально исследовать его протяжённость и глубину.

Использование **компьютерной томографии** в диагностике образований средостения значительно расширило объём получаемой рентгенологической информации. Появление признаков инфильтративного роста или слияния отдельных узлов в конгломерат позволяет более определённо судить о характере процесса. Программа высвечивания плотностей в заданном интервале даёт возможность количественно определить солидный компонент опухоли, зоны некроза и обызвествления. Денситометрическая оценка выявленных процессов позволяет практически безошибочно диагностировать липому и кисту, поражение вилочковой железы, а при контрастном внутривенном усилении водорастворимыми препаратами йода — сосудистые аномалии и аневризмы [3, 4]. Неоспоримо преимущество метода в оценке взаимоотношения опухоли с окружающими тканями, структурами и органами, в первую очередь магистральными сосудами, перикардом, сердцем и лёгкими.

Трансторакальная пункция обладает большими диагностическими возможностями в определении злокачественности процесса, генез опухолей удаётся верифицировать примерно у 80%. Выше результативность пункции, осуществляемой под контролем КТ, — установить правильный морфологический диагноз возможно у 90% больных. Прицельная пункция под контролем УЗИ позволяет получить адекватный материал для цитологического, а порой (при солидных опухолях) и гистологического исследования. При тонкоигольной пункции детализировать морфологический диагноз удаётся лишь в 39%, столбиковая биопсия имеет диагностическую точность 75% (Mussi A. et al., 1994).

Прескаленную биопсию проводят при наличии пальпируемых лимфатических узлов в области передней лестничной мышцы и получают материал для гистологического исследования, что позволяет судить о злокачественности опухоли средостения или установить системное заболевание (саркоидоз, лимфогранулематоз и др.).

Биопсия лимфатического узла может быть проведена и в любой другой области (аксиллярная, паховая). Невозможность выполнения биопсии лимфатического узла и отрицательные результаты многократных пункций — показания к выполнению парастеральной медиастинотомии.

Парастеральная медиастинотомия не только позволяет получить материал для гистологического исследования, но и расширяет представление о распространённости процесса, уточняет взаимоотношения новообразования с окружающими органами и структурами. Срочное гистологическое исследование при парастеральной медиастинотомии позволяет во время операции определить вариант лечения, поэтому её нередко завершают лечебной торакотомией или стернотомией. Так, по данным S. Elia и соавт. (1992), результативность диагностической медиастиноскопии составляет 80,4%, а медиастинотомии — 95,9%.

Внедрение в клиническую практику эндоскопической хирургии расширило возможности диагностики в торакальной онкологии. **Диагностическую торакоскопию** проводят при медиастинальной лимфоаденопатии и подозрении на опухоль средостения с целью установления этиологии поражения путём прицельной биопсии для получения материала для гистологического и гистоиммунохимического исследования. Данный метод позволяет не только установить морфологический диагноз опухоли средостения, но и выявить её распространённость, прорастание в соседние органы и структуры, что позволяет в последующем планировать проведение адекватного противоопухолевого лечения [5].

Получение достаточного материала для верификации опухолевого процесса остаётся важным этапом диагностики, так как лишь морфологическое исследование позволяет установить гистогенез опухоли и выработать оптимальный план лечения (Caroferri M. et al., 1998).

Морфологическое исследование. Материал, полученный для цитологического исследования (при трансторакальной, транстрахеобронхиальной пункции), далеко не всегда позволяет установить гистогенез опухоли средостения, что крайне важно для выбора адекватного метода лечения. Только гистологическое исследование биоптата даёт достоверные сведения о характере поражения. Гистоиммунохимическое исследование позволяет типировать различные варианты опухоли, расширяя возможности планирования индивидуального адекватного варианта лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика новообразований средостения сложна. Только совокупность данных анамнеза, физикального обследования, рентгенологических и дополнительных методов исследования с учётом преимущественной излюбленной локализации некоторых новообразований средостения может помочь в правильной постановке диагноза.

Возникновение болей связано с поражением межрёберных нервов, поэтому опухоли заднего средостения чаще сопровождаются болевым синдромом, в то время как опухоли переднего средостения, исходящие из блуждающего и диафрагмального нервов, характеризуются моторными нарушениями (паралич диафрагмы на стороне поражения).

Миастенический синдром может быть характерным признаком опухоли вилочковой железы, а также в единичных случаях возникать при саркоидозе и нейрогенных бластомах.

Ангиография и КТ с усилением помогают выявлять пороки развития и аневризмы сосудов. Краевой дефект наполнения и неровность контура сосуда свидетельствуют в пользу злокачественности процесса.

Рентгенологические признаки, общие для всех новообразований этой области: расширение тени средостения, отклонение хода трахеи, пищевода, ограничение экскурсии купола диафрагмы, смещение патологического образования при глотании, кашле, глубоком дыхании.

ТИМОМА

СТАТИСТИКА

Тимома — наиболее часто встречающаяся опухоль переднего средостения. Соотношение заболевших мужчин и женщин примерно одинаково. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 40 лет.

У детей и подростков тимома встречается редко. У 30% больных заболевание протекает бессимптомно, остальные предъявляют жалобы на кашель, боли в грудной клетке, похудание, слабость. Иногда выявляют признаки сдавления магистральных сосудов средостения, трахеи и крупных бронхов. Нередкое проявление заболевания — паранеопластические аутоиммунные синдромы: миастения, полимиозит, красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреоидит, аутоиммунная аплазия красного ростка кроветворения, гипогаммаглобулинемия. Наиболее частый паранеопластический синдром — миастения, которую констатируют у 30–50% больных тимомой. В клинической картине доминируют диплопия, нарушения глотания,

дыхательные расстройства, мышечная слабость и утомляемость. Примерно у 80–90% больных в крови регистрируют повышенный уровень антител к холинергическим рецепторам постсинаптической мембраны нейрона. Установлено, что у 17–28% больных после тимомэктомии диагностируют метакронную злокачественную опухоль [68, 72, 73].

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

В настоящее время под термином «тимом» подразумевают опухоли, развившиеся из эпителия паренхимы вилочковой железы, а всё их многообразие подразделяют на две группы: органоспецифические, генез которых связан с их эпителиальным компонентом, и органонеспецифические. К последним относятся лимфома, новообразования нейроэндокринного генеза (карциноид), мягкотканые (фиброма, липома, варианты саркомы), нейрогенные и герминогенные опухоли, а также тератомы. В первую группу включены опухоли с выраженной атипией эпителиальных клеток, инвазивным ростом, расцениваемые многими авторами как рак вилочковой железы. Сюда же относятся доброкачественные и злокачественные (инвазивные, метастазирующие) тимомы с минимальной атипией или без атии эпителиальных клеток с лимфоидным компонентом, обладающие инвазивным ростом и метастазирующие в регионарные лимфатические узлы, лёгкие, реже в печень, кости, головной мозг (6; Muller-Hermeilik H. et al., 1986; Lewis J. et al., 1987; Wick M., Rosai J., 1990).

Современная гистологическая классификация тимом была принята ВОЗ в 1999 г. Согласно этой классификации, выделяют несколько типов опухолей.

- Тип А (тимом с медуллярно-клеточной дифференцировкой) составляет 4–7% тимом. Большинство опухолей этого типа инкапсулировано. Прогноз хороший. Практически 100% больных живут 15 лет и более [27, 31].
- Тип АВ (смешанно-клеточная тимом) составляет 28–34% тимом. Прогноз хороший. 90% больных живут более 15 лет [18, 53].
- Тип В1 (тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой) встречается в 9–20% тимом [18, 53]. У 57% больных наблюдают миастенический синдром. Прогноз хороший. Более 20 лет живут 90% больных.
- Тип В2 (тимом с кортикально-клеточной дифференцировкой) составляет примерно 20–36% тимом. У 71% больных диагности-

руют миастенический синдром. Прогноз хуже, чем при тимоме типов А, АВ и В1. Не более 60% больных живут 20 лет [18, 53].

- Тип В3 (так называемая эпителиальная тимома, или высокодифференцированный рак вилочковой железы). Частота его не превышает 10–14% тимом. Примерно у 46% больных диагностируют миастенический синдром. Прогноз значительно хуже, чем при других типах тимом. Не более 40% больных живут 20 лет [53]. По мнению большинства авторов, гистологическая классификация тимом не полностью коррелирует с прогнозом. Более точно прогноз заболевания определяется степенью инвазии. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 96–100%, при II – 86–95%, при III – 56–69%, при IV – 11–50% [45, 61].

По степени выраженности инвазивного роста выделяют клинические стадии распространённости процесса [45].

- I стадия – полностью инкапсулированная опухоль без инвазии капсулы.
- II стадия – инвазия элементов опухоли в капсулу, окружающую жировую клетчатку и/или медиастинальную плевру.
- III стадия – инвазия элементов опухоли в прилежащие органы – лёгкое, перикард, крупные сосуды.
- IVa стадия – плевральная или перикардальная диссеминация.
- IVb стадия – лимфогенные и гематогенные метастазы.

СТАНДАРТНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Неинвазивная инкапсулированная тимома

Радикальная операция – метод выбора. Местный рецидив не превышает 2%.

Лучевую терапию неинвазивных тимом следует использовать только после нерадикального удаления опухоли или при противопоказаниях к операции в связи с низкими функциональными резервами^А [46].

Инвазивная тимома

Метод выбора – радикальная операция, при необходимости резекция смежных структур и органов (перикарда, лёгкого, плечевой вены).

Ретроспективные клинические исследования показали эффективность комбинированного метода (операция + лучевая терапия) у больных с резектабельными инвазивными тимомами (III, IVa стадии). Применение адъювантной лучевой терапии снижает частоту рецидивов и достоверно увеличивает продолжительность жизни

больных после как радикальных, так и нерадикальных операций^В [9, 20, 55].

Нерезектабельные формы инвазивных тимом (III и IV стадии с синдромом сдавления верхней полой вены, плевральной или перикардиальной диссеминацией). Эффект лучевой терапии регистрируют у 60–90% больных после паллиативных и диагностических вмешательств. Общая 5-летняя выживаемость после лучевой терапии при III стадии нерезектабельной тимомы составляет около 50% [19, 36, 49]. Проведенные исследования не выявили достоверных отличий в продолжительности жизни больных после паллиативных и диагностических операций^В [19, 49].

Химиотерапия инвазивных тимом не имеет преимуществ по сравнению с лучевой терапией. Для лечения тимом с метастазами используют полихимиотерапию по одной из следующих схем:

- CVB (цисплатин, винбластин, блеомицин) [23];
- СНОР (циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон) [30];
- CVP (циклофосфан, винкристин, преднизолон) [30];
- РАС (цисплатин, доксорубицин, циклофосфан) с или без преднизолона [44, 54];
- ЕР (этопозид и цисплатин) [29];
- АДОС (цисплатин, доксорубицин, циклофосфан и винкристин) [Fornasiero A., et al., 1996; 39];
- VIP (вепезид, ифосфамид и цисплатин) [43].

Суммарный ответ на лечение не превышает 50% со средней продолжительностью ремиссии 12 мес. Одно- и двухгодичная выживаемость составила 89 и 70% соответственно^В [43].

РАК ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак тимуса — группа агрессивных эпителиальных опухолей, которые характеризуются ранним локорегионарным и гематогенным метастазированием. Средний возраст пациентов 46 лет. Рентгенологически эти новообразования проявляются нечётким инфильтративным медиастинальным компонентом, часто сочетающимся с плевральным или перикардиальным выпотом, метастазами в лимфатических узлах средостения [69; Lee J. et al., 1991; 21, 65].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие типы рака вилочковой железы:

- плоскоклеточный рак;

- лимфоэпителиоподобный рак;
- карциносаркома;
- светлоклеточный рак;
- мукоэпидермоидный рак;
- папиллярная аденокарцинома вилочковой железы.

Выбор метода лечения рака вилочковой железы зависит от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Наиболее часто применяют комбинированную химиотерапию + лучевую терапию на основе этопозиды и цисплатина. При непереносимости такого лечения методы используют последовательно [20, 44, 71].

Трёх- и пятилетняя выживаемость после химио- и лучевой терапии составила 40 и 33% соответственно, причём при высокодифференцированных опухолях 5 лет живут 90%, а при низкодифференцированных — 15–20% больных. Прогноз при раке вилочковой железы хуже по сравнению с тимомой^c [10, 52].

Карциноид тимуса — редкое злокачественное новообразование, встречающееся у лиц старше 40 лет. У половины пациентов наблюдают эндокринные нарушения, чаще всего проявляющиеся синдромом Кушинга, обусловленным эктопической продукцией адренокортикотропного гормона. Классические проявления карциноидного синдрома редки. У 73% больных отмечают остеогенные метастазы и поражение регионарных лимфатических узлов. Тимусные карциноиды представляют собой опухоли больших размеров с очагами кровоизлияний и некрозом [Rosai J. et al., 1976; Brown L. et al., 1982; 70; Dexeus F. et al., 1988; 24].

ЛЕЧЕНИЕ

Метод выбора — оперативное вмешательство. При наличии регионарных или отдалённых метастазов, а также при местно-распространённом опухолевом процессе проводят лучевую и/или химиотерапию, хотя карциноиды не относятся к высокочувствительным опухолям^c [24, 70].

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

СТАТИСТИКА

Герминогенные опухоли средостения (тератома, семинома и несеминозные опухоли) — гетерогенная группа доброкачественных и

злокачественных новообразований, развивающихся из примитивных половых клеток, смещённых в средостение в процессе раннего эмбриогенеза. Излюбленная их локализация — переднее средостение. Герминогенные опухоли составляют 10–15% всех новообразований переднего средостения у взрослых. Средний возраст заболевших не старше 27 лет. Среди больных зрелой тератомой соотношение мужчин и женщин примерно одинаково, в то время как при злокачественных герминогенных опухолях более 90% — лица мужского пола. При обследовании больных с герминогенной опухолью средостения необходимо исключить поражение половых органов. Существенную помощь в диагностике может оказать определение концентрации α -фетопротеина (АФП), β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сыворотке крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Доброкачественная тератома:
 - зрелая;
 - незрелая.
2. Злокачественная тератома:
 - со структурами герминогенной опухоли;
 - семинома;
 - эмбриональный рак;
 - хориокарцинома;
 - опухоль эндодермального синуса;
 - смешанная;
 - со структурами злокачественной негерминогенной опухоли;
 - карцинома;
 - саркома;
 - злокачественная эмбриональная опухоль;
 - смешанная;
 - злокачественная незрелая тератома.

Тератомы — наиболее часто (60–70%) встречающиеся опухоли среди новообразований, развившихся из тканей, смещённых в средостение при нарушении эмбриогенеза [51]. Тератомы подразделяют на зрелые и незрелые, что определяет лечебную тактику. Для тератом характерны чёткие гладкие, в ряде случаев волнистые границы. Структура чаще однородная, однако нередко можно видеть обызвествления, костные включения. Излюбленная их локализация — средний отдел переднего средостения, нередко они распространяются в обе плевральные полости. Зрелые тератомы растут мед-

ленно, нередко в течение многих лет. В основном возникают у лиц молодого возраста (средний возраст 27 лет), соотношение мужчин и женщин одинаково [7; Crussi-Gonzalez F., 1982; 16, 42, 48].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Патогномоничный, но довольно редкий симптом для тератом — откашливание волос. Прорыв опухоли в бронх, плевральную или перикардальную полость порой обусловлен расплавлением капсулы опухоли пищеварительными ферментами, вырабатываемыми кишечными и панкреатическими железами, находящимися в новообразовании. Чаше заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. При достижении опухолью больших размеров в клинической картине преобладают признаки сдавления соседних органов и структур (кашель, одышка, боли в грудной клетке, дискомфорт). Измерение плотности тканей при КТ позволяет выявлять жировые, кистозные, солидные образования, участки очагов оссификации, предполагать липомы, кисты, а наличие всех вышеперечисленных компонентов в одном отграниченном патологическом образовании должно насторожить в отношении герминогенной опухоли [Brown L.R., 1987; 3].

ЛЕЧЕНИЕ

Зрелые тератомы относятся к опухолям, малочувствительным к лучевой и химиотерпии. Основной метод лечения тератом хирургический, поскольку примерно у 25% больных при плановом морфологическом исследовании обнаруживаются признаки злокачественного перерождения опухоли. При невозможности полного удаления опухоли в связи с вовлечением жизненно важных органов оправданы паллиативные операции^В.

При незрелых тератомах нет чётких стандартов в лечении. Преимущество отдаёт хирургическому методу. Роль неоадьювантной и адьювантной химиотерапии неясна. Прогноз при незрелой тератоме у взрослых плохой, однако в литературе имеются сообщения о длительной выживаемости больных после неоадьювантной химиотерапии и последующей операции [8]. Лечение больных незрелой тератомой с элементами герминогенной опухоли осуществляют по принципам, принятым для этой группы новообразований^С.

СЕМИНОМА СРЕДОСТЕНИЯ

Семинома составляет 2–4% всех опухолей средостения и 40% злокачественных герминогенных опухолей. Встречается преимущественно у мужчин в возрасте 20–40 лет. Семиномы растут медленно и достигают больших размеров. Клинически заболевание проявляется у 75% больных. Vokemeуer С. и соавт. (2002), основываясь на анализе 52 клинических наблюдений, приводят следующую частоту симптомов при семиноме средостения:

- боли в грудной клетке – 39%;
- одышка – 29%;
- кашель – 22%;
- потеря массы тела – 19%;
- синдром сдавления верхней полой вены – 12%;
- лихорадка – 6%;
- тошнота – 6%.

ДИАГНОСТИКА

Рентгенологически семинома проявляется как гомогенное мягкотканное медиастинальное образование, интимно связанное с соседними структурами и органами, нередко с увеличением регионарных лимфатических узлов. При дифференциальной диагностике необходимо прежде всего исключить вторичный характер выявленных изменений в средостении. Уровень ХГЧ в сыворотке крови повышен примерно у 10% больных, в то время как АФП остаётся в пределах нормы. Наиболее часто отдалённые метастазы выявляют в лёгких, печени и костях [56, 63; Aygun С. et al., 1984; 11, 40, 51].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение семиномы средостения проводят согласно принципам, разработанным для семиномы яичка. Опухоли этой группы чувствительны к лучевой и химиотерапии на основе препаратов платины. Однако рекомендации по лечению основываются на малочисленных ретроспективных исследованиях. Хирургическое лечение как компонент комплексного воздействия возможно при небольших локализованных формах болезни. Большинство авторов рекомендуют лучевую или химиотерапию [11]. Предпочтение отдают полихимиотерапии по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, платина), обычно проводят 4 курса. Vokemeуer С. и соавт. (2002) провели

химиотерапию по вышеуказанной схеме у 91 больного с семиномой средостения, что позволило добиться 5-летней выживаемости у 88%^В. Лучевая терапия в самостоятельном варианте (доза 35–50 Гр) — альтернативный метод лечения первичной семиномы средостения без отдалённых метастазов. В поля облучения включают средостение и надключичные области. К сожалению, риск появления отдалённых метастазов после проведённой лучевой терапии высок, а 5-летняя выживаемость не превышает 60–67% [11, 32], в то время как после проведения химиотерапии она составляет 90%^В [11].

Нередко у больных, леченных по поводу семиномы средостения, диагностируют остаточную опухоль. У большинства больных остаточное образование представляет собой фиброзную ткань с участками некроза. При её размере менее 3 см рекомендуют динамическое наблюдение. При размере остаточной опухоли более 3 см предпочтение отдают оперативному вмешательству с целью оценки степени лекарственного патоморфоза, поскольку при плановом морфологическом исследовании опухолевые клетки обнаруживают у 30% больных^А [50, 57, 62]. Не следует проводить лучевую терапию после удаления остаточного образования при отсутствии признаков остаточной опухоли. В случае обнаружения опухолевых клеток в остаточном образовании больным показано химио- или лучевое лечение^В [22, 35].

НЕСЕМИНОМНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ

Группа несеминозных герминогенных опухолей средостения включает эмбриональный рак, опухоль эндодермального синуса, хориокарциному и смешанные герминогенные опухоли. Эти опухоли наиболее часто диагностируют у мужчин в возрасте 20–40 лет. Гистологически они представлены или одной разновидностью опухоли, или имеют смешанный (чаще) характер.

Несеминозные герминогенные опухоли характеризуются агрессивным течением. У большинства больных на момент обращения имеются клинические проявления болезни. Наиболее характерны кашель, боли в грудной клетке, одышка, лихорадка, синдром сдавления верхней полой вены, иногда гинекомастия. У большинства больных в сыворотке крови повышен уровень АФП и ХГЧ. Bukowski R. и соавт. (1993) отмечают повышение в крови концентрации АФП у 75% и ХГЧ у 54% больных. Определение уровня маркёров необхо-

димо для оценки эффективности лечения и последующего мониторинга^А [38, 47].

Рентгенологическая семиотика сходна с таковой семиномы. Характерны участки разрежения, гетерогенности структуры медиастинального образования за счёт формирования полостей некроза, кровоизлияний и формирования кистозных полостей. Нередко выявляют распространение опухоли на структуры грудной стенки, метастазы во внутригрудных лимфатических узлах, а также специфический перикардит и/или плеврит [Levitt R. et al., 1984; 38].

ЛЕЧЕНИЕ

Несеминозные герминогенные опухоли характеризуются крайне агрессивным течением и высокой способностью к метастазированию [25, 38, 48]. Стандарт лечения — полихимиотерапия по схеме ВЕР (4 курса), при плохой переносимости блеомицина лечение проводят по схеме VIP (вепезид, ифосфамид, цисплатин). Больным с резидуальными опухолевыми массами показано их удаление^А [11, 67].

Bukowski R. и соавт. (1993) сообщают о 24 пациентах с первичной средостенной семиномой и несеминозными герминогенными опухолями, которым проводилось лекарственное (4 курса полихимиотерапии с включением блеомицина и цисплатина) и хирургическое лечение. Пятилетняя выживаемость составила 60%. Авторы считают стандартом проведение полихимиотерапии с последующим удалением остаточных опухолевых масс при низких показателях опухолевых маркёров^В.

После проведения химиотерапии и удаления остаточной опухоли 5-летняя выживаемость составляет 40–45%^А [11, 25, 28, 33]. Эффективность высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток в лечении рецидива болезни и резистентных её форм невысока^С [12, 59].

Литература

1. Гольберт З.В., Лавникова Г.А. Опухоли и кисты средостения. — М.: Медицина, 1965. — 272 с.
2. Дедков И.П., Захарычев В.Д. Первичные новообразования средостения. — Киев : Здоровье, 1982. — 176 с.
3. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. — СПб. : ДЕАН, 2001. — 346 с.
4. Седых С.А., Козлов В.В., Казакевич В.И. Алгоритмы лучевых методов диагностики при оценке эффекта консервативного лечения злока-

чественных опухолей средостения // Клиника, диагностика и лечение новообразований средостения и плевры. — Казань, 2002. — С. 62–63.

5. Сигал Е.Н., Хамидуллин Р.Г. Торакоскопическая хирургия // Эндоскопическая хирургия / под ред. И.В. Фёдорова и др. — М., 2001. — С. 219–245.

6. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. — М.: Триада-Х, 1998. — 232 с.

7. Adebonjo S.A., Nicola M.L. Teratoid tumors of the mediastinum // Am. Surg. — 1976 — Vol. 42, N 5. — P. 361–365.

8. Arai K., Ohta S., Suzuki M., Suzuki H. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood // Eur. J. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 23. — P. 64.

9. Ariaratnam L.S., Kalnicki S., Mincer F. et al. The management of malignant thymoma with radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1979. — Vol. 5, N 1. — P. 77–80.

10. Blumberg D., Burt M.E., Bains M.S. et al. Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1998. — Vol. 115, N 2. — P. 303–309.

11. Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 1864.

12. Bokemeyer C., Schleucher N., Metzner B. et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial // Br. J. Cancer. — 2003. — Vol. 89. — P. 29.

13. Buckley C., Douek D., Newsom-Davis J. et al. Mature, long-lived CD4⁺ and CD8⁺ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis // Ann. Neurol. — 2001. — Vol. 50, N 1. — P. 64–72.

14. Bukowski R.M., Wolf M., Kulander B.G. et al. Alternating combination chemotherapy in patients with extragonadal germ cell tumors // Cancer. — 1993. — Vol. 71. — P. 2631–2638.

15. Cameron R.B., Loehrer P.J., Thomas C.R. Neoplasms of the mediastinum // Cancer: Principles and Practice of Oncology / eds V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. — N.Y.: Lippincott; Williams and Wilkins, 2001.

16. Cameron R.B., Loehrer P.J., Thomas C.R. Neoplasms of the mediastinum // Ibid. — 6th ed. — Philadelphia: Lippincott; Williams and Wilkins, 2001. — P. 1019–1036.

17. Chahinian A.P., Bhardwaj S., Meyer R.J. et al. Treatment of invasive or metastatic thymoma: report of eleven cases // Cancer. — 1981. — Vol. 47. — P. 1752.

18. Chen G., Marx A., Wen-Hu C. et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China // Ibid. — 2002. — Vol. 95, N 2. — P. 420–429.

19. *Ciernik I.F., Meier U.M.* Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N 7. — P. 1484–1490.
20. *Currans W.J., Kornstein M.J., Brooks J.T. et al.* Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection // *Ibid.* — 1988. — Vol. 6, N 11. — P. 1722–1727.
21. *Do Y.S., Im J.G., Lee B.H. et al.* CT findings in malignant tumors of thymic epithelium // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1995. — Vol. 19. — P. 192–197.
22. *Duchesne G.M., Stenning S.P., Aass N. et al.* Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma — a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33. — P. 829.
23. *Dy C., Calvo F.A., Mindan J.P. et al.* Undifferentiated epithelial-rich invasive malignant thymoma: complete response to cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy // *J. Clin. Oncol.* — 1988. — Vol. 6. — P. 536.
24. *Economopoulos G.C., Lewis J.W. Jr., Lee M.W. et al.* Carcinoid tumors of the thymus // *Ann. Thorac. Surg.* — 1990. — Vol. 50. — P. 58–61.
25. *Fizazi K., Culine S., Droz J.P. et al.* Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 725.
26. *Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C. et al.* Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68. — P. 30.
27. *Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C. et al.* Chemotherapy of invasive thymoma // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — N 8. — P. 1419–1423.
28. *Ganjo K.N., Rieger K.M., Kesler K.A. et al.* Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 1051.
29. *Giaccone G., Ardizzone A., Kirkpatrick A. et al.* Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 814.
30. *Goldel N., Boning L., Fredrik A. et al.* Chemotherapy of invasive thymoma. A retrospective study of 22 cases // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 1493.
31. *Greene M.A., Malias M.A.* Aggressive multimodality treatment of invasive thymic carcinoma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 125, N 2. — P. 434–436.
32. *Hainsworth J.D., Greco F.A.* Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors // *Semin. Oncol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 119.
33. *Hidalgo M., Paz-Ares L., Rivera F. et al.* Mediastinal non-seminomatous germ cell tumours (MNSGCT) treated with cisplatin-based combination chemotherapy // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 555.

34. Hoffacker V., Schultz A., Tiesinga J. *et al.* Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease // *Blood*. — 2000. — Vol. 96, N 12. — P. 3872–3879.
35. Horwich A., Paluchowska B., Norman A. *et al.* Residual mass following chemotherapy of seminoma // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 37.
36. Jackson M.A., Ball D.L. Post-operative radiotherapy in invasive thymoma // *Radiother. Oncol.* — 1991. — Vol. 21, N 2. — P. 77–82.
37. Jain K.K., Bosl G.J., Bains M.S. *et al.* The treatment of extragonadal seminoma // *J. Clin. Oncol.* — 1984. — Vol. 2. — P. 820.
38. Knapp R.H., Hart R.D., Payne W.S. Malignant germ cell tumors of the mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1985. — Vol. 89. — P. 82.
39. Koizumi T., Takabayashi Y., Yamagishi S. *et al.* Chemotherapy for Advanced Thymic Carcinoma: Clinical Response to Cisplatin, Doxorubicin, Vincristine, and Cyclophosphamide (ADOC Chemotherapy) // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 25. — P. 266.
40. Lee K.S., Im J.G., Han C.H. *et al.* Malignant primary germ cell tumors of the mediastinum: CT features // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 153. — P. 947–951.
41. Levy Y., Afek A., Sherer Y. *et al.* Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 28, N 2. — P. 73–79.
42. Lewis B.D., Hurt R.D., Payne W.S. *et al.* Benign teratomas of the mediastinum // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1983. — Vol. 86. — P. 727.
43. Loehrer P.J., Jiroutek M., Aisner S. *et al.* Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial // *Cancer*. — 2001. — Vol. 91. — P. 2010.
44. Loehrer P.J., Kim K.M., Aisner S.C. *et al.* Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1164–1168.
45. Masaoka A., Monden Y., Nakahara K., Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages // *Cancer*. — 1981. — Vol. 48. — P. 2485.
46. McKenna W.G., Bonomi P., Barnes M.M. *et al.* Malignancies of the thymus // *Thoracic Oncology* / Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. — Philadelphia : W.B. Saunders, 1989. — P. 466–477.
47. Moran C.A., Suster S., Koss M.N. Primary germ cell tumors of the mediastinum: yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum — a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases // *Cancer*. — 1997. — Vol. 80. — P. 699.
48. Moran C.A., Suster S., Koss M.N. Primary germ cell tumors of the mediastinum: yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum — a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases // *Ibid.*

49. Mornex F., Resbeut M., Richaud P. *et al.* Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32, N 3. — P. 651–659.
50. Motzer R., Bosl G., Heelan R. *et al.* Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 1064.
51. Nichols C.R. Mediastinal germ cell tumors: clinical features and biologic correlates. // *Chest.* — 1991. — Vol. 99. — P. 472–479.
52. Ogawa K., Toita T., Uno T. *et al.* Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94, N 12. — P. 3115–3119.
53. Okumura M., Ohta M., Tateyama H. *et al.* The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. // *Ibid.* — N 3. — P. 624–632.
54. Park H.S., Shin D.M., Lee J.S. *et al.* Thymoma. A retrospective study of 87 cases // *Ibid.* — 1994. — Vol. 73. — P. 2491.
55. Penn C.R., Hope-Stone H.F. The role of radiotherapy in the management of malignant thymoma // *Br. J. Surg.* — 1972. — Vol. 59, N 7. — P. 533–539.
56. Polansky S.M., Barwick K.W., Ravin C.E. Primary mediastinal seminoma // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1979. — Vol. 132. — P. 17–21.
57. Puc H.S., Heelan R., Mazumdar M. *et al.* Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 454.
58. Rosai J. *Histological Typing of Tumours of the Thymus.* — 2nd ed.. — N.Y. : Springer-Verlag, 1999.
59. Saxman S.B., Nichols C.R., Einhorn L.H. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1390.
60. Schmidt-Wolf I.G., Rockstroh J.K., Scheller H. *et al.* Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment // *Ann. Hematol.* — 2003. — Vol. 82, N 2. — P. 69–76.
61. Schneider P.M., Fellbaum C., Fink U. *et al.* Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors // *Ann. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 46.
62. Schultz S.M., Einhorn L.H., Conces D.J. *et al.* Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1497.
63. Shin M.S., Ho K.J. Computed tomography of primary mediastinal seminomas // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1983. — Vol. 7. — P. 990–994.
64. Snover D.C., Levine G.D., Rosai J. Thymic carcinoma: five distinctive histological variants // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1982. — Vol. 6. — P. 451–470.

65. *Suster S., Rosai J.* Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases // *Cancer*. — 1991. — Vol. 67. — P. 1025–1032.
66. *Thomas C.R., Wright C.D., Loehrer P.J.* Thymoma: state of the art // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17, N 7. — P. 2280–2289.
67. *Vuky J., Bains M., Bacik J. et al.* Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum // *Ibid.* — 2001. — Vol. 19. — P. 682.
68. *Welsh J.S., Wilkins K.B., Green R. et al.* Association between thymoma and second neoplasms // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1142.
69. *Wick M.R., Bernatz P.E., Carney J.A. et al.* Primary mediastinal carcinoid tumors // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1982. — Vol. 6. — P. 195–205.
70. *Wick M.R., Weiland L.H., Scheithauer B.W., et al.* Primary thymic carcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1982. — Vol. 6. — P. 613–630.
71. *Wilde L.G., Ulbright T.M., Loehrer P.J. et al.* Thymic carcinoma // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71. — P. 1219–1223.
72. *Wilkins K.B., Sheikh E., Green R. et al.* Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 562.
73. *Xu B.Y., Pirskanen R., Lefvert A.K.* Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity — an additional mechanism in human autoimmune myasthenia gravis // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Vol. 99. — P. 183.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

МКБ-10: • **C50** Злокачественное новообразование молочной железы • **C50.0** Соска и ареолы • **C50.1** Центральной части молочной железы • **C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы • **C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы • **C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы • **C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы • **C50.6** Подмышечной задней части молочной железы • **C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций • **C50.9** Молочной железы неуточнённой части.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 лет, и достигает пика в 60–65 лет. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы у женщин за последнее десятилетие продолжают возрастать во всех странах мира. В экономически развитых странах с начала 80-х годов XX века рак молочной железы стал наиболее частой формой онкологической патологии у женщин, в связи с чем диагностика и лечение данного заболевания превратились в важнейшую социальную и медицинскую задачу.

Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком молочной железы зарегистрированы в США, где он составляет 32% всех впервые диагностированных случаев рака у женщин. Риск развития инвазивного рака в течение жизни составляет 12,6% (1 из 8 женщин). Показатели в Западной Европе значительно ниже и самые высокие зарегистрированы во Франции (86 на 100 000). Самая низкая заболеваемость раком молочной железы в странах Африки (Алжир — 10 на 100 000) и Азии (Таиланд — 14,6 на 100 000). Наиболее часто заболевают женщины в возрасте 50–60 лет.

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак молочной железы с 1985 г. вышел на первое место и в 2004 г. составил 19,8%. При этом прирост за 10 лет с 1994 по 2004 гг. составил 35,6%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, смертность от рака молочной железы в России не снижается из-за выявления заболевания в поздние сроки. В 2004 г. рак молочной железы I–II стадии диагностирован у 61,6% больных, III стадии — у 25,4%, IV стадии — у 11,9%.

Снижение смертности от рака молочной железы в ряде развитых стран связывают с ранней диагностикой (маммографический скрининг) и применением тамоксифена.

ЭТИОЛОГИЯ

Рак молочной железы — злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы. Возникновение рака определяет сложное взаимодействие между эндокринной и иммунной системами организма, воздействующих на трансформированные под влиянием различных канцерогенов клетки. Конкретной причины появления рака молочной железы в настоящее время не установлено.

Скорее генез рака молочной железы может быть рассмотрен как результат накопления генетических повреждений в нормальных клетках молочной железы на протяжении многих лет. Эти генетические изменения индуцируют как внутренние, так и внешние факторы. За развитие рака ответственны два типа молекулярных повреждений: мутация ДНК и индукция клеточной пролиферации, в первую очередь на фоне гиперэстрогенизации [43].

Ведущую роль в этиологии sporадического рака молочной железы отводят воздействию эстрогенов.

Генетически предрасположенный рак (мутации генов BRCA-1 и BRCA-2) составляет примерно 9%. Отмечают случаи рака молочной железы у кровных родственников, а также ассоциированный рак яичников и толстой кишки.

Наиболее важные факторы риска рака молочной железы:

- Раннее (до 12 лет) менархе и/или позднее (после 55 лет) наступление менопаузы.
- Поздние (после 30 лет) первые роды и нерожавшие женщины.
- Возраст старше 50 лет.
- Атипичная гиперплазия ткани молочной железы при биопсии.
- Наличие в семейном анамнезе рака молочной железы (особенно у прямых родственниц в пременопаузе).
- Мутации генов BRCA-1 и BRCA-2.
- Рак молочной железы в анамнезе.

Фактор питания

Многочисленные исследования указывают на связь между употреблением животных жиров и возникновением рака молочной железы. Увеличение риска рака молочной железы может быть обусловлено повышением синтеза эстрогенов в жировой клетчатке у женщин с избыточной массой тела. Проведение гормонозаместительной терапии и приём пероральных контрацептивов несколько повышают риск рака молочной железы, что не должно препятствовать назначению данного лечения при наличии объективных показаний к нему.

Наличие факторов риска не означает обязательное возникновение заболевания — их выявление требуется для определения метода профилактики и частоты скринингового обследования. Отсутствие факторов риска не исключает развития заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Возможности первичной профилактики во многом связаны с экологическими и социальными аспектами. Восстановление и сохранение нормальной окружающей среды ограничивают влияние различных канцерогенов на организм человека. Нормализация семейной жизни, осуществление своевременной детородной функции, грудное вскармливание младенца, удовлетворение половой жизнью, исключение браков при обоюдной онкологической отягощённости служат профилактикой рака молочной железы.

В настоящее время более реалистичной представляется вторичная профилактика рака молочной железы, т.е. превентивное выявление опухоли на ранних (I, IIА) стадиях, когда лечение даже с помощью одного хирургического метода приводит в 90–95% случаев к стойкому многолетнему излечению. Для вторичной профилактики рака обязательны выявление предраковых заболеваний — очагов тяжёлой дисплазии эпителия, быстрорастущих фиброаденом и их лечение — хирургическое удаление и медикаментозная профилактика мастопатии. Необходимы организационные и методические мероприятия — противораковое просвещение населения, обучение методам самообследования молочных желёз, проведение скринингов.

Применение **тамоксифена** оправдано у женщин с высоким риском рака молочной железы — у пациенток старше 40 лет с атипичной гиперплазией эпителия (по данным биопсии), при наличии в семейном анамнезе рака молочной железы, у женщин — носительниц мутации генов BRCA^A [8, 18].

- Тамоксифен снижает риск возникновения эстроген-рецептор-положительных опухолей молочной железы и не влияет на частоту развития рецептор-отрицательных^A [13].
- Необходимо учитывать сопутствующие заболевания (патологические состояния), которые могут влиять на соотношение выгода/осложнения от длительного приёма тамоксифена. К числу осложнений, связанных с применением тамоксифена, относят тромбоэмболические осложнения, рак эндометрия, чаще в возрасте старше 50 лет.
- Пациентки должны быть информированы о преимуществах и недостатках профилактического применения тамоксифена.

Овариэктомия как вариант гормонального воздействия может быть предложена пациенткам — носительницам мутации гена BRCA с сохранённой менструальной функцией.

Профилактическая мастэктомия (с реконструкцией молочных желёз или без неё) у носительниц мутаций генов BRCA-1, BRCA-2 либо при наличии нескольких случаев рака молочной железы, яичников у близких родственниц^В [25, 33].

СКРИНИНГ

Под скринингом понимают комплекс мероприятий, направленных на определение групп пациенток, у которых данное заболевание наиболее вероятно. Отбор больных в группы проводят методом анкетирования населения или беседы с врачом. Цель скрининга — выявление рака молочной железы на ранних (I, IIa) стадиях, когда лечение позволяет достичь стойкого выздоровления у 90–95% больных.

По результатам опроса, в группу риска попадает около 20% женщин. Однако количество женщин, имеющих факторы риска, составляет только 30% от числа заболевших раком молочной железы. Таким образом, отсутствие факторов риска не может исключить возможность развития злокачественного новообразования.

Единственный метод ранней диагностики на сегодня — маммография. Во многих западных странах маммографическое обследование женщин проводят уже длительное время. Анализ 7 крупных рандомизированных исследований показал, что благодаря скринингу смертность от рака молочной железы снижается на 24% [21]. В настоящее время в большинстве стран маммография является обязательным методом обследования женщин. При наличии в семейном анамнезе рака молочной железы маммографию рекомендуют проводить ежегодно с возраста 35 лет. Всем остальным женщинам в возрасте 35–36 лет выполняют первичную маммографию (с целью зарегистрировать структуру ткани желёз). Регулярно проводить маммографию рекомендуют всем женщинам начиная с 40 лет. С 40 до 49 лет маммографию проводят один раз в 2 года (если врач не рекомендует чаще). С 50 лет маммографию проводят ежегодно. Верхняя возрастная граница для прекращения маммографического скрининга не определена (женщины старше 75 лет должны индивидуально принимать решение о скрининговой маммографии).

Маммография

Выявление доклинической стадии рака молочной железы позволяет уменьшить летальность на 20–30%^А [23], проводить органо-

сохраняющее лечение большему количеству больных, снижает инвалидизацию и затраты на лечение.

При проведении тотального маммографического скрининга может быть выявлено 77–95% всех случаев рака, которые были бы диагностированы на протяжении следующего года^A [14].

Результат маммографического скрининга зависит от уровня заболеваемости в регионе и ожидаемой продолжительности жизни женщин. При наличии изменений в железе применяют все возможные диагностические методы для верификации диагноза.

Изменения на маммограммах, не являющиеся признаками рака, также требуют дополнительного исследования и вызывают беспокойство у женщин: примерно 10% скрининговых маммограмм расценивают как патологические и служат поводом к назначению УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), трепано- или хирургической биопсии. На 8 биопсий (среди 40–49-летних) в среднем выявляют 1 инвазивный рак и 1 рак *in situ*.

В то же время сплошное маммографическое обследование всех женщин — дорогостоящее мероприятие, и на сегодняшний день в России проводить его не представляется возможным. Нужно учитывать также, что маммография, проводимая с интервалом 12–24 мес, не может выявить рак на ранней стадии у 25% больных, а проведение маммографии с интервалом 6 мес нереально по экономическим соображениям. Один из 4 инвазивных раков в возрасте 40–49 лет не диагностируют при маммографии (у женщин в возрасте 50–59 лет этот показатель составляет 1 из 10).

При невозможности проведения маммографии допускается клинический осмотр онкологом, значение которого возрастает при рентгенотрицательном раке молочной железы.

Один из способов ранней диагностики рака молочной железы — повышение онкологической настороженности медицинских работников общей лечебной сети и населения.

Ограничения метода. Диагностика опухоли затруднена при высокой плотности ткани железы, обусловленной преобладанием железистого мастопатийного компонента. При маммографии выявляют также трудноинтерпретируемые изменения ткани, которые с целью исключения рака требуют дальнейшего исследования, включая биопсию и хирургическое вмешательство, повторных визитов к врачу.

Самообследование молочной железы

Ежемесячное самообследование молочных желёз рекомендуют проводить всем женщинам начиная с 20 лет. Эффективность само-

обследования молочных желёз для ранней диагностики рака и снижения смертности не установлена^В [39]. В России более 80% опухолей молочной железы женщины обнаруживают самостоятельно. Цель самообследования — повышение внимания женщин к состоянию груди и своевременному обращению к врачу при выявлении патологических изменений в молочных железах. Необходимо информировать пациентку, что большинство находок при самообследовании не является злокачественной опухолью^В [35].

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM, СТАДИИ

Новая классификация рака молочной железы введена с января 2003 г. и включает следующие основные изменения по сравнению с TNM-5.

- Классификация поражения лимфатических узлов учитывает число поражённых лимфатических узлов, а не сам факт поражения: до 3 лимфатических узлов — pN1a, от 1 до 10 лимфатических узлов — pN2a, более 10 лимфатических узлов — pN3a.
- Поражение подмышечных лимфатических узлов расценивают как N3.
- Поражение внутригрудных лимфатических узлов варьирует от pN1 (определены только по методике исследования «сторожевого» лимфатического узла), до pN3 — поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов с той же стороны.
- Поражение надключичных лимфатических узлов определяют не как M1, а как N3.
- Делают различие между микрометастазами и отдельными группами клеток. Критерий микрометастаза — размер более 0,2 мм и менее 2 мм.

Правила классификации

Клиническая стадия (сTNM). Классификация применима только для рака. Диагноз должен быть подтверждён цитологически (мазок-отпечаток) или гистологически (трепанобиопсия, инцизионная биопсия). Размер опухоли должен быть установлен до выполнения биопсии. Обследование должно включать анамнез, клинический осмотр, стандартное лабораторное обследование, УЗИ и рентгенологическое исследование (маммография). Для измерения размера первичной опухоли используют наиболее точный метод из выполненных: пальпация, УЗИ, КТ, маммография. При различии заключений о размере первичной опухоли категорию Т вычисляют как сумму $\frac{1}{2}$ диаметра определенного при клиническом исследовании и маммографии. КТ и сцинтимаммография помога-

ют также уточнить наличие поражения парастеральных лимфатических узлов.

Анатомическое расположение опухоли в классификации не учитывают, но оно должно быть указано точно.

Патоморфологическую стадию (pTNM) устанавливают на основании данных, полученных во время обследования, операции (распространённость опухоли) и исследования удалённой опухоли (железы), краёв резекции и подмышечных лимфатических узлов. Если в крае резекции макроскопически определяется опухолевый рост, случай классифицируют как ТХ, поскольку нельзя установить истинную распространённость первичной опухоли. Случай классифицируют категорией pТХ, если имеется только микроскопически диагностируемая опухоль по краю резекции.

Для установления pТ определяют размер только инвазивного компонента опухоли. Например, протоковый рак с внутрипротоковым ростом на протяжении 4 см и инвазивным компонентом 0,4 см классифицируют как pТ1а.

При выполнении подмышечной лимфаденэктомии должно быть удалено и исследовано не менее 10 лимфатических узлов. Количество метастатически поражённых и общее число исследованных лимфатических узлов указывают в записи в скобках: Т2N2(6/13)M0.

При отсутствии клинических признаков поражения подмышечных лимфатических узлов необходимо удалить и исследовать как минимум нижнеподмышечные лимфатические узлы (I уровень). Как правило, в таком случае должно быть исследовано не менее 6 лимфатических узлов.

Метастатические узлы в жировой клетчатке самой железы при отсутствии ткани лимфатического узла считают регионарным метастазом.

Патоморфологическую классификацию проводят на основании одной из комбинаций.

- pTpNpM.
- pTpNcM.
- cTcNpM.

Классификация по TNM

Т — первичная опухоль

- Tis — рак in situ:
 - ◇ Tis (DCIS) — протоковый рак in situ;
 - ◇ Tis (LCIS) — дольковый рак in situ;
 - ◇ Tis (Paget) — рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по её размеру).
- T1 mic — микроинвазия (до 0,1 см в наибольшем измерении).

- T1a — опухоль размером до 0,5 см в наибольшем измерении.
- T1b — опухоль размером до 1 см в наибольшем измерении.
- T1c — опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 — опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении.
- T3 — опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении.
- T4 — опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу:
 - ◇ T4a — распространение на грудную стенку;
 - ◇ T4b — отёк (включая симптом «лимонной корочки»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже данной железы;
 - ◇ T4c — признаки, перечисленные в 4a и 4b;
 - ◇ T4d — воспалительная форма рака.
- N — регионарные лимфатические узлы**
- NX — недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 — метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения).
- N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов:
 - ◇ N2a — метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;
 - ◇ N2b — клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов.
- N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов):
 - ◇ N3a — метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения;
 - ◇ N3b — метастазы во внутригрудных лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов;

- ◇ N3c — метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения.
- pNX — недостаточно данных (не найдено лимфатических узлов, не удалены).
- pN0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились.
 - ◇ pN0(J—) — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях;
 - ◇ pN0(I+) — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, но они определяются иммуногистохимическими методами (клас-теры не более 0,2 мм);
 - ◇ pN0(mol—) — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом и молекулярных исследованиях (RT-PCR);
 - ◇ pN0(mol+) — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при гистологическом исследовании, но они определяются молекулярными методами (RT-PCR).
- pN1mic — микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2 мм).
- pN1 — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
 - ◇ pN1a — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах.
 - ◇ pN1b — микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
 - ◇ pN1c — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и микроскопическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) «сторожевых» лимфатических узлов.
- pN2 — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.
 - ◇ pN2a — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление более 2 мм);

- ◇ pN2b — клинически определяемое поражение внутригрудных лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов.
- pN3 — метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах, или клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов, или поражение надключичных лимфатических узлов.
- ◇ pN3a — метастазы в 10 и более подмышечных лимфатических узлах или подключичных лимфатических узлах;
- ◇ pN3b — клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов, или поражение более 3 подмышечных лимфатических узлов с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных лимфатических узлов;
- ◇ pN3c — метастазы в надключичные лимфатические узлы на стороне поражения.

Микроинвазия рака молочной железы — распространение раковых клеток за пределы базальной мембраны в прилегающую ткань размером не более 0,1 см в наибольшем измерении. При наличии множественных фокусов микроинвазии классификацию проводят по наибольшему из них. Нельзя использовать суммацию их размеров. Наличие множественных фокусов должно быть указано.

Мультицентрический рак молочной железы. При наличии множественных синхронных опухолей одной молочной железы (определяемых макроскопически) используют следующие правила:

- Для определения категории Т учитывают размер наибольшей из опухолей.
- В диагнозе должно быть отражено наличие множественных первичных опухолей, поскольку такие случаи анализируют отдельно.

Билатеральный рак молочной железы. Каждую опухоль классифицируют отдельно как первичные опухоли в отдельных органах.

Отёчно-инфильтративный рак (воспалительная форма) характеризуется диффузным утолщением кожи с плотными краями, гиперемией, обычно без подлежащего пальпируемого опухолевого субстрата. Главный признак — наличие отёка железы — определяется преимущественно при осмотре и пальпации. Эхографическим признаком отека железы может являться утолщение кожи более 3 мм. Маммографически могут определяться опухолевый узел и типичные изменения мягких тканей. Если при биопсии кожи оп-

ределяют наличие в ней раковых эмболов и отсутствие локализованной опухолевой массы, при клинической классификации применяют категорию T4d, а при наличии опухоли, отёка железы и отсутствии раковых эмболов в коже — T4в.

Рак Педжета (соска). Наличие рака Педжета при отсутствии клинических признаков опухоли или инвазивного рака при гистологическом исследовании классифицируют как pTis. В противном случае опухоль классифицируют применительно размеру опухоли (клинически) или инвазивного компонента (патоморфологически).

Кожные симптомы. Втяжение кожи, соска, другие изменения кожи (за исключением характеристик T4b и T4d) могут возникать при разных размерах первичной опухоли, но не влияют на классификацию. Прорастание опухоли кожи без изъязвления не трактуют как T4.

Грудная стенка. К поражениям грудной стенки относят поражения рёбер, межрёберных и передней зубчатой мышц, но не грудных мышц.

Группировка по стадиям

Группировку по стадиям выполняют следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Группировка по стадиям

Стадия 0 (D.05)	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Стадия IIIС	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

G – степень дифференцировки ткани

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

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

При **опросе** необходимо выяснить наличие в семейном анамнезе рака молочной железы, характер менструальной функции, длительность лактации, факт приёма гормональных препаратов (контрацептивы, заместительная гормональная терапия), наличие заболеваний матки и яичников, щитовидной железы, состояние нервной, пищеварительной систем. Следует оценить изменение клинических проявлений в зависимости от фазы менструального цикла, физической нагрузки или психологических стрессов.

Осмотр проводят в хорошо освещённом помещении с опущенными, а затем поднятыми руками. Отмечают наличие асимметрии, деформации контура, отёка (симптом «лимонной корочки») или гиперемии кожи молочной железы, деформацию ареолы, изменение положения соска. Бóльшая часть находок при клиническом осмотре не является злокачественным новообразованием, но требует дальнейшего уточняющего обследования (необходимо учитывать и наличие рентгеноотрицательного рака), о чём следует информировать пациентку.

Пальпацию проводят обязательно в положении стоя и лёжа. При обследовании пациентки, имеющей жалобы, целесообразно начинать осмотр с противоположной (здоровой) железы, чтобы явные клинические находки не отвлекли врача от детального обследования обеих желёз. Вначале проводят поверхностную пальпацию, а затем – более глубокую. При поверхностной пальпации определяют консистенцию ткани железы, наличие уплотнений, опухолей в ткани железы, взаимоотношение их с окружающими тканями. Консистенция молочной железы меняется в зависимости от фазы менструального цикла и зависит от соотношения железистой, жировой и соединительной ткани. При поверхностно расположенных опухолях можно определить симптом площадки, умбиликации. При глубокой пальпации необходимо определить плотность опухоли, её

размеры, форму, характеристику (чёткость) краёв, наличие в ткани железы других узлов и уплотнений. При втянутых сосках необходимо тщательно осмотреть их на наличие изъязвлений, мацерации. В положении лёжа можно более тщательно прощупать все отделы железы, особенно у пациенток с большой грудью. Необходимо обратить внимание на изменение консистенции при переходе из положения стоя в положение лёжа: размягчение краёв при сохранении плотности центра, различная степень плотности, увеличивающаяся к центру, характерны для опухоли. При дисгормональных процессах участки уплотнения заметно размягчаются либо перестают определяться.

В конце исследования необходимо слегка сдавить область ареолы и соска с целью выявления выделений и их характера. К патологическим относят кровянистые или обильные прозрачные выделения из протоков. Наличие небольшого количества выделений не является признаком заболевания, о чём необходимо сразу информировать пациентку.

Обязательный элемент обследования — пальпация лимфатических узлов. Необходимо определить наличие уплотнения или увеличения (свыше 1–1,5 см) одного или нескольких регионарных лимфатических узлов, связь их между собой и с окружающими тканями. Для улучшения доступа к подмышечным лимфатическим узлам пациентка должна полностью расслабить руку. Степень расслабления мышц врач контролирует, придерживая предплечье пациентки второй рукой. Пальпацию надключичных лимфатических узлов лучше производить, находясь позади пациентки. Изолированное увеличение подмышечных лимфатических узлов чаще является следствием неспецифического воспаления, но может быть и первым проявлением рака молочной железы (оккультный рак).

Считают, что клиническое обследование молочной железы, проводимое по строгим стандартам, — достаточно эффективный метод своевременной диагностики рака, особенно у женщин с повышенным содержанием железистой ткани.

Целесообразно также произвести обследование щитовидной железы с целью выявления гиперплазии или узловых образований, поскольку значительная часть дисгормональных состояний связана с тиреоидными нарушениями. Отрицательные данные клинического исследования не означают отсутствие рака, поэтому следует разъяснить пациентке целесообразность дообследования и/или скрининга рака молочной железы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Маммография

Задачи маммографии — диагностика рака до его клинического проявления: скрининг, дифференциальная диагностика рака и опухолеподобных заболеваний, выявление непальпируемых изменений в поражённой и/или противоположной железе при раке, определение распространённости опухолевого процесса в железе.

Рентгенологическое исследование на специально разработанных аппаратах — основной метод ранней диагностики рака молочной железы. Для повышения качества изображения и снижения лучевой нагрузки используют специальные усиливающие экраны, компрессию железы. Современная аппаратура позволяет снизить дозу облучения при маммографии до 0,4 мЗв, что безопасно для организма. Стандартно выполняют снимки каждой железы в двух проекциях — вертикальной и косой (45°). При необходимости уточнения диагноза используют нестандартные укладки, местную компрессию, контрастные методы — пневмоцистографию, дуктографию.

- Дуктографию проводят при наличии патологических выделений из сосков. Исследование протоков позволяет выявить внутрипротоковые папилломы.
- Пневоцистографию выполняют для диагностики внутрикистозных папиллом, рака и других образований в стенке кисты (кровеносное содержимое в кисте, наличие образований в кисте по данным УЗИ).
- В интерпретации маммограмм учитываются следующие параметры:
- Наличие опухолевых образований: локализация, размер, плотность, форма, контуры.
- Асимметрия плотности и васкуляризации симметричных участков желёз.
- Нарушение архитектоники железы.
- Микрокальцинаты.
- Структура и степень развития железистой ткани с учётом возраста и гормонального статуса.
- Состояние кожи, соска и ретромаммарного пространства.
- Наличие патологически изменённых лимфатических узлов.

Наиболее частая находка — микрокальцинаты и округлые образования различной плотности (чаще кисты, реже солидные опухоли). Локальное скопление микрокальцинатов наиболее характерно для рака *in situ*, в то время как округлые образования и локальная перестройка структуры, асимметрия плотности и гипертваскуляризация — для инвазивного рака.

Для общей оценки найденных изменений на маммограммах используют классификацию Американского колледжа радиологов — BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System).

- 1 — отклонений не выявлено.
- 2 — доброкачественные изменения.
- 3 — вероятно, доброкачественные изменения.
- 4 — подозрение на злокачественное новообразование.
- 5 — высокая вероятность злокачественного новообразования.

В зависимости от трактовки рентгенологом найденных изменений решают вопрос о проведении уточняющих обследований (чаще биопсии) или сроке контрольного обследования для оценки динамики процесса и характера патологии.

УЗИ

Для исследования молочной железы используют аппараты с частотой датчика 7,5–10 МГц. Ультразвук отражается от границ раздела сред с разной плотностью, и в результате можно получить представление о структуре исследуемой ткани, наличии очагового уплотнения (разрежения) ткани, определить, является образование солидным (плотной опухолью) или жидкостным (кисты). Цель любого УЗИ — обнаружение и интерпретация любых патологических изменений в молочной железе. Очаговое образование необходимо измерять в 3 проекциях. Это легко сделать при доброкачественных опухолях, для которых типичны гладкие, чёткие границы. Однако иногда трудно увидеть границу, где заканчивается опухоль и начинается деформированная окружающая ткань, при злокачественных новообразованиях. Для определения характера патологического образования врачу необходимо определить следующие характеристики: края и форму, акустический эффект позади образования, внутреннюю эхоструктуру, эхогенность, эффект компрессии на форму и внутреннюю эхоструктуру, отношение высоты образования к ширине. Необходимо обратить внимание на взаимоотношения образования с окружающими тканями: кожей, фасцией, большой грудной мышцей. Исследование лимфатических коллекторов показано всем пациенткам с наличием клинически, маммографически или сонографически определяемого патологического образования в молочной железе. Цель его — выявление регионарных метастазов у пациенток с раком молочной железы или дифференцирование злокачественных и доброкачественных новообразований. Метастатически поражённые лимфатические узлы увеличены в размерах, округлой (а не бобовидной) формы, имеют однородную гипозоногенную структуру и легко дифференцируются от воспалительной

гиперплазии. Кроме подмышечной области, необходимо осматривать над- и подключичные, шейные лимфатические узлы (особенно при диспансерном наблюдении за больными, получавшими лечение по поводу рака молочной железы). При использовании специального датчика можно увидеть и парастернальные лимфатические узлы.

Чувствительность метода в диагностике заболеваний молочной железы составляет 98,4%, специфичность — 59%. Его преимущества: низкая стоимость, возможность использования у молодых женщин, отсутствие вредного влияния на организм. Однако УЗИ не может служить методом скрининга рака, поскольку с его помощью нельзя выявить микрокальцинаты и перестройку структуры ткани железы, характерных для доклинической стадии рака молочной железы.

Показания к УЗИ

- Обследование молочных желёз у пациенток с увеличенным содержанием железистой или фиброзной ткани (молодые женщины, беременные и кормящие, подростки).
- Уточнение характера пальпируемых образований (кист и солидных опухолей).
- Оценка неясных уплотнений в молочных железах.
- Коррекция движения иглы при биопсии непальпируемых или нечётко локализуемых опухолей.
- Контроль за эффективностью проводимого лечения.
- Контроль за состоянием имплантированных протезов.

При направлении на УЗИ необходимо указать предварительный диагноз, цель исследования, желательно провести маркировку участка железы (на коже), подозрительного при пальпации.

В целях скрининга рака молочной железы УЗИ не используют^D [17].

КТ и МРТ

КТ и МРТ — вспомогательные методы диагностики первичных опухолей молочной железы и необходимы при распространённых процессах для оценки состояния внутригрудных лимфатических узлов, исключения метастатического поражения печени, лёгких, костей скелета. Назначение этих исследований до консультации онколога нецелесообразно.

Радиоизотопное сканирование костей

Радиоизотопное сканирование костей используют для выявления субклинических метастазов при морфологической верификации рака молочной железы или клинических признаках (боли в костях), в том числе у больных по окончании лечения рака молочной железы.

Лабораторные исследования

Рутинное использование сывороточных опухолеассоциированных маркёров (раково-эмбриональный антиген, СА–15.3) оказалось малоинформативным. Метод имеет низкую специфичность и для предоперационной дифференциальной диагностики неинформативен. Однако может быть целесообразным определение СА–15.3 для контроля больных с установленным диагнозом. Уровень СА–15.3 оказался повышенным у 84% женщин с метастатическим раком, особенно при поражении трубчатых костей. Повышение концентрации этого маркёра в крови после проведённого комплексного лечения может свидетельствовать о прогрессировании ракового процесса.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Тонкоигольная аспирационная биопсия — способ получения материала из опухоли (уплотнения) для цитологического и иммуноцитологического исследований. При наличии кисты аспирация становится диагностическим и лечебным мероприятием. Цитологическое исследование содержимого кисты показано при кровянистом содержимом или наличии внутрикистозного образования по данным УЗИ (пневмоцистографии).

Трепанобиопсию проводят специальной иглой для получения участка ткани, она позволяет дать полное гистологическое заключение о характере патологического процесса, включая отличие инвазивных опухолей от рака *in situ*, наличие рецепторов эстрогена, прогестерона в опухолях, степени дифференцировки опухоли. При непальпируемых опухолях или микрокальцинатах иглу вводят под контролем УЗИ или маммографии (стереотаксическая биопсия).

Хирургическую биопсию выполняют при подозрении на рак молочной железы, если ТАБ и трепанобиопсия не смогли подтвердить (исключить) диагноз злокачественного новообразования. Возможность расширения объёма операции при диагностике рака необходимо обсудить с больной и получить её письменное согласие до госпитализации.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Неинфильтрирующие.
 - 1.1. Внутрипротоковый рак *in situ*.
 - 1.2. Дольковый рак *in situ*.

2. Инфильтрирующие.
 - 2.1. Инфильтрирующий протоковый рак.
 - 2.2. Инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутривнутрипротокового компонента.
 - 2.3. Инфильтрирующий дольковый рак.
 - 2.4. Слизистый (медуллярный) рак.
 - 2.5. Папиллярный рак.
 - 2.6. Тубулярный рак.
 - 2.7. Аденокистозный рак.
 - 2.8. Секреторный рак.
 - 2.9. Апокринный рак.
 - 2.10. Рак с метаплазией:
 - 2.10.1. плоскоклеточного типа;
 - 2.10.2. веретёноклеточного типа;
 - 2.10.3. хондроидного и остеоидного типов;
 - 2.10.4. смешанного типа.
3. Болезнь Педжета (рак соска).
4. Саркома.
5. Лимфома (первичная).
6. Метастазы опухолей других органов.

Кроме ответа на вопрос о наличии либо отсутствии злокачественной опухоли, гистологическое исследование даёт подробную характеристику патологического процесса.

При операциях по поводу узловых форм фиброаденоматоза наряду с определением степени выраженности пролиферации, наличием атипичных изменений имеет значение указание на присутствие кистозных изменений, склерозирующего аденоза.

В 1998 г. было дополнено положение о предопухолевых изменениях ткани молочной железы согласно гистологическим данным с выделением относительного риска развития рака молочной железы по сравнению с таковыми у женщин без патологических изменений.

■ Незначительно повышен риск при:

- ◇ склерозирующем аденозе;
- ◇ фиброаденомах с наличием пролиферативных изменений в окружающих тканях;
- ◇ «цветущей» гиперплазии без атипии;
- ◇ внутрипротоковой папилломе без атипии.

■ Умеренно повышен риск развития рака при дольковой или протоковой атипичной гиперплазии эпителия или склерозирующем аденозе с атипичной гиперплазией эпителия.

■ Значительно повышен риск при карциноме *in situ*.

Наиболее важное значение гистологическое исследование имеет при раке молочной железы. Указывают морфологическую характеристику опухоли (дольковый или протоковый рак, рак *in situ* или инвазивный и т.д.), степень дифференцировки опухоли, наличие инвазии сосудов, выраженного внутрипротокового компонента, лучевого патоморфоза. Указывают число исследованных и поражённых метастазами лимфатических узлов, их характеристику (микрометастазы, макрометастазы, размеры узлов).

Некоторые гистологические характеристики являются также важными прогностическими факторами. При опухолях так называемых благоприятных гистологических форм (папиллярный, тубулярный, слизееобразующий рак) показатели выживаемости выше, чем при инвазивном протоковом или дольковом раке.

Плохое прогностическое значение имеет инвазия лимфатических и кровеносных сосудов (значительно повышает вероятность отдалённых метастазов и снижает выживаемость больных). В ряде случаев при инвазии опухолью кровеносных сосудов могут обнаруживаться опухолевые эмболы — признак плохого прогноза.

Перечисленные морфологические маркёры объединяют общим понятием «степень злокачественности (дифференцировки) опухоли».

Иммуногистохимическое исследование

Рецепторы стероидных гормонов при раке молочной железы используют для оценки гормональной чувствительности опухоли и имеют прогностическое значение. Опухоли с высоким содержанием рецепторов стероидных гормонов, как правило, имеют высокую дифференцировку, низкую пролиферативную активность и менее агрессивное течение.

Определение рецепторов эстрогена и прогестерона проводят гистохимическими методами в ткани опухоли и метастазов.

Пограничные значения для определения статуса рецепторов эстрогена в ткани опухоли для различных методик следующие:

- связывание лигандов — минимум 10 фмоль/мг, максимум > 100 фмоль/мг;
- иммуноферментный анализ — минимум 20 фмоль/мг, максимум > 100 фмоль/мг;
- окрашивание гистохимическим методом (% клеток) — не менее 10% клеток (максимальное значение 30–100%).

В опухолевой ткани молочной железы идентифицированы и другие факторы, характеризующие метастатический потенциал опухоли. Наибольшее внимание уделяют онкогену HER-2/*neu* как прогностическому фактору, а также возможности использования

анти-HER-2/neu-антител для лечения рака молочной железы как в сочетании с химиотерапией, так и самостоятельно. Гиперэкспрессия этого гена определяется в ткани опухоли примерно у $\frac{1}{3}$ больных раком молочной железы и ассоциируется с плохим прогнозом и малой чувствительностью к тамоксифену.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дисгормональные заболевания. Повышение плотности ткани железы, дольчатость или зернистость без доминантных образований. Симптомы чаще носят циклический характер, усиливаясь перед менструацией. Хирургическое лечение не показано.

Фиброаденома. Плотнoэластическая, с чёткими контурами, подвижная, часто очень подвижная опухоль. При характерной клинической картине, данных УЗИ и ТАБ, отсутствии роста в течение 1 мес и более возможно наблюдение^в [38].

Киста. Болезненное, обычно «внезапно» появившееся образование. Чаще при УЗИ выявляют множественные кисты. После подтверждения диагноза выполняют ТАБ. Хирургическое лечение не показано.

Внутрипротоковая папиллома. Кровянистые или обильные серозные выделения из одного протока. После подтверждения дуктографией локализации папиллом показано оперативное лечение.

Субареолярный абсцесс. Болезненное образование под краем ареолы с гиперемией кожи над ним. Диагноз подтверждают ТАБ. После разрешения воспаления показано скрининговое обследование.

Рак молочной железы. Плотная, с нечёткими контурами, ограниченно подвижная опухоль. Могут быть втяжение, отёк и утолщение кожи, увеличение лимфатических узлов. Боль отмечается у 5–20% больных. Маммография, УЗИ и ТАБ обязательны, при сомнениях в диагнозе показана трепано- или хирургическая биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ

Применяют следующие методы лечения: хирургический, комбинированный (сочетание операции с лучевой или лекарственной терапией) и комплексный (сочетание операции с лучевой и лекарственной терапией). Доминирует хирургический метод лечения.

План лечения составляют с учётом стадии опухолевого процесса, морфологической структуры опухоли, возраста пациентки, сопутствующих заболеваний, общего состояния больной.

Цели лечения

- При начальных стадиях — добиться полного выздоровления (радикальное лечение).
- При распространённом процессе или возникновении метастазов — продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения и в ряде случаев — сложных диагностических исследований. Лучевая и химиотерапия могут проводиться амбулаторно, а при плохой переносимости, ослабленном соматическом состоянии показано лечение в стационаре.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургический метод является на сегодня ведущим в излечении больных раком молочной железы. С развитием методов лучевой и химиотерапии, разработкой новых эффективных методов диагностики, уточняющих распространённость опухолевого процесса в железе, появились и активно внедряются с 80-х годов XX века органосохраняющие операции при раке молочной железы.

Большинству больных с I–II стадией при размере опухоли до 2,5 см может быть проведено органосохраняющее лечение, результаты которого не отличаются от таковых при мастэктомии^A [41]. К органосохраняющим операциям относятся лампэктомия, широкое иссечение опухоли, сегментарная (секторальная) резекция, квадрантэктомия. Независимо от терминологии их цель — радикальное удаление опухоли в пределах здоровых тканей с удовлетворительным косметическим результатом. При удалении больших объёмов (субтотальная резекция и подкожная мастэктомия) эстетический эффект можно достичь только при одномоментной реконструкции железы. Обязательный этап — подмышечная лимфаденэктомия либо биопсия «сторожевого» лимфатического узла^B [22].

Мастэктомию можно выполнять с одномоментной реконструкцией молочной железы собственными тканями без или в комбинации с эндопротезом.

У больных раком молочной железы IIB и IIIA стадий метод выбора — радикальная мастэктомия по Маддену с или без реконструкции или органосохраняющая операция при удалении более $\frac{2}{3}$ железы (субтотальная или подкожная мастэктомия), которые должны сопровождаться одномоментной реконструкцией железы. При

IIIВ стадии выполняют радикальную мастэктомию или расширенную радикальную модифицированную мастэктомию. Реконструктивные операции не показаны.

Противопоказания к хирургическому лечению

- Распространённость опухолевого процесса:
 - ◇ рожистоподобный рак;
 - ◇ распространённый отёк кожи молочной железы с переходом на грудную стенку;
 - ◇ отёк верхней конечности в результате множественных метастазов в лимфатических узлах;
 - ◇ обширное изъязвление кожи, прорастание опухолью грудной стенки.
- Общие противопоказания:
 - ◇ тяжёлая сердечно-сосудистая недостаточность;
 - ◇ выраженные нарушения обменных процессов — декомпенсация сахарного диабета, тяжёлая почечная и печёночная недостаточность;
 - ◇ нарушения мозгового кровообращения.

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОПЕРАЦИЙ

- Лампэктомия.
- Радикальная секторальная резекция (по Блохину).
- Квадрантэктомия с лимфаденэктомией.
- Гемимастэктомия с лимфаденэктомией.
- Субтотальная резекция с лимфаденэктомией.
- Подкожная мастэктомия с лимфаденэктомией.

Лампэктомия

Под лампэктомией понимают удаление пальпируемой опухоли в пределах здоровых тканей без их обширного иссечения. Остальные виды операций предполагают удаление не менее 2, а чаще до 4 см здоровой ткани по краям опухоли. Органосохраняющие операции обязательно следует дополнять лучевой терапией. Объём удаляемой ткани определяется размерами опухоли, её гистологической характеристикой и результатами интраоперационного цитологического исследования, подтверждающими отсутствие опухоли в краях резекции.

Локализацию и форму разреза при проведении лампэктомии выбирают в зависимости от локализации опухоли и с учётом мак-

симального сохранения кожи. При локализации опухоли в центральном квадранте оптимальные доступы периареолярный или дугообразный, в нижних отделах предпочтительнее радиальный разрез. После рассечения кожи ткань железы вокруг опухоли иссекают на всю глубину до фасции большой грудной мышцы. Большинство хирургов предпочитают проводить иссечение с помощью скальпеля, поскольку необходимо исследовать края разреза микроскопически для подтверждения отсутствия опухоли в краях резекции. Пальцами хирург оттесняет опухоль в сторону во время диссекции, что снижает риск проведения разреза через опухолевую ткань.

Целесообразно произвести мобилизацию удаляемого участка ткани сбоку и снизу от опухоли сначала с одной, а затем с другой стороны.

Как самостоятельный метод хирургического лечения лампэктомию применяют, как правило, только при карциноме *in situ* и небольших опухолях, выявленных при скрининговой маммографии. Больных следует тщательно обследовать для исключения мультифокальности/мультицентричности опухоли.

Секторальная резекция

Сам термин определяет, что удаляемый объём ткани соответствует сектору ткани молочной железы (как правило, несколько долей) с опухолью и магистральными протоками. В зарубежной литературе приняты термины «широкое иссечение» (*wide excision*) или «сегментарная (*partial*) мастэктомия». При удалении $\frac{1}{4}$ части железы используют термин «квадрантэктомия». В отечественной литературе данную операцию принято называть также радикальной резекцией. При выполнении операции обязательно удаление кожи над опухолью и магистральных протоков до соска, фасции большой грудной мышцы соответствующей зоны.

При расположении небольшой опухоли в верхненаружном квадранте удалять опухоли и подмышечные лимфатические узлы можно единым блоком за счёт продления разреза по краю большой грудной мышцы (радикальная секторальная резекция по Н.Н. Блохину).

При этих операциях из эстетических соображений необходимо сохранять не менее $\frac{2}{3}$ железы. Для выполнения подобных операций важно соблюдать критерии отбора больных. Основные критерии — I и IIА стадии заболевания, размер опухоли не более 2,5 см в наибольшем измерении, медленный темп и моноцентричный характер роста опухоли. Соблюдение этих критериев ограничивает широкое применение подобных операций.

АКСИЛЛЯРНАЯ ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ

Удаление подмышечных лимфатических узлов остаётся важным компонентом в хирургии рака молочной железы как при радикальной мастэктомии (единым блоком), так и при органосохраняющих операциях, выполняемых чаще из дополнительного разреза.

В целом лимфаденэктомия преследует в основном диагностические цели — определение показаний к адъювантной химиотерапии и прогноза заболевания. Для получения достоверной информации следует удалять и исследовать не менее 10 лимфатических узлов.

Для уменьшения осложнений, связанных с лимфаденэктомией (отёк руки, лимфорея), предложена методика выявления и удаления для анализа первого от опухоли лимфатического узла — «сторожевого лимфатического узла». При этом исследовании проводят сцинтимаммографию с ^{99}Tc для определения расположения лимфатических узлов, а непосредственно перед операцией субареолярно вводят краситель, контрастирующий пути лимфоттока. Ориентируясь на данные гамма-счётчика и визуально на окрашенные в синий цвет лимфатические сосуды, хирург удаляет первые 2–3 лимфатических узла от опухоли к подмышечной области (I уровень). Отсутствие поражения этих лимфатических узлов достаточно для установления стадии заболевания pN0. Данная методика показана у больных с отсутствием клинических признаков поражения лимфатических узлов.

Методика выполнения аксиллярной лимфаденэктомии из отдельного доступа

Рука больной на стороне поражения отведена под углом 90° и супинирована. Производят горизонтальный разрез на 2,5–3 см ниже места соединения кожи плеча и подмышечной впадины, между краем большой грудной мышцы и широчайшей мышцей спины. Кожные лоскуты отсепааровывают сверху до уровня плеча и книзу на 4–6 см ниже подмышечного отростка молочной железы. Освобождают наружный край большой грудной мышцы без удаления клетчатки с её передней поверхности. Клетчатку подтягивают зажимом и отсепааровывают от края широчайшей мышцы спины сверху до её сухожильной части. Затем крючком приподнимают край большой грудной мышцы, освобождают fascia clavipectoralis до места её прикрепления у ключицы. Фасцию рассекают поперечно. Клетчатку отсепааровывают только ниже подключичной вены. На расстоянии 2–3 см от грудной стенки находятся грудоспинные артерия и вена. Несколько медиальнее расположена n. thoracodorsalis. Сосуды и нерв образуют треугольник, а ниже проходят вместе. После освобождения

ния этих сосудов удаляют оставшуюся клетчатку верхнелатерального отдела подмышечной впадины. При этом встречаются лишь 2–3 мелких сосуда, которые необходимо лигировать. При пальпации клетчатки можно обнаружить идущий поперечно п. intercostobrachialis. Его можно сохранить, что поможет избежать нарушений чувствительности внутренней поверхности плеча. Если подозрительные лимфатические узлы трудно отделить от нерва, его пересекают. Затем отсепааровывают и максимально полно удаляют жировую клетчатку между грудоспинными сосудами и широчайшей мышцей спины.

Остаются обнажёнными подлопаточная и широчайшая мышца спины. Медиальнее грудоспинных сосудов на грудной стенке располагается п. thoracicus longus. После его чёткой визуализации удаляют оставшуюся клетчатку боковой поверхности грудной стенки. Операцию завершают дренированием для активной аспирации. Дренаж удаляют обычно на 4–5-е сутки (когда количество отделяемого за сутки становится менее 30 мл).

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ РАДИКАЛЬНЫХ МАСТЭКТОМИЙ

- Радикальная мастэктомия по Маддену.
- Радикальная мастэктомия по Пэйти.
- Радикальная мастэктомия по Холстеду.
- Расширенная радикальная модифицированная мастэктомия.
- Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия.
- Мастэктомия по Пирогову.
- Простая мастэктомия.

Радикальная мастэктомия по Маддену

В настоящее время мастэктомия по Маддену является функционально-щадящей радикальной операцией. Удаляют молочную железу с подлежащей фасцией одновременно с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией и удалением межмышечной клетчатки. При этом сохраняют как большую, так и малую грудные мышцы. Данная операция предпочтительнее при узловых формах рака молочной железы. Сохранение обеих грудных мышц снижает до минимума нарушение функции руки, не ухудшая показатели безрецидивной выживаемости^В [1]. Сохранение малой грудной мышцы может создать некоторые технические сложности во время удаления подключичной клетчатки.

Радикальная мастэктомия по Пэйти

Операция отличается сохранением большой грудной мышцы, но при этом удаляют малую грудную мышцу для облегчения доступа к лимфатическим узлам II–III уровня. После отсепаровки кожи молочную железу удаляют с фасцией подлежащей большой грудной мышцы. Ассистент отводит крючком большую грудную мышцу, хирург отсекает малую грудную мышцу и удаляет клетчатку с лимфатическими узлами II–III уровня. Сохранение большой грудной мышцы снижает инвалидизацию больных, улучшает условия для последующего протезирования или реконструкции молочной железы. Необходимо помнить, что пересечение срединного грудного нерва (который огибает малую грудную мышцу) приводит к атрофии латеральной части большой грудной мышцы. Удаление малой грудной мышцы может способствовать развитию рубцовых изменений в области подключичной вены.

Радикальная мастэктомия по Холстеду

Радикальная мастэктомия по Холстеду — радикальное удаление поражённой молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной жировой клетчаткой с лимфатическими узлами. Кожу отсепаровывают сверху до ключицы, медиально до грудины, книзу до верхней трети прямой мышцы живота, латерально до широчайшей мышцы спины. Удаляют единым блоком молочную железу, большую и малую грудные мышцы и подключично-подмышечно-подлопаточную клетчатку с лимфатическими узлами.

Данную операцию в настоящее время выполняют только при прорастании опухоли в большую грудную мышцу. При этом допускается сохранение части большой грудной мышцы. Используют различные виды разрезов кожи в зависимости от локализации и размеров опухоли с учётом закрытия раневого дефекта.

Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия

Расширенная радикальная подмышечно-грудинная мастэктомия [40] предусматривает одноблочное удаление молочной железы с грудными мышцами или без них, подключично-подмышечно-подлопаточной жировой клетчатки, а также парастермальными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами, для удаления которых резецируют 2–3 рёберных хряща по парастеральной ли-

нии. Показание к расширенной мастэктомии — рак, расположенный во внутренних и центральном отделах молочной железы, I, IIА, IIВ стадий. Выявление во время мастэктомии множественных подмышечных метастазов делают иссечение парастеральных лимфатических узлов нецелесообразным, так как это не влияет на прогноз заболевания. В настоящее время разработана значительно менее травматичная методика видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии.

Мастэктомия по Пирогову

Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией [3] может быть произведена как радикальное и как паллиативное оперативное вмешательство. Показание к такой операции — начальные (I–IIА) стадии заболевания у пожилых ослабленных больных с тяжёлой сопутствующей патологией.

Простая мастэктомия

Простая мастэктомия — удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы — с онкологических позиций не может быть отнесена к радикальному оперативному вмешательству. Показание к мастэктомии — необходимость санирующей операции при распадающейся опухоли, преклонный возраст больной, тяжёлые сопутствующие заболевания.

Расширенная радикальная модифицированная мастэктомия

Одновременно с железой удаляют прилежащую к ней кожу с подкожной клетчаткой на расстоянии около 5 см от макроскопических краёв железы, что соответствует следующим границам: сверху — второе межреберье, медиально — противоположный край грудины, латерально — задняя подмышечная линия, снизу — на 5 см ниже субмаммарной складки. Тканевый дефект закрывают кожно-подкожным лоскутом, формируемым путём продления разреза из углов раны вниз и кнаружи или перемещённым на сосудистой ножке нижнеабдоминальным лоскутом^с [2]. Данную операцию стали применять с 2001 г. при лечении отёчных форм рака молочной железы, наличии большой опухоли с изъязвлением, рожеподобном раке, т.е. в случаях, когда имеется риск продолженного роста опухоли после выполнения традиционных мастэктомий (Холстеда, Пэйти, Маддена).

РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Реконструкция молочной железы может быть произведена как одномоментно с радикальной операцией на железе, так и отсрочено.

Общеизвестные методики одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы после мастэктомии осложняются формированием заново формы и объёма железы, созданием сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки. Эстетический недостаток данных операций — наличие послеоперационного рубца по всему периметру вновь восстановленной железы. Эстетически предпочтительными являются варианты реконструкции после субтотальной и подкожной мастэктомий, при которых сохраняют кожу железы и сосково-ареолярный комплекс, а возникающий дефект молочной железы восстанавливают перемещённым на сосудистой ножке аутотрансплантантом — широчайшей мышцей спины или деэпителизированным абдоминальным подкожно-мышечным лоскутом с или без эндопротеза. Противопоказания к вышеуказанным операциям — подрастание опухоли к ареоле и соску, раковая инфильтрация в клетчатке подмышечной области.

Возможность выполнения реконструктивных операций с хорошими результатами способствует быстрому восстановлению психосоматического статуса больных.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевую терапию в предоперационном периоде проводят с целью повышения абластичности операции или перевода неоперабельной опухоли в операбельную (при недостаточных возможностях неoadъювантной химиотерапии). Послеоперационную лучевую терапию назначают для снижения числа местных рецидивов при органосохраняющих операциях^А [10, 42] и после мастэктомии при поражении более 4 лимфатических узлов^В [19, 30].

Задачи предоперационной телегамматерапии:

- Девитализация либо максимальное угнетение клоногенных опухолевых клеток, которые неизбежно будут выделяться в кровеносное русло во время операции; назначают для профилактики диссеминации процесса. Облучение проводят в режиме крупных фракций при первично-операбельных опухолях T1–2N1 на первичную опухоль и подмышечные лимфатические узлы по 5 Гр через день, суммарно 25 Гр. Может проводиться однократно 10–13 Гр на область воздействия. Операцию выполняют через 24–48 ч.

- Перевод опухоли в первично-операбельную форму при опухолях Т3–4 у пожилых больных. Облучение проводят методом обычного фракционирования. Разовая доза 2,5–3 Гр, суммарная 40–50 Гр на молочную железу и регионарные лимфатические узлы. Оперативное вмешательство проводят через 14–21 день после стихания лучевой реакции кожи.

Использование послеоперационного облучения грудной стенки и зон регионарного метастазирования имеет цель уменьшить риск местного рецидива опухоли. При размере опухоли более 5 см, прорастании фасции большой грудной мышцы, наличии 4 и более поражённых лимфатических узлов риск развития местного рецидива без лучевой терапии даже после мастэктомии составляет более 25%.

Лучевую терапию при выполнении органосохраняющих операций проводят на оставшуюся часть молочной железы в дозе 50 Гр и на регионарные лимфатические узлы в дозе 40 Гр. Начинать облучение необходимо не позднее 12 нед после операции.

Проведение послеоперационной телегамматерапии — очень важное мероприятие, поскольку использование химио- и гормональной терапии снижает риск развития отдалённых метастазов и смертности от рака у пациенток с ранними стадиями рака молочной железы, однако мало влияет на частоту местных рецидивов.

В некоторых случаях (при противопоказаниях либо отказе больной от операции) лучевую терапию проводят как основной метод лечения. Для полной эрадикации требуют высокие дозы (до 80–90 Гр), выходящих за пределы толерантности окружающих нормальных тканей, поэтому лечение не может быть радикальным, но в ряде случаев позволяет добиться хорошего клинического эффекта, особенно у пожилых больных.

Осложнения лучевой терапии

Осложнения лучевой терапии могут быть общими и местными. К общим относятся слабость, снижение аппетита, тошнота, диспепсические расстройства, снижение показателей крови (лейко- и тромбоцитопении), к местным — изменения кожи на облучаемых участках — радиодерматит. Все они поддаются коррекции во время лечения и исчезают после окончания курса лучевой терапии. К отдалённым осложнениям лучевой терапии относится поражение миокарда. Уменьшить негативное влияние на миокард можно за счёт использования более современной аппаратуры, позиционирования больных.

Противопоказания к лучевой терапии

Противопоказания к лучевой терапии: беременность, предшествующее облучение грудной клетки (в том числе при болезни Ходжкина), тяжёлая сердечно-сосудистая и сердечно-лёгочная недостаточность в стадии суб- и декомпенсации, тяжёлая форма сахарного диабета, острые формы туберкулёза и ревматизма, тяжёлые заболевания центральной нервной системы (эпилепсия, шизофрения), диффузный токсический зоб, анемия (гемоглобин ниже 100 г/л), лейкопения (ниже $3 \cdot 10^{12}/л$), распад и гнойное воспаление опухоли, сопровождающееся лихорадкой, массивное кровотечение из опухоли или регионарных лимфатических узлов.

Склеродермия и системная красная волчанка — относительные противопоказания.

ХИМИОТЕРАПИЯ

У большинства больных после операции, а при распространённых опухолях и до неё необходимо проведение химиотерапии.

При наличии метастатического поражения лимфатических узлов либо высоком риске (размер первичной опухоли более 2 см, молодой возраст, рецептор-отрицательные или низкодифференцированные опухоли) обязательно проведение химиотерапии^А [27, 28].

Химиотерапию применяют как после (адъювантная), так и до (неоадъювантная) операции. Преимущество отдают схемам с использованием антрациклинов^А [16].

Современные схемы лечения позволяют добиться выраженного клинического эффекта у 50–80% больных с диссеминированным раком молочной железы. Поскольку доказано преимущество комбинированной химиотерапии при раке молочной железы, монотерапию применяют редко. Риск летальных осложнений химиотерапии, который в 80-е годы XX века составлял до 25%, в настоящее время в связи с усовершенствованием методик и использованием колониестимулирующих факторов снизился и составляет около 3%.

Одна из первых и до сих пор применяемых схем химиотерапии — схема CMF. В настоящее время схемы, содержащие антрациклины, считают методом выбора в качестве I линии химиотерапии у большинства больных. Включение доксорубина в схемы полихимиотерапии повышает их противоопухолевую активность и увеличивает число полных ремиссий. В то же время доксорубин имеет кумулятивную кардиотоксичность, его суммарная доза не должна превышать 550 мг/м² (в последнее время более широкое применение

ние находит эпирубицин, обладающий меньшей кардиотоксичностью и аналогичной эффективностью, суммарная доза не должна превышать 1000 мг/м²). Наиболее часто используют комбинации противоопухолевых препаратов: CAF, FAC, FEC, NFC, CAP.

Высокая противоопухолевая активность препаратов нового класса — таксанов (паклитаксел, доцетаксел) — привела к разработке множества режимов комбинированной химиотерапии с использованием этих препаратов и антрациклинов. В 1999 г. начато применение трастузумаба, который относится к классу моноклональных антител и по сути является биологическим препаратом. Большинство препаратов при химиотерапии вводят внутривенно. Существует методика и регионарной внутриартериальной химиотерапии, заключающейся в катетеризации внутренней грудной артерии либо эмболизации артерии химиотерапевтическими препаратами. Достаточно эффективна эндолимфатическая химиотерапия, при которой используют одновременно и более высокие дозы препаратов.

Адьювантная химиотерапия (АХТ)

С помощью АХТ удаётся увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае развития рецидива в дальнейшем опухоль оставалась чувствительной к цитостатикам, иначе увеличение безрецидивного периода будет сопровождаться снижением общей выживаемости.

Обычно АХТ начинают на 14–28-е сутки после операции. В современной онкологии считают необходимым проводить многокурсовую АХТ.

В связи с тем что микрометастазы состоят из гетерогенной массы опухолевых клеток, многие из них остаются малоактивными в период проведения химиотерапии, поэтому не повреждаются или слабо повреждаются химиопрепаратами. Если ограничиться 2 курсами химиотерапии, то неповреждённые клетки в дальнейшем активизируются и вызовут развитие метастазов. Наиболее распространено проведение химиотерапии с интервалом 28 дней, за которые обеспечивается полная регенерация повреждённых нормальных тканей организма.

Выбор схемы АХТ — прерогатива лечащего врача. Многие исследователи отмечают лучшую переносимость и эффективность схемы CMF. У больных с высоким риском рецидива (молодой возраст, низкодифференцированные опухоли, наличие онкогена HER-2/neu) предпочтение отдают схемам с использованием антрациклинов.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ)

НАХТ проводят до оперативного вмешательства. Как и АХТ, она нацелена на подавление или уничтожение возможно существующих микрометастазов, однако уменьшение размеров первичной опухоли также даёт ряд преимуществ. После проведения НАХТ в ряде случаев появляется возможность выполнения органосохраняющих операций или перевода опухоли из неоперабельной в операбельную. Кроме того, раннее начало системного лечения снижает частоту развития резистентности к цитостатикам, которые спонтанно возникают при росте опухоли. Определение степени лекарственного патоморфоза позволяет своевременно решить вопрос о необходимости перехода к более агрессивным схемам лечения. Наиболее распространены схемы AC, CAF, CAM, CMF. Как правило, проводят 3–4 цикла НАХТ, затем производят операцию. У ряда больных целесообразно проведение лучевой терапии, а затем операции. В послеоперационном периоде химиотерапию продолжают — 6 циклов по схеме, выбранной на основе определения степени лекарственного патоморфоза.

НАХТ не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и является неотъемлемым компонентом лечения местно-распространённого рака молочной железы, поскольку позволяет повысить число органосохраняющих операций, а также операций в более абластичных условиях.

Противопоказания к химиотерапии

Противопоказания к химиотерапии: кахексия, интоксикация, метастазы в печень при высоких уровнях билирубина, метастазы в головной мозг (только при тяжёлом состоянии больной).

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Выявление наличия в ткани опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона, синтез препаратов — антагонистов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) привели к дальнейшему прогрессу в использовании средств гормонального воздействия на рак молочной железы. В основе всех методов гормональной терапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию эстрогенов на опухолевые клетки. Источник эстрогенов у женщины в пременопаузе — яичники, а также андростендион, продуцируемый корой надпочечников, который при реакции ароматизации конвертируется в эстрогены. Контроль функции яичников осуществляется гонадотропином, продукция кото-

рого, как и лютеинизирующего гормона гипофиза, контролируется рилизинг-гормоном, продуцируемым гипоталамусом. В менопаузе единственный источник эстрогенов — андрогены, продуцируемые надпочечниками и превращающиеся под действием ароматазы в эстрогены.

Снизить содержание эстрогенов в организме женщины в пременопаузе можно путём хирургической, лучевой или лекарственной кастрации аналогами ГнРГ. У женщин в менопаузе для снижения уровня эстрогенов используют ингибиторы ароматазы, препятствующие конверсии андрогенов в эстрогены.

Выключение функции яичников независимо от метода давало около 30% ремиссий у больных в пременопаузе и было неэффективно у женщин старше 50 лет. Кастрация даёт улучшение исходов аналогично химиотерапии, в связи с чем возникло предположение о эндокринно-ассоциированном, а не цитотоксическом эффекте химиотерапии у женщин в пременопаузе, хотя не исключена и суммация эндокринного и цитотоксического эффектов. Преимущество препаратов группы агонистов ГнРГ заключается в том, что эффект кастрации сохраняется только на период лечения и он обратим. Наиболее известен среди препаратов этой группы гозерелин, который выпускается в шприц-ампулах и вводится подкожно по 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Побочные эффекты связаны с посткастрационными проявлениями: приливы, ослабление либидо, сухость влагалища, головная боль, лабильность настроения.

Антиэстрогены

Наиболее популярные и широко используемые гормональные препараты при раке молочной железы — антиэстрогены. Самый распространённый нестероидный антиэстроген тамоксифен и в настоящее время остаётся стандартом лечения при гормонотерапии рака молочной железы у женщин в постменопаузе. У больных 50 лет и старше тамоксифен сокращает ежегодно риск возникновения рецидива на 29%, а смертность на 20%. У женщин в пременопаузе наиболее целесообразно применять тамоксифен после выключения функции яичников.

В основном тамоксифен эффективен при опухолях с наличием рецепторов эстрогенов (до 60% эффективности), при их отсутствии его активность составляет около 10%.

Тамоксифен не является только антиэстрогеном, он обладает и слабой эстрогенной активностью, с чем связано его влияние на минеральный и липидный обмен, а также стимулирующее влияние на эндометрий. У некоторых больных наблюдают развитие гиперпла-

тических процессов эндометрия при длительном приёме тамоксифена, что может привести к развитию злокачественных опухолей.

К новым препаратам группы антиэстрогенов относят торемифен, который назначают в суточной дозе до 60 мг.

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза относится к группе цитохром Р450-содержащих ферментов и отвечает за превращение андрогенов (ароматизация в жировой клетчатке) в эстрогены. Ингибирование ароматазы приводит к снижению концентрации эстрогенов, и при гормоночувствительности опухоли к замедлению её роста.

Аминоглутетимид — нестероидный ингибитор ароматазы, первый из препаратов этой группы. В дозе 500—1000 мг/сут он вызывает снижение активности ароматазы на 95%, но требует дополнительного применения глюкокортикоидов, поскольку угнетает их синтез.

Летрозол представляет собой ингибитор ароматазы III поколения, препарат назначают по 2,5 мг/сут. Обладает большой селективностью по сравнению с аминоглутетимидом.

Анастрозол — нестероидный конкурентный селективный ингибитор ароматазы. Не оказывает влияния на функцию надпочечников, не проявляет повреждающего действия на ДНК. Назначают в дозе 1 мг/сут. Анастрозол не проникает через гематоэнцефалический барьер, чем и объясняют отсутствие приливов при его применении. В последних исследованиях выявлен хороший эффект препарата при применении в неoadъювантном режиме у пожилых женщин с местно-распространённым раком. Это имеет значение для пожилых больных с тяжёлой сопутствующей патологией, у которых уменьшение объёма операции снижет риск осложнений, а химиотерапия зачастую невозможна.

Эксеместан — последний из синтезированных препаратов данной группы, неконкурентный ингибитор ароматазы. Побочные эффекты незначительны.

Прогестины

К гормональным препаратам, используемым при раке молочной железы, относятся также прогестины — медроксипрогестерона ацетат в дозе до 300—1000 мг/сут. В США в основном используют мегестролацетат в дозе 160 мг/сут внутрь. Побочные явления при приёме прогестинов — прибавление массы тела, алопеция, тромбоэмболические осложнения. Препараты используют в качестве III линии (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы).

Андрогены

Несмотря на нежелательные побочные эффекты (вирилизация), у ограниченной группы больных преимущественно молодого возраста и с метастазами в кости, могут быть использованы андрогены в качестве III линии гормонотерапии. Необходимо помнить о пути синтеза эстрогенов из андрогенов, поэтому их применение необходимо сочетать с ингибиторами ароматазы.

Выбор режима гормонотерапии

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона показано проведение гормонотерапии^A [24, 32].

В перименопаузе используют один из методов исключения функции яичников^B [11, 20, 34] (овариэктомия, облучение яичников или применение гозерелина) с последующим назначением тамоксифена. В постменопаузе основным методом — применение антиэстрогенов (тамоксифен) в течение 5 лет^A [9, 31].

Сейчас во многих странах Европы разрешено также использовать ингибиторы ароматазы (аримидекс, фемара, аромазин) в качестве препарата I линии. Препаратами III линии химиотерапии являются прогестины.

У больных с наличием в опухолевой ткани рецепторов стероидных гормонов эффективность гормонотерапии составляет 50–60%.

Эффект гормонотерапии в большинстве случаев выражается в стабилизации процесса. В ряде исследований показано, что выживаемость больных раком молочной железы со стабилизацией процесса более 6 мес приближается к таковой больных с выраженным клиническим эффектом после первого курса лечения.

Существовавшее до недавнего времени представление, что при неэффективности I линии больные не подлежат дальнейшему гормональному лечению пересматривается. Больные, отвечавшие на один тип гормонотерапии, имеют шанс ответить на последующие гормональные воздействия. Так, в последнее время получены доказательства того, что новые ингибиторы ароматазы оказались эффективными у больных в менопаузе, у которых наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на терапию антиэстрогенами.

Эффект гормонотерапии в ряде случаев выражается в стабилизации процесса. Ответ на нее маловероятен в следующих ситуациях:

- Короткий безрецидивный период (до 1 года).
- Возраст до 35 лет.
- Быстрое распространение метастазов, при метастазах в печень, головной мозг.

- Низкодифференцированные опухоли (III степень злокачественности опухолевых клеток по Блему).
- Короткая ремиссия после проводимой гормональной терапии.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Варианты лечения зависят от стадии заболевания, морфологической структуры и локализации опухоли. Чаще всего оно должно быть комплексным (сочетание хирургического, лучевого, химио- и гормонального лечения).

Неинвазивный рак

- Протоковый рак in situ.
 - ◇ органосохраняющая операция + лучевая терапия ± тамоксифен;
 - ◇ простая мастэктомия ± тамоксифен;
 - ◇ органосохраняющая операция;
 - ◇ подкожная мастэктомия с реконструкцией железы.
- Дольковый рак in situ:
 - ◇ только наблюдение (после биопсии);
 - ◇ тамоксифен для снижения риска инвазивного рака;
 - ◇ профилактическая билатеральная мастэктомия без лимфаденэктомии;
 - ◇ подкожная мастэктомия с реконструкцией железы.

Инвазивный рак без поражения лимфатических узлов (T1–2N0M0)

Местно-регионарное лечение

- Органосохраняющая операция с биопсией подмышечных лимфатических узлов либо модифицированная мастэктомия с лимфаденэктомией с или без реконструкции молочной железы.
- Лучевая терапия на молочную железу (при органосохраняющих операциях) и зоны регионарного метастазирования (надключичные и парастеральные лимфатические узлы при локализации опухоли во внутренних квадрантах).

Мастэктомия при отсутствии прочих неблагоприятных прогностических факторов, ограничивающих применение органосберегающих операций, не даёт каких-либо преимуществ больным. Однако мастэктомия продолжает оставаться методом выбора при лечении достаточно большого числа больных раком молочной железы в ранних стадиях. Некоторые пациенты не подходят для консервативной

хирургии из-за большого размера опухоли или маленького объёма молочной железы, мультицентричности опухоли, медицинских противопоказаний к лучевой терапии (коллагенозы, предшествующая лучевая терапия по поводу лимфомы Ходжкина).

Адювантная системная терапия

Химиотерапия показана при отсутствии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона, возрасте больных до 40 лет, размере первичной опухоли более 2 см, низкодифференцированных опухолях.

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона используют один из методов гормонального воздействия, который может быть альтернативой химиотерапии, однако стандартом является химиотерапия. У больных в пременопаузе до назначения гормонотерапии необходимо выключение функции яичников.

Инвазивный рак с поражением лимфатических узлов (T1–3N1–2M0)

Местно-регионарное лечение

- Органосохраняющая операция (гемисубтотально-подкожная мастэктомия) с подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией и реконструкцией молочной железы либо модифицированная мастэктомия с лимфаденэктомией с или без реконструкции молочной железы.
- Лучевая терапия на молочную железу (при органосохраняющих операциях), грудную стенку после мастэктомий и зоны регионарного метастазирования (надключичную, парастермальную, подключичную, подмышечную).

Адювантная системная терапия

Показано проведение 4–5 курсов адъювантной химиотерапии по схеме CAF, включающей циклофосфамид, антрациклины, фторурацил.

При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона проводят антиэстрогенную терапию тамоксифеном по 20 мг ежедневно. При непереносимости тамоксифена применяют препараты II линии гормонотерапии — ингибиторы ароматазы.

Местно-распространённый рак (T4N любая, T любая N3)

Лечение начинают с системного воздействия (химио-, гормонотерапия) и лучевой терапии. Хирургическое лечение показано при

переводе опухоли в операбельную форму либо с санирующей целью для профилактики осложнений (распад, кровотечение). В послеоперационном периоде продолжают химио- и гормонотерапию.

Метастатический рак (Т любая N любая M1)

Основной метод лечения — химио- и гормонотерапия, лучевая терапия. Задача лечения — достижение частичной ремиссии или стабилизации процесса, уменьшение симптомов заболевания. При наличии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона показаны выключение функции яичников, приём антиэстрогенов. Препаратами II линии гормонотерапии являются ингибиторы ароматазы, III — прогестины. Химиотерапию можно проводить как одним препаратом, так и комбинацией. При литических метастазах в кости применение бисфосфонатов уменьшает число осложнений (болевой синдром, патологические переломы).

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ

Пациенткам следует предоставить полную информацию о заболевании (диагнозе) с указанием на необходимость дополнительных методов его уточнения (маммография, биопсия), если они не могут быть выполнены в данном учреждении.

При диагностике рака молочной железы необходимо выполнить следующие мероприятия:

- Указать на необходимость выработать план лечения с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога.
- Разъяснить наличие различных вариантов хирургического лечения, включая органосохраняющие операции и реконструкцию молочной железы, возможность назначения первым этапом химиотерапии или лучевого лечения.
- Информировать о преимуществах и побочных эффектах, связанных с лечением.
- Декларировать возможность получения «второго мнения» как о заболевании, так и о методах лечения.
- Рекомендовать обращение к психологу или в группу поддержки.
- Пригласить для участия в скрининговой программе родственниц больной.

С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуют максимально ограничить травматические воздействия на конечность со стороны операции (не рекомендуют измерять артериальное давление, проводить забор крови для анализов, делать инъекции), избегать бытового травматизма.

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

Всех больных с подозрением на рак или доказанным раком молочной железы, консультированных хирургом-онкологом (маммологом), необходимо направить в специализированное онкологическое учреждение — онкологический диспансер, институт, центр. Необходимо информационно-просветительная беседа с пациентом о полной неэффективности нетрадиционных методов лечения опухолей, которые приведут к потере времени, дальнейшему развитию опухолевого процесса, что может ухудшить прогноз жизни и специализированного лечения. При установленном диагнозе рака молочной железы до начала лечения необходима консультация хирурга-онколога, химиотерапевта и радиолога для выработки плана лечения.

После направления для консультации или лечения в специализированное онкологическое учреждение необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные нуждаются в проведении длительного лечения, что требует и освидетельствования в МСЭК с учётом наличия функциональных нарушений, и клинико-трудового прогноза. При неблагоприятном прогнозе (распространение процесса) оформление группы инвалидности возможно и до истечения 4 мес нетрудоспособности.

После завершения специального лечения пациентка должна проходить регулярное обследование.

- Ежемесячное самообследование молочной железы.
- Клинический осмотр с интервалом 3 мес в 1-й год, 6 мес на 2-й и 3-й годы, затем 1 раз в год.
- Ежегодная маммография противоположной железы или обеих желёз при органосохраняющей операции.
- Углублённое обследование (КТ, онкомаркёры) не показано без наличия клинических подозрений на рецидив заболевания или наличие метастазов^В [6].

При возникновении рецидива или метастазов больных направляют к онкологу для выработки плана лечения.

Больным 3-й клинической группы не противопоказано санаторно-курортное лечение.

ПРОГНОЗ

Прогноз ухудшается с увеличением стадии заболевания (наличие поражения лимфатических узлов и/или отдалённых метастазов), в

молодом возрасте, при низкодифференцированных опухолях, отсутствии в ткани опухоли рецепторов эстрогена/прогестерона и/или наличия гиперэкспрессии онкогена Her-2/new, прекращения или отказе от лечения.

Литература

1. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении рака молочной железы : дис. ... д-ра мед. наук — М., 1998.
2. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К., Пономарев Р.С. Проблема продолженного роста при лечении отёчных форм рака молочной железы : материалы III Съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. II. — С. 66–67.
3. Пирогов Н.И., 1847.
4. Холдин С.А., Дынарский Л.Ю. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы // Л.; Медицина, 1975. — С. 180.
6. Bast R.C.Jr., Ravdin P., Hayes D.F. et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 1865.
7. Bezwoda W.R., Esser J.D., Dansey R. et al. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. Estrogen receptor level but not progesterone receptor level correlates with response to tamoxifen. // Cancer. — 1991. — Vol. 68. — P. 867.
8. Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 296.
9. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1681.
10. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // Ibid. — 1995. — Vol. 333. — P. 1444.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2000.
12. Eifel P., Axelson J.A., Costa J. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer. Nov. 1–3, 2000 // J. Natl Cancer. Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 979.
13. Eisen A., Dhesy S. A meta-analysis of randomized trials of tamoxifen for the prevention of breast cancer (abstract) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 22. — P. 98.
14. Elwood J.M., Cox B., Richardson A.K. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women // Online J. Curr. Clin. Trials. — 1993. — Vol. 32. — P. 1059.

15. Fisher B., Anderson S., Bryant J. *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1233.
16. Fisher B., Brown A.M., Dimitrov N.V. *et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1483.
17. Foster R.S. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 1996. — Jan; 5 (1): P. 79–107.
18. Gail M.H., Costantino J.P., Bryant J. *et al.* Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer // *J. Natl Cancer. Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 1829.
19. Harris J.R., Halpin-Murphy P., McNeese M. *et al.* Consensus statement on postmastectomy radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 44. — P. 989.
20. Houghton J., Baum M., Rutqvist L. *et al.* The ZIPP trial of adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: an update at five years (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 93.
21. Kerlikowski K., Grady D., Barclay J. *et al.* Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation // *JAMA.* — 1996. — Vol. 276. — P. 39–43.
22. Krag D.N., Julian T. Expert perspectives: update on NSABP B32, a randomized phase III trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection for clinically node-negative breast cancer // *Breast Dis. Year Book Q.* — 2002. — Vol. 13. — P. 113.
23. Lagios M.D., Westdahl P.R., Margolin F.R. *et al.* Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50. — P. 1309.
24. Manni A., Arafah B., Pearson O.H. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy // *Cancer.* — 1980. — Vol. 46. — P. 2838.
25. Marcus J.N., Watson P., Page D.L. *et al.* Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage // *Ibid.* — 1996. — Vol. 77. — P. 697.
26. Ovarian ablation for early breast cancer. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000.
27. Piccart M.J., Di Leo A., Beauduin M. *et al.* Phase iii trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 3103.

28. *Poole C.J., Earl H.M., Dunn J.A. et al.* NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 4.
29. *Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M. et al.* Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1284.
30. *Recht A., Edge S.B., Solin L.J. et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology // *Ibid.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1539.
31. *Robert N.J., Wang M., Cella D. et al.* Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 5.
32. *Robertson J.F., Bates K., Pearson D. et al.* Comparison of two oestrogen receptor assays in the prediction of the clinical course of patients with advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 65. — P. 727.
33. *Robson M., Gilewski T., Haas B. et al.* BRCA-associated breast cancer in young women // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1642.
34. *Rutqvist L.E.* Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: A randomized trial by the Cancer Research Campaign (C.R.C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G.I.V.I.O.) (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 18. — P. 67a.
35. *Smith R.A., Saslow D., Sawyer K.A. et al.* American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003 // *CA. Cancer J. Clin.* — 2003. — Vol. 53, N 3. — P. 141–169.
36. *Smith T.J., Davidson N.E., Schapira D.V. et al.* American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1080.
37. *Solin L.J., Kurtz J., Fourquet A. et al.* Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 754.
38. *The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast.* — 1998.
39. *Thomas D.B., Gao D.L., Ray R.M. et al.* Randomized trial of breast self-examination in shanghai: final results // *J. Natl Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 1445.
40. *Urban J.* Radical excision of the chest wall for mammary cancer. // *Cancer.* — 1951. — Vol. 4, № 6. — P. 1263–1285.

41. *Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1227.
42. *Veronesi U., Salvadori B., Luini A. et al.* Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 211. — P. 250.
43. *Weinstein I.*, 1988.

ОПУХОЛИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

РАК ЖЕЛУДКА (С. 16)

МКБ-10: • C16 Злокачественное новообразование желудка.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак желудка — вторая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований в мире.

Наиболее высокая заболеваемость отмечена в Японии (78 на 100 000 населения), в некоторых странах Центральной Европы, Скандинавии, Южной и Центральной Америки, бывшем СССР, а также в Китае и Корее [7, 81].

В России рак желудка занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, уступая лишь раку лёгкого у мужчин и раку молочной железы у женщин [1].

В 2003 г. в РФ зарегистрировано 45 046 первичных больных раком желудка, умерли 40 582. В целом по стране заболеваемость составила 31,40 на 100 000 населения (грубый показатель) [1].

Рак желудка обычно выявляют в пожилом возрасте. Средний возраст больных составляет 65,5 года, пик заболеваемости приходится на возраст 75–79 лет [1]. Мужчины заболевают примерно в 2 раза чаще женщин [81].

Начиная с середины XX века во всём мире отмечают снижение заболеваемости раком желудка за счёт сокращения числа больных раком дистальных отделов желудка, в то время как удельный вес рака кардии растёт, причем наиболее быстро среди лиц моложе 40 лет [15, 70, 81].

ПРОФИЛАКТИКА

- Исключение влияния факторов внешней среды, диеты и образа жизни.
 - ◇ Снижение потребления солёных, копчёных, вяленых, маринованных продуктов, перегретых жиров^С. Избыточное употребление поваренной соли и нитратов признано одним из ведущих факторов риска развития рака желудка^В [20, 38, 101].

- ◇ Ежедневное потребление свежих овощей и фруктов, приём антиоксидантов (витаминов А, С, Е, селена), пищевых волокон снижает смертность от рака желудка^С [11, 24, 105].
- ◇ Отказ от курения и избыточного употребления алкоголя^С [55, 72].
- Своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний: хронического атрофического гастрита, инфекции *Helicobacter pylori* (НР), пернициозной анемии, полипов желудка, язвенной болезни, пищевода Барретта и гипертрофической гастропатии.
- ◇ Хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией — наиболее частое предраковое заболевание желудка^А [27, 48]. В течение жизни до 10% больных хроническим атрофическим гастритом заболевают раком^С [23]. Понятие «хронический атрофический гастрит» объединяет группу заболеваний, среди которых наибольшее значение имеют инфекция НР и пернициозная анемия [81].
- ◇ Инфекция НР как ведущая причина хронического гастрита в настоящее время признана установленным этиологическим фактором рака желудка и внесена в список канцерогенов I группы^А [8, 50, 57]. Популяционные исследования показали, что у лиц с положительными серологическими тестами на НР риск возникновения рака желудка повышен в 2,8–6 раз^В [80, 21].
- ◇ Эрадикация НР как метод профилактики рака желудка активно изучается. Рандомизированное исследование, проведённое в Китае, не выявило достоверного снижения риска возникновения рака желудка в группе здоровых носителей НР, получавших амоксициллин, клавуланат калия и метронидазол, после 7,5 года наблюдения, однако в группе без предраковых заболеваний желудка отмечено статистически достоверное снижение заболеваемости ($p = 0,02$)^В [113].
- ◇ Пернициозная анемия — следствие хронического аутоиммунного воспаления, мишень которого — водород-калиевая АТФаза париетальных клеток желудка. Это заболевание ассоциировано с 2–3-кратным повышением риска возникновения рака желудка кишечного типа (см. классификацию) [18, 46]. Лечение симптоматическое. Необходимо динамическое наблюдение (см. *Скрининг*).
- ◇ Среди полипов желудка выделяют аденоматозные и гиперпластические. Аденоматозные полипы размером свыше 2 см имеют высокий потенциал злокачественной трансформации и подлежат эндоскопическому удалению^С [69]. Гиперпластические полипы малигнизируются крайне редко [81].

- ◇ Значение язвенной болезни в развитии рака желудка, несмотря на её связь с инфекцией НР, остаётся спорным. Крупное исследование в Швеции показало, что при язве тела желудка риск возникновения рака повышен в 1,8 раза, при язве антрального отдела не отличается от такового в основной популяции, а у лиц с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки снижен (0,6)^с [43]. Тем не менее любая язва желудка требует морфологического контроля, поскольку может быть проявлением первично-язвенной формы рака.
- ◇ Пищевод Барретта — одна из ведущих причин возникновения рака кардии [32]. Возрастание удельного веса рака проксимального отдела желудка в последние годы напрямую связано с увеличением распространённости пищевода Барретта. Причина этого явления до конца не установлена. Лица с пищеводом Барретта должны проходить регулярное эндоскопическое обследование. Изучают профилактическую эффективность различных методов эндоскопического лечения (эндоскопическая резекция, фотодинамическая терапия — ФДТ, лазерная терапия)^с [34].
- ◇ К группе риска по раку желудка относят также лиц, оперированных более 10–15 лет назад по поводу доброкачественных заболеваний желудка. Риск развития рака оперированного желудка повышен в 1,5–3 раза в зависимости от региона и вида выполненного вмешательства^с [106]. Профилактическое значение имеют рациональный выбор способа реконструкции, снижающего возможность рефлюкса жёлчи (пилоросохраняющие процедуры, Y-образная реконструкция по Ру), а также последующее наблюдение и эндоскопический контроль^д.

СКРИНИНГ

Массовый скрининг здоровых лиц путём систематической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) либо рентгенологического обследования желудка оказался неэффективным в большинстве стран, где изучались подобные программы скрининга [49, 86, 90]. Проведение скрининга не оказало влияние на смертность от рака желудка в исследуемой популяции, в то время как экономические затраты оказались высокими^с.

Положительные результаты массового скрининга были получены лишь в Японии, где заболеваемость раком желудка крайне высока^с [45, 49, 67].

В настоящее время признаётся целесообразность скрининга лиц, относящихся к группе риска. В группу риска по раку желудка включены следующие категории.

- Лица с предраковыми заболеваниями желудка.
 - ✧ Хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, ассоциированный с инфекцией НР.
 - ✧ Пернициозная анемия.
 - ✧ Аденоматозные полипы желудка.
 - ✧ Язвенная болезнь желудка.
 - ✧ Гипертрофическая гастропатия (болезнь Менетрие).
 - ✧ Пищевод Барретта.
 - ✧ Лица, оперированные по поводу доброкачественных заболеваний желудка более 10–15 лет назад (см. *Профилактика*) [70, 83].
- Лица с отягощённым наследственным анамнезом по раку желудка, а также относимые к некоторым наследственным синдромам.
 - ✧ Синдром наследственного рака желудка диффузного типа. О наличии синдрома свидетельствуют следующие критерии: 1) два и более документированных случая диффузного рака желудка среди родственников первой/второй степени родства, из которых по меньшей мере один диагностирован в возрасте до 50 лет; 2) три и более документированных случая диффузного рака желудка среди родственников первой/второй степени родства независимо от возраста. Примерно у 50% больных выявляют мутацию гена CDH1, приводящую к инактивации E-кадгерина^c [76, 83, 95].
 - ✧ Наследственный неполипозный колоректальный рак. Один из типов данного заболевания (синдром Линча II) ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка^c [110].
 - ✧ Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки сопровождается формированием гастродуоденальных полипов у 40–100% больных, в том числе и аденоматозных, что требует регулярного выполнения ЭГДС^c [4, 83]. Формирование полипов желудка характерно и для других полипозных синдромов (см. ниже).
 - ✧ Синдром Гарднера.
 - ✧ Синдром Пейтца–Егерса.
 - ✧ Семейный ювенильный полипоз.
 - ✧ Синдром Ли Фраумени – синдром наследственного рака, при котором у 70% больных обнаруживают мутацию гена p53 [76].
- Лица, прибывшие из регионов, эндемичных по раку желудка [12].
 - ✧ В качестве критерия отбора для скрининга в Японии предложено измерять уровень сывороточного пепсиногена (ПГ), а так-

же соотношение ПГ I/ПГ II. К группе риска относят лиц с концентрацией ПГ менее 70 нг/мл и соотношением ПГ I/ПГ II менее 3. Данный тест продемонстрировал высокую чувствительность (84,6%) и специфичность (73,5%)^c [54].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная гистологическая классификация рака желудка

- Папиллярная аденокарцинома.
- Тубулярная аденокарцинома:
 - ◇ высокодифференцированная;
 - ◇ умереннодифференцированная.
- Низкодифференцированная аденокарцинома.
- Муцинозная аденокарцинома.
- Перстневидно-клеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.
- Карциноидная опухоль.
- Недифференцированный рак.
- Другие формы рака.

Гистологическая классификация по Lauren [59]

- Кишечный тип: опухоль имеет строение, схожее с колоректальным раком, и характеризуется отчётливыми железистыми структурами, состоящими из хорошо дифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щёточной каёмкой.
- Диффузный тип: опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидные) и характеризуется диффузным инфильтративным ростом.

Макроскопическая классификация рака желудка по Borrmann [68]

- 1 тип — грибовидный, или полиповидный.
- 2 тип — язвенный с чётко очерченными краями.
- 3 тип — язвенно-инфильтративный.
- 4 тип — диффузно-инфильтративный (linitis plastica).
- 5 тип — неклассифицируемые опухоли.

Некоторые авторы относят ранний рак желудка к типу 0 (классификацию раннего рака см. ниже).

Макроскопические типы раннего рака желудка

Ранним раком желудка считают первичную опухоль категории T1 (инвазия в пределах слизисто-подслизистого слоя) независимо от статуса регионарных лимфатических узлов [17].

- I тип — возвышенный (высота опухоли больше толщины слизистой оболочки).
- II тип — поверхностный:
 - ◇ IIa — приподнятый;
 - ◇ IIb — плоский;
 - ◇ IIc — углублённый;
- III тип — изъязвлённый (язвенный дефект слизистой оболочки).

Международная классификация по системе TNM (МПРС, 6-е издание) [70]

T — первичная опухоль

TX — первичная опухоль не может быть оценена.

T0 — первичная опухоль не определяется.

Tis — карцинома in situ (интраэпителиальная неинвазивная карцинома).

T1 — опухоль инфильтрирует собственную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой.

T2 — опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку или субсерозный слой.

T2a — опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку.

T2b — опухоль инфильтрирует субсерозный слой*.

T3 — опухоль прорастет серозную оболочку без инвазии в соседние структуры**, ***.

T4 — опухоль распространяется на соседние структуры**, ***.

N — регионарные лимфатические узлы

Регионарными считают перигастральные лимфатические узлы, расположенные по большой и малой кривизне желудка, а также лимфатические узлы по ходу левой желудочной, общей печёноч-

* Опухоль может прорасти мышечный слой с распространением в желудочно-ободочную связку, большой или малый сальники без инвазии серозного покрова этих связок. Такие случаи классифицируют как T2. При перфорации серозного покрова желудочных связок и сальника опухоль классифицируют как T3.

** Соседние структуры желудка — селезёнка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка и забрюшинное пространство.

*** Интрамуральное распространение на двенадцатиперстную кишку и пищевод классифицируют по наибольшей глубине инвазии этих органов, включая желудок.

ной, селезёночной артерий и чревного ствола. Для определения pN необходимо исследовать по меньшей мере 15 удалённых лимфатических узлов. Вовлечение других внутриабдоминальных лимфатических узлов, включая гепатодуоденальные, ретропанкреатические, брыжеечные и парааортальные, классифицируют как отдалённые метастазы.

NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 — нет регионарных метастазов*.

N1 — метастазы в 1–6 регионарных лимфатических узлах.

N2 — метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах.

N3 — метастазы более чем в 15 регионарных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы

MX — отдалённые метастазы не могут быть оценены.

M0 — нет отдалённых метастазов.

M1 — отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия 0 — TisN0M0.

Стадия IA — T1N0M0.

Стадия IB:

◇ T1N1M0;

◇ T2aN0M0;

◇ T2bN0M0.

Стадия II:

◇ T1N2M0;

◇ T2aN1M0;

◇ T2bN1M0;

◇ T3N0M0.

Стадия IIIA:

◇ T2aN2M0;

◇ T2bN2M0;

◇ T3N1M0;

◇ T4N0M0.

Стадия IIIB — T3N2M0.

Стадия IV:

◇ T4N1M0;

◇ T4N2M0;

◇ T4N3M0;

◇ T1N3M0;

* Символ pN0 используют, если все исследованные лимфатические узлы без метастазов независимо от общего числа удалённых и исследованных узлов.

- ◇ T2N3M0;
- ◇ T3N3M0;
- ◇ Любые T и N, M1.

При определении объёма лимфаденэктомии используют классификацию регионарных лимфатических узлов Японского общества по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1995) [51]. Выделяют следующие группы лимфатических узлов (приводится сокращённый без подгрупп).

- № 1 – правые паракардиальные лимфатические узлы.
- № 2 – левые паракардиальные лимфатические узлы.
- № 3 – лимфатические узлы вдоль малой кривизны.
- № 4 – лимфатические узлы большой кривизны.
- № 5 – надпривратниковые лимфатические узлы.
- № 6 – подпривратниковые лимфатические узлы.
- № 7 – лимфатические узлы вдоль левой желудочной артерии.
- № 8 – лимфатические узлы вдоль общей печёночной артерии.
- № 9 – лимфатические узлы вокруг чревного ствола.
- № 10 – лимфатические узлы ворот селезёнки.
- № 11 – лимфатические узлы вдоль селезёночной артерии.
- № 12 – лимфатические узлы печёочно-двенадцатиперстной связки.
- № 13 – лимфатические узлы позади головки поджелудочной железы.
- № 14 – лимфатические узлы вдоль верхних брыжеечных сосудов.
- № 15 – лимфатические узлы вдоль средних ободочных сосудов.
- № 16 – парааортальные лимфатические узлы.
- № 17 – лимфатические узлы на передней поверхности головки поджелудочной железы*.
- № 18 – лимфатические узлы по нижнему краю поджелудочной железы*.
- № 19 – поддиафрагмальные лимфатические узлы**.
- № 20 – лимфатические узлы пищевода отверстия диафрагмы**.
- № 110 – нижние параэзофагеальные лимфатические узлы**.
- № 111 – диафрагмальные лимфатические узлы**.
- № 112 – лимфатические узлы заднего средостения**.

Применяют следующие обозначения объёма лимфаденэктомии.

- D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление перигастральных лимфатических узлов.

* Поражение лимфатических узлов № 17 и 18 во всех случаях расценивают как отдалённые метастазы.

** Лимфатические узлы № 19, 20, 110–112 являются регионарными для опухолей, распространяющихся на пищевод.

- D1 (стандартная лимфаденэктомия) — удаление перигастральных лимфатических узлов (№ 1–6).
- D2 (расширенная лимфаденэктомия) — полное удаление лимфатических узлов первого и второго порядка (№ 1–11).
- D3 (расширенная лимфаденэктомия) — полное удаление лимфатических узлов первого, второго и третьего порядка (№ 1–16)*.
- D4 (сверхрасширенная лимфаденэктомия, парааортальная лимфаденэктомия)** — дополнительное удаление парааортальных лимфатических узлов от устья нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты (№ 16b2), а также лимфатических узлов № 17 и 18 [115].

ДИАГНОСТИКА

Первый этап диагностики — сбор жалоб и анамнеза. Клиническая картина рака желудка на ранних стадиях скупа и неспецифична. До 80% больных ранним раком не предъявляют каких-либо жалоб^с. Выраженные симптомы заболевания, как правило, свидетельствуют о местно-распространённом или метастатическом опухолевом процессе.

Больные раком желудка обычно предъявляют следующие жалобы [82, 112].

- Дискомфорт или боль в эпигастральной области (60–90%).
- Анорексия, потеря массы тела (50%).
- Рвота «кофейной гущей», мелена (10–15%).
- Тошнота, рвота (40%).
- Прогрессирующая дисфагия характерна для рака кардии и кардиоэзофагеального перехода.
- Быстрое насыщение может свидетельствовать о диффузной инфильтративной опухоли.
- Общая слабость, утомляемость.
- Чувство переполнения после еды.
- Повторная рвота ранее съеденной пищей свидетельствует о стенозе привратника при поражении антрального отдела.
- Особую настороженность следует проявлять при появлении вышеуказанных симптомов у лиц старше 50 лет, относящихся к группе риска по раку желудка (см. *Скрининг*).

* Принадлежность той или иной группы лимфатических узлов к первому, второму или третьему порядку зависит от локализации первичной опухоли. Например, для рака нижней трети желудка левые паракардиальные лимфатические узлы (№ 2) расценивают как лимфатические узлы третьего порядка.

** Обозначение парааортальной лимфаденэктомии как D4 не является общепринятым.

При осмотре и физикальном обследовании больных обращают внимание на следующие объективные симптомы [82, 112]:

- наличие пальпируемого объёмного образования;
- асцит;
- гепатомегалию;
- бледность кожи вследствие анемии тяжёлой степени;
- желтуху;
- увеличенные лимфатические узлы в левой надключичной области (узел Вирхова);
- увеличенные левые подмышечные лимфатические узлы (ирландский узел);
- увеличенные периумбиликальные лимфатические узлы (узлы сестры Марии Джозеф);
- объёмное образование яичников (опухоль Крукенберга);
- крупный опухолевый узел в тазу, определяемый при ректальном и вагинальном обследовании (выступ Блюмера);
- кахексию.

Вышеперечисленные симптомы, как правило, характерны для запущенного опухолевого процесса.

Обращают внимание на наличие паранеопластических синдромов [82]:

- чёрный акантоз;
- полимиозит, дерматомиозит;
- кольцевидная эритема, пемфигоид;
- деменция, мозжечковая атаксия;
- мигрирующий тромбофлебит (синдром Труссо);
- эктопический синдром Кушинга;
- себорейный кератоз;
- микроангиопатическая гемолитическая анемия.

При подозрении на рак желудка производят ЭГДС с множественной биопсией из опухоли, а также из слизистой оболочки неизменённых отделов желудка (фон). Чувствительность и специфичность ЭГДС при раке желудка превышает 90% в большинстве исследований^c [17].

Точность исследования зависит от количества взятых биоптатов. Если при однократной биопсии чувствительность не превышает 70%, то при взятии 7 образцов достигает 98%^c [41]. В среднем берут от 6 до 10 образцов ткани. Браш-биопсию с цитологическим исследованием используют при угрозе кровотечения.

С целью диагностики раннего рака и тяжёлой дисплазии применяют суправитальное окрашивание слизистой оболочки желудка различными красителями: конго красным/метиленовым синим, инди-

гокармином, раствором Люголя (хромозендоскопия), что позволяет визуализировать изменённые участки слизистой оболочки, не выявляемые при обычном осмотре^В [47].

Следует помнить о возможности ложноотрицательного результата биопсии при поверхностном взятии материала, а также при подслизистом инфильтративном росте опухоли (скирр).

Недостатки метода — инвазивный характер, а также возможность развития осложнений (перфорация, кровотечение). По данным литературы, частота осложнений ЭГДС составляет 1:330–1:2700, наиболее часто возникают сердечно-сосудистые и дыхательные нарушения^С [21].

Второй по значению метод диагностики рака желудка — полипозиционная рентгенография в условиях двойного контрастирования бариевой взвесью и воздухом. Общая чувствительность рентгенологического исследования по выявлению патологических изменений в желудке достигает 90%^С. Достоинства метода — неинвазивный характер, отсутствие риска для больного, высокая информативность при диффузном раке желудка (скирр), при котором результаты множественной биопсии могут быть отрицательными [82]. Недостатки метода — низкая специфичность, невозможность верификации диагноза, низкая чувствительность при раннем раке желудка (14%)^С [60].

Уточняющая диагностика при раке желудка направлена на определение стадии опухолевого процесса и оценку резектабельности. Базовый комплекс уточняющей диагностики, помимо эндоскопического и рентгеноконтрастного исследований, включает следующие методы.

- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза используют в мире как основной метод уточняющей диагностики.
 - ◇ Достоинство — неинвазивный характер, позволяющий с высокой (до 90%) точностью выявлять отдалённые метастазы^В [82];
 - ◇ Недостаток — невозможность судить о злокачественности выявляемых изменений;
 - ◇ Метод малоинформативен при оценке глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов, особенно если последние не увеличены^С [82, 116].
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон — альтернатива КТ.
 - ◇ Трансабдоминальное УЗИ позволяет с высокой достоверностью выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних органов.

- ❖ Достоинства метода — неинвазивный характер, простота и доступность исследования.
- ❖ Подобно КТ, недостатки метода — невозможность однозначно трактовать очаговые изменения в органах и увеличение лимфатических узлов, так как эти изменения могут быть обусловлены доброкачественными процессами.
- ❖ Особенности телосложения, правильность подготовки, технические возможности аппаратуры и опыт врача, выполняющего исследование, значительно влияют на точность получаемых сведений^Д.
- ❖ Пункция под контролем УЗИ с последующим цитологическим либо гистологическим исследованием позволяет верифицировать очаговые изменения.
- Рутинное рентгенологическое исследование грудной клетки в прямой и боковой проекциях позволяет судить о наличии внутригрудного метастазирования (метастазы в лёгкие, лимфатические узлы средостения, плеврит). Однако при подозрении на распространённый опухолевый процесс предпочтительнее выполнения КТ грудной клетки^Д.
- Дополнительные методы уточняющей диагностики.
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ).
 - ❖ Метод обладает большей информативностью в определении глубины инвазии, чем КТ и трансабдоминальное УЗИ [82].
 - ❖ Точность в определении глубины инвазии составляет 77%, состояния регионарных лимфатических узлов — 69%^С [87].
 - ❖ Наибольшее значение ЭУЗИ имеет при раннем раке желудка, так как точное определение глубины инвазии позволяет планировать органосохраняющее лечение (эндоскопическая резекция, ФДТ). При распространённом процессе результаты ЭУЗИ мало влияют на выбор тактики лечения.
- Диагностическая лапароскопия.
 - ❖ Применение лапароскопии позволяет выявить диссеминацию у 20–30% больных, не определяемую при КТ, и таким образом избежать эксплоративной лапаротомии^С [26, 36].
 - ❖ Возможности лапароскопии расширяет применение лапароскопического УЗИ и флюоресцентной диагностики.
 - ❖ В некоторых странах Европы и США предоперационную лапароскопию используют рутинно у всех больных, которым планируют радикальную операцию [98].
 - ❖ При отказе от рутинного использования показания к лапароскопии — подозрение на диссеминацию по брюшине, нерезектабельный процесс, необходимость морфологической верификации перед лучевой или химиотерапией^Д.

- ✧ Противопоказание — наличие urgentных осложнений опухолевого процесса (кровотечение, перфорация, декомпенсированный стеноз), требующих паллиативного вмешательства [98].
- ✧ Недостатки метода — инвазивный характер, риск осложнений (ранение сосудов, кишечника).
- Исследование серологических маркёров.
 - ✧ Серологические маркёры, используемые при раке желудка (СА 72–4, РЭА, СА 19–9), характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью, повышаясь до диагностических значений преимущественно при распространённых стадиях заболеваний^с [56].
 - ✧ В настоящее время вышеуказанные маркёры не могут быть рекомендованы к рутинному использованию, однако у лиц с исходно повышенной их концентрацией мониторинг в динамике позволяет оценить эффективность проведённого лечения и заподозрить рецидив с опережением инструментальных методов диагностики^в [82].

Комплекс предоперационного обследования включает стандартные лабораторные тесты (клинический и биохимический анализ крови, мочи, гемостазиограмма), функциональные тесты, сочетание которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультации специалистов и анестезиолога.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с язвенной болезнью желудка, полипами желудка, лимфомой желудка, саркомой желудка, метастазами в желудок.

- Язвенная болезнь.
 - ✧ Сложность дифференциальной диагностики обусловлена сходной клинической, рентгенологической и макроскопической картиной.
 - ✧ Наиболее часто проявляется болью в эпигастрии и кровотечением.
 - ✧ Для исключения злокачественного характера язвы необходима множественная биопсия по краю дефекта и из дна язвы.
 - ✧ В связи с возможностью диагностической ошибки Американским обществом гастроинтестинальной эндоскопии рекомендованы обязательная повторная ЭГДС и биопсия через 8–12 нед после установления диагноза язвенной болезни [108].

- ◇ Необходимо помнить о возможности заживления злокачественной язвы на фоне противоязвенной терапии.
- Полипы желудка.
 - ◇ Распространённость полиповидных образований желудка в популяции высока, из них лишь аденоматозные полипы обладают высоким потенциалом к злокачественной трансформации (см. *Профилактика, Скрининг*) [69].
 - ◇ Размер полипов варьирует от небольшого выбухания до крупных полиповидных масс, имитирующих рак желудка.
 - ◇ Полипы не проявляются клинически, как правило, являются случайной находкой при ЭГДС или рентгенологическом обследовании.
 - ◇ Рекомендуют эндоскопическое удаление с гистологическим исследованием [83].
- Лимфома желудка.
 - ◇ Заболевание имеет сходную клиническую, рентгенологическую и макроскопическую картину. Часто ассоциирована с инфекцией НР [25].
 - ◇ Симптомы заболевания — общая слабость, утомляемость, боли в эпигастрии, чувство быстрого насыщения, анорексия [25].
 - ◇ Для верификации и типирования требуются глубокая биопсия, иммуногистохимическое исследование. Наиболее часто лимфома желудка представлена В-клеточной лимфомой^с [25].
 - ◇ Прогноз лучше, чем при раке желудка.
- Саркома желудка.
 - ◇ Наиболее часто представлена лейомиосаркомой, занимающей переднюю или заднюю стенку желудка.
 - ◇ Характеризуется медленным ростом, изъязвлением и кровоточивостью. Поражение лимфатических узлов нехарактерно.
 - ◇ Для верификации диагноза необходима биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Цель радикального лечения — достижение 5-летней выживаемости больных.
- Цель паллиативного лечения — увеличение продолжительности и повышение качества жизни больных.

Выбор метода лечения больного раком желудка определяется распространённостью опухолевого процесса и общим состоянием больного. Окончательное решение должно приниматься консилиумом

с участием хирурга-онколога, анестезиолога, радиолога и химиотерапевта.

С точки зрения выбора лечебной тактики рак желудка можно условно разделить на 3 группы.

- Ранний рак желудка (Tis–T1N0M0).
- Резектабельный рак желудка I–III стадии, а также резектабельный рак желудка IV стадии без отдалённых гематогенных метастазов и перитонеальной диссеминации.
- Рак желудка IV стадии (отдалённые метастазы, диссеминация), нерезектабельный местно-распространённый рак желудка, рак на фоне тяжёлой сопутствующей патологии (функционально неоперабельный).

Первые 2 группы подлежат радикальному лечению, последняя – паллиативному.

Лечение раннего рака желудка

Совершенствование методов диагностики, внедрение скрининговых программ привели к повышению частоты выявления раннего рака желудка. В Западной Европе частота раннего рака желудка составляет 10–12%, а в Японии достигает 40% [17, 97].

- Эндоскопическое лечение раннего рака желудка.
 - ◇ Среди ранних раков преобладают опухоли кишечного типа (50–70%), I–IIa,b типа. В то же время ранний рак диффузного типа характеризуется большей глубиной инвазии и обычно соответствует Iis–III типу [28].
 - ◇ Особенность раннего рака желудка – низкая частота лимфогенного метастазирования. Общая частота поражения регионарных лимфатических узлов при опухолях категории T1 составляет 12,4% (10–15%)^c [96, 109]. При распространении опухоли в пределах слизистой оболочки этот показатель не превышает 3,4%, а при инвазии подслизистого слоя достигает 23,5%. При опухолях в пределах слизистой оболочки размером до 2 см, I, IIa, b типа (см. *Классификация раннего рака*) метастазы в лимфатических узлах отсутствуют [109].
 - ◇ Вышеперечисленные особенности открывают возможности эндоскопического лечения раннего рака желудка. Критерии отбора больных для эндоскопической резекции – рак желудка (папиллярная или тубулярная аденокарцинома I–IIa, b типа), размером до 2 см или IIc типа без изъязвления, размером до 1 см^b [44, 71]. В настоящее время показания к эндоскопической резекции расширяют в сторону большей протяжённости опухоли.

- ◇ При планировании эндоскопической резекции слизистой оболочки обязательно выполняют ЭУЗИ для оценки глубины инвазии и состояния лимфатических узлов. При ЭГДС используют суправитальную окраску (см. *Диагностика*) для выявления очагов дисплазии [17].
- ◇ Перед выполнением резекции под основание опухоли вводят физиологический раствор и таким образом приподнимают её над остальной слизистой оболочкой, что уменьшает риск перфорации. Далее опухоль иссекают электрокоагулятором единым блоком до мышечного слоя [103]. В послеоперационном периоде назначают ингибиторы протонного насоса (омепразол) [103].
- ◇ Осложнения эндоскопических резекций возникают у 1,54–24% больных и проявляются болью, кровотечением, перфорацией^С [3, 89]. Большинство осложнений устраняют эндоскопически [89].
- ◇ Удалённый фрагмент исследуют, при обнаружении инвазии в подслизистый слой планируют оперативное лечение.
- ◇ Общая 5-летняя выживаемость после эндоскопических резекций слизистой оболочки составляет 86%, что соответствует таковой при более агрессивных методах хирургического лечения^В [103]. Частота местных рецидивов составляет 4,5%, однако повторные резекции позволяют довести излеченность до 90–100%^В [44].
- ◇ Альтернативный метод — ФДТ и лазерная деструкция, однако опыт их применения пока недостаточен. Общий недостаток указанных методов — невозможность полного гистологического исследования удалённой опухоли, что не позволяет достоверно судить об истинной глубине инвазии.
- ◇ Основные причины неудач эндоскопического лечения — наличие синхронных очагов рака или дисплазии тяжёлой степени в окружающей слизистой оболочке, а также недооценка глубины инвазии и состояния регионарных лимфатических узлов [17].
- Хирургическое лечение раннего рака желудка.
 - ◇ Если опухоль не попадает под критерии эндоскопического лечения, основным методом лечения становится хирургическое вмешательство.
 - ◇ Стандартный объём операции аналогичен таковому опухолей большей распространённости (см. ниже) и включает субтотальную резекцию желудка или гастрэктомии с расширенной лимфаденэктомией (D2) [37].
 - ◇ Результаты хирургического лечения раннего рака желудка благоприятные: 5-летняя выживаемость превышает 90%, 10-летняя — 77–90%^В [35, 77]. Частота рецидивов не превышает 5%, послеоперационная летальность — 1,6%^С [85].

- ◇ В настоящее время развиваются способы органосохраняющего и функционально щадящего лечения при раннем раке желудка. Расширяются показания к клиновидным, пилоросохраняющим и лапароскопическим резекциям при небольших по размеру опухолях желудка^С [53, 78].
- ◇ Другое направление в лечении раннего рака — исследование «сторожевых» лимфатических узлов с целью аргументированного сокращения объёма лимфаденэктомии^С [22].

Лечение резектабельного рака желудка

Основной метод лечения резектабельного рака желудка хирургический.

На этапе дооперационного обследования проводят предоперационную подготовку, цель которой — максимальное снижение риска предстоящего вмешательства.

- Коррекция водно-электролитного баланса, гипопротеинемии, анемии.
 - Лечение сопутствующей патологии (сердечно-сосудистой, респираторной, сахарного диабета, хронических инфекций и т.п.).
 - Профилактика тромботических осложнений (антикоагулянтная терапия).
 - Психологическая подготовка больного к предстоящему оперативному вмешательству.
- Варианты оперативного доступа [51]
- Лапароскопический.
 - Лапаротомия (верхняя срединная).
 - Торакотомия слева (комбинированный доступ слева, включающий косую лапаротомию, продолжающую торакотомию в VI—VII межреберье слева).
 - Раздельная лапаротомия и торакотомия (комбинированный доступ справа, включающий срединную лапаротомию и торакотомию в V межреберье справа).
 - Прочие.
- Варианты операции [51]
- Клиновидная резекция*.
 - Парциальная резекция*.
 - Пилоросохраняющая резекция.
 - Проксимальная субтотальная резекция желудка — ПСРЖ (проксимальная гастрэктомия).
 - Гастрэктомия — ГЭ (тотальная гастрэктомия).

* Применяют только при раннем раке желудка (см. выше).

- Дистальная субтотальная резекция желудка — ДСРЖ (дистальная гастрэктомия).
- Прочие резекции.
- Наложение обходного анастомоза*.
- Эксплоративная лапаротомия*.
- Гастростомия/энтеростомия*.
- Прочие паллиативные вмешательства*.

Общие принципы хирургического лечения резектабельного рака желудка I—III стадии.

- Выполняют субтотальную резекцию желудка (2/3—4/5) или тотальную гастрэктомию, отступая не менее 3 см от края резекции при раке кишечного типа и не менее 6,5 см при раке диффузного типа^С [9]. Выбор объема вмешательства на желудке определяется локализацией опухоли, а также гистологическим строением и макроскопическим типом (см. ниже).
- Удаление желудка производят единым блоком с большим и малым сальником, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон (см. *Лимфаденэктомия*). Желудочные сосуды пересекают у основания.
- При прорастании рака желудка в соседние органы (селезёнка, поперечная и ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка и забрюшинное пространство) без признаков отдалённого метастазирования выполняют их удаление или резекцию единым блоком [93].
- Следует по возможности избегать удаления селезёнки, поскольку принципиальная спленэктомия как компонент расширенной лимфаденэктомии не улучшает 5-летнюю выживаемость и достоверно повышает частоту инфекционных и гнойных осложнений^В [30].
- Показание к спленэктомии — прямое прорастание, метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезёнки, а также интраоперационная травма. В Японии изучают роль спленэктомии при раке проксимального отдела желудка, однако рандомизированное исследование по этому поводу ещё не завершено [91].

Выбор объема оперативного вмешательства

- ДСРЖ выполняют при раке антрального отдела желудка. Не удаляемые при этой операции лимфатические узлы (№ 2 и № 11, см. *Классификация*) крайне редко поражаются при раке антраль-

* Симптоматические операции, не относящиеся к лечению резектабельного рака желудка.

ного отдела, и в подобных случаях их расценивают как отдалённые метастазы. Рандомизированные исследования не выявили различий в выживаемости больных, перенёсших тотальную гастрэктомию, по сравнению с ДСРЖ при раке антрального отдела^А [16, 40].

- ДСРЖ производят и при небольших опухолях, вовлекающих среднюю треть желудка, если верхний край опухоли расположен дистальнее условной линии, соединяющей точку, расположенную на 5 см ниже кардии по малой кривизне, и промежуток между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями по большой кривизне [94].
- После ДСРЖ возможны различные варианты реконструкции. Наиболее надёжный способ, дающий наименьшую частоту осложнений и летальности, — гастроеюностомия (Бильрот II)^В [93].
- ПСРЖ с резекцией пищевода выполняют при раке кардии и кардиоэзофагеального перехода [84]. При раке верхней трети желудка производят как гастрэктомию, так и проксимальную субтотальную резекцию [84]. После гастрэктомии реже развивается рефлюкс-эзофагит (после ПСРЖ — 30%), а также осуществляется более полное удаление лимфатических узлов вдоль малой кривизны^С [19].
- Во всех остальных случаях производят ГЭ. Оптимальный вариант реконструкции после ГЭ — Y-образная реконструкция по Ру^В [93].
- Поскольку эндоскопическое и рентгенологическое определение границ опухоли с диффузно-инфильтративным типом роста затруднено, решение о субтотальной резекции необходимо принимать с большой осторожностью и только на основании результатов эндосонографии [62]. В большинстве клиник при резектабельных карциномах типа linitis plastica выполняют только гастрэктомию^С [19].
- Обязательный элемент операций по поводу рака желудка — срочное гистологическое исследование краёв резекции. Срочное интраоперационное цитологическое исследование позволяет верифицировать метастазы в печени, лимфатических узлах, а также выявить опухолевые клетки в смывах с брюшины, что определяет окончательный выбор объёма операции^В.
- При распространении опухоли желудка на пищевод выполняют его резекцию единым блоком из различных доступов (см. ниже). В зависимости от проксимальной границы опухоли объём вмешательства на пищеводе может варьировать от небольшого дистального сегмента до экстирпации пищевода с различными вариантами пластики [84].

Выбор оперативного доступа

- При раке желудка без вовлечения розетки кардии и пищевода операцию выполняют из лапаротомного доступа.
- При опухолях, вовлекающих розетку кардии, а также поражающих дистальный отдел пищевода до диафрагмы, используют тораколапаротомный доступ слева либо широкую диафрагмотомию из лапаротомного доступа [84, 93].
- Комбинированный доступ предпочтительнее, так как обеспечивает широкое операционное поле, облегчает резекцию пищеводного отверстия и ножек диафрагмы, медиастинальную лимфаденэктомию, а также надёжное наложение пищевода анастомоза^с [74].
- При распространении опухоли на пищевод выше диафрагмы показан комбинированный доступ с раздельной лапаротомией и торакотомией справа^с [74, 84].

Расширенная лимфаденэктомия

- При раке желудка поражение регионарных лимфатических узлов — один из ведущих прогностических факторов.
- Общая частота лимфогенных метастазов при раке желудка составляет 47,7% и зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфатических узлов не превышает 10–15% (см. *Лечение раннего рака желудка*), а при опухолях T4 достигает 90%^в [93].
- Наиболее часто при раке желудка поражаются лимфатические узлы первого и второго порядка (№ 1–11, см. *Классификация*) — 15,7 и 20,3% соответственно.
- Принципиальное удаление лимфатических узлов первого–второго порядка (расширенная лимфаденэктомия D2) — стандартный объём вмешательства на лимфатической системе при раке желудка в большинстве ведущих клиник, так как позволяет более точно установить стадию опухолевого процесса и улучшить 5-летнюю выживаемость у некоторых категорий больных^с [70, 93].
- В большом количестве исследований о расширенной лимфаденэктомии при раке желудка нет однозначного мнения.
 - ◇ Два рандомизированных исследования, проведённых в Европе (1996/1999), не выявили улучшения 5-летней выживаемости в группе расширенной лимфаденэктомии по сравнению со стандартной при достоверном увеличении частоты послеоперационных осложнений и летальности более чем в 2 раза^в [13, 31]. В группе с опухолями T3 был получен выигрыш в выживаемости на 32%, однако разница статистически недостоверна. Высокие частота осложнений и летальность в этих исследованиях объясняют несовершенством техники операции на этапе её освоения, что повлияло на выживаемость^в.

- ◇ Анализ результатов двух нерандомизированных сравнительных исследований (1993) свидетельствует о незначительном улучшении 5-летней выживаемости в группе D2 (на 8%) при более низкой частоте осложнений и летальности в группе D2. Анализ в группах выявил значительный выигрыш среди больных со II–IIIА стадией^с [68].
 - ◇ Анализ результатов 11 когортных исследований, в которых приводятся результаты лимфаденэктомии D1 (2) и D2 (9), указывает на лучшие показатели выживаемости после операции D2 (57,3% против 32–37%)^с [68].
- Показания к расширенной лимфаденэктомии большего объёма (D3, D4) окончательно не определены. Некоторые исследователи рекомендуют выполнять лимфодиссекцию D3 при опухолях T3 и T4, при которых частота поражения лимфатических узлов третьего порядка составляет 6,9 и 21,7% соответственно^с [93]. Вынужденное удаление лимфатических узлов третьего–четвёртого порядка производят при обнаружении в них метастазов в отсутствие перитонеальной диссеминации и метастазов в печень (резектабельный рак желудка IV стадии)^р. Требуется дальнейшие исследования.
- Послеоперационные осложнения
- Наиболее частые хирургические осложнения после операций по поводу рака желудка – несостоятельность анастомозов, панкреатит с формированием свищей, внутрибрюшной абсцесс, кишечная непроходимость, кровотечение, раневая инфекция, перитонит, медиастинит, эмпиема плевры^с [92, 93].
- Среди нехирургических осложнений отмечают пневмонию, сердечную недостаточность, печёночную недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда, тромбоэмболию лёгочной артерии, мочевую инфекцию, аллергические реакции^с [92, 93].
- Общая частота осложнений и летальность в значительной степени зависят от хирургического опыта и объёма операции. Частота осложнений и летальность после ГЭ и ПСРЖ выше, чем после ДСРЖ^с [92, 93]. В среднем в специализированных клиниках частота послеоперационных осложнений не превышает 30%, а послеоперационная летальность – 5%.
- Послеоперационное ведение^р
- Дренирование брюшной полости в течение 4–5 дней после операции при отсутствии осложнений.
- Активизация больных со 2-х суток после операции, стимуляция кишечника – с 3-х.
- Зондовое питание (при установке зонда дистальнее анастомоза) проводят с 1-х суток после операции. Начало питания через рот

с 4-х суток после ДСРЖ и не ранее 5-х суток после ГЭ и ПСРЖ с предварительным рентгенологическим контролем.

- Антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия в течение 5–6 дней при отсутствии осложнений.
- Антикоагулянтная терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов в течение 7–14 дней под контролем коагулограммы.

Адьювантная терапия резектабельного рака желудка

- Адьювантная химиотерапия.
 - ◇ Систематический обзор 43 исследований, в которых изучалась роль адьювантной химиотерапии после радикального вмешательства по поводу резектабельного рака желудка, не выявил убедительного преимущества этого метода лечения по сравнению с только хирургическим^В [2, 70, 107]. Полученные результаты не позволяют рекомендовать адьювантную химиотерапию к рутинному использованию у данной категории больных.
 - ◇ В некоторых исследованиях отмечена тенденция к улучшению выживаемости у отдельных групп больных^С [79]. Кроме того, не все современные режимы химиотерапии исследовались в качестве адьювантного лечения^Д.
- Адьювантная лучевая терапия.
 - ◇ Проспективное рандомизированное исследование не выявило влияния адьювантной лучевой терапии на 5-летнюю выживаемость больных резектабельным раком желудка, несмотря на достоверное снижение частоты местных рецидивов (32% против 54%)^В [5, 70].
 - ◇ Использование интраоперационной лучевой терапии в дозе 28 Гр также не повлияло на результаты лечения больных резектабельным раком желудка^С [58].
- Адьювантная химиолучевая терапия.
 - ◇ В рандомизированном исследовании INT-0166, проведенном в США, изучалось применение послеоперационной лучевой терапии (45 Гр) в сочетании с химиотерапией (5-фторурацил и лейковорин) у больных раком желудка IB–IV (M0) стадии [61].
 - ◇ Анализ отдаленных результатов продемонстрировал достоверное увеличение общей (50% против 41%) и безрецидивной (48% против 31%) 3-летней выживаемости^В в группе комплексного лечения [61].
 - ◇ Полученные результаты позволили рекомендовать адьювантную химиолучевую терапию в качестве стандартного метода терапии в США [70].

- ◇ Анализ клинических наблюдений в вышеуказанном исследовании показывает, что объём хирургического лечения был неадекватным у большинства больных. Так, расширенная лимфаденэктомия D2 была выполнена лишь у 10% больных, стандартная лимфаденэктомия D1 — у 36%, а у 54% больных объём лимфодиссекции характеризовался как D0 [29]. На этом фоне частота местных рецидивов в группе только хирургического лечения достигала 64%, что не соответствует результатам лечения в большинстве специализированных клиник мира.
- Прочие виды адъювантной терапии.
 - ◇ В настоящее время изучаются возможности неоадъювантной химиотерапии и химиолучевой терапии [29]. Исследуется возможность повышения резектабельности после неоадъювантного лечения^С [100].
 - ◇ Применение ранней послеоперационной внутрибрюшной химиотерапии митомицином С позволяет улучшить 5-летнюю выживаемость у больных раком желудка III стадии^С [114].

ЛЕЧЕНИЕ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Цель лечения больных генерализованным и нерезектабельным раком желудка — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных.

- Паллиативная химиотерапия.
 - ◇ Существующие в настоящее время химиопрепараты малоэффективны при раке желудка. Эффективность монотерапии такими препаратами, как 5-фторурацил, фторафур, доксорубицин, эпирубицин, митомицин С, кармустин, не превышает 15–20%, полная регрессия опухоли практически не достигается, а длительность частичных ремиссий не превышает 4–5 мес.
 - ◇ Определённые успехи в лечении диссеминированного рака желудка в последние годы связаны с использованием комбинированной химиотерапии. Обычно используют следующие схемы [70]:
 - FAM — 5-фторурацил, доксорубицин, митомицин С.
 - FAP — 5-фторурацил, доксорубицин, цисплатин.
 - ECF — эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил.
 - ELF — этопозид, 5-фторурацил, лейковорин.
 - PELF — цисплатин, эпирубицин, лейковорин, 5-фторурацил.
 - FAMTX — 5-фторурацил, доксорубицин, метотрексат.
 - FUP — 5-фторурацил, цисплатин.

- ◇ Частота объективного ответа при использовании вышеперечисленных режимов терапии составляет от 10 до 46%, медиана выживаемости — 5–10,5 мес (приведены данные III фазы клинических испытаний) [104].
- ◇ Выявлена чувствительность рака желудка к новым цитостатикам (результаты клинических испытаний).
Иринотекан: частота объективного ответа в монотерапии 14–23%, в комбинации с цисплатином 18–52%^с.
Паклитаксел: в режиме монотерапии эффективен у 4–23% больных раком желудка, однако комбинация с 5-фторурацилом и цисплатином повышает эффективность до 51%, медиана выживаемости 14 мес^с.
Доцетаксел: при самостоятельном применении эффективен в 17–24% наблюдений. В комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом объективный эффект отмечен у 52% больных^с.
Капецитабин: эффективен у 28% больных распространённым раком желудка^с.
Оксалиплатин: в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином эффективен у 41% больных раком желудка.
- ◇ Паллиативная химиотерапия при раке желудка продлевает жизнь по сравнению с лучшей симптоматической терапией (соответственно 12 и 3 мес)^в [88].
- Паллиативная лучевая терапия в дозе 40 Гр при нерезектабельном раке желудка позволяет уменьшить болевой синдром, остановить кровотечение, уменьшить дисфагию [64, 70].
- Паллиативное хирургическое лечение генерализованного рака желудка.
 - ◇ Показано при осложнённом течении опухолевого процесса (кровотечение, стеноз, перфорация).
 - ◇ Паллиативная резекция желудка или гастрэктомия позволяет устранить тяжёлые осложнения опухолевого процесса, улучшить общее состояние больного за счёт уменьшения болевого синдрома, устранения тошноты, рвоты, уменьшения опухолевой интоксикации [64, 70].
 - ◇ Удаление первичной опухоли, являясь по сути циторедуктивным вмешательством, создаёт условия для последующей лекарственной терапии^д.
 - ◇ Не влияя на прогноз заболевания, паллиативные резекции удлиняют продолжительность жизни и обеспечивают более длительное облегчение симптомов заболевания по сравнению с симптоматическими операциями (шунтирование)^с [33, 64, 66].

- ✧ Противопоказания: тяжёлое общее состояние, массивный асцит, кахексия^В.
- ✧ При невозможности выполнения паллиативной резекции или гастрэктомии (нерезектабельный процесс) производят симптоматические операции: наложение обходного анастомоза (при стенозе выходного отдела), гастро- и энтеростомию (при дисфагии), перевязку желудочных сосудов (при кровотечении) [64].
- Паллиативное эндоскопическое лечение.
 - ✧ Эндоскопическая реканализация с использованием лазера позволяет облегчить дисфагию у 75–93% больных [39, 73].
 - ✧ Стентирование опухоли — альтернатива хирургическому шунтированию [99, 111].
 - ✧ Остановка кровотечения с помощью аргонплазменной или лазерной коагуляции [10].
- Циторедуктивная хирургия.
 - ✧ Выполнение перитонэктомии в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией у больных раком желудка с перитонеальной диссеминацией позволяет увеличить продолжительность жизни до 18 мес у ограниченного контингента больных^С [102].
 - ✧ При единичных изолированных метастазах рака желудка в печень резекция последней позволяет достичь 5-летней выживаемости у 18–34% больных^С [6, 75].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные, радикально оперированные по поводу рака желудка, должны находиться под тщательным динамическим наблюдением.

Задачи динамического наблюдения

- Своевременное выявление рецидивов заболевания.
- Коррекция пострезекционных расстройств.
- Оценка отдалённых результатов лечения.

План наблюдения

- В первый год контрольные обследования рекомендуют проводить каждые 3 мес, далее — 1 раз в 6 мес либо при появлении жалоб. После 5 лет с момента операции обследования проводят ежегодно или при появлении жалоб. У больных с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращён.
- Обследование включает опрос, физикальное обследование, ЭГДС, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (либо КТ), рентгенографию грудной клетки в 2 проекциях,

стандартные лабораторные тесты (анализы крови, мочи, биохимический анализ крови).

- При исходно повышенной концентрации онкомаркёров проводят их мониторинг в динамике. С этой целью исследуют маркёр через 3–4 нед после радикальной операции и далее 1 раз в 3 мес. При увеличении концентрации онкомаркёра без признаков клинического прогрессирования исследование повторяют через 1 мес.

ПРОГНОЗ

Прогноз при раке желудка определяется стадией заболевания и характером проведённого лечения.

- В отсутствие лечения ни один больной не доживает до 5-летнего рубежа. Медиана выживаемости составляет 6 мес [65].
- После радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость в зависимости от окончательной стадии заболевания составляет^С [52]:
 - ◇ IA — 95%;
 - ◇ IB — 85%;
 - ◇ II — 54%;
 - ◇ IIIA — 37%;
 - ◇ IIIB — 11%;
 - ◇ IV — 7%.

Факторы неблагоприятного прогноза

- Наличие опухоли по краю резекции^В [63].
- Диффузно-инфильтративная форма роста (linitis plastica)^В [42].
- Анеуплоидия^С.
- Инвазия сосудов^С.
- Проксимальная локализация опухоли^С [84].
- Молодой возраст^С.
- Значительная потеря массы тела до начала лечения^С.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М. : МНИОИ им. П.А.Герцена, 2004. — 256 с.
2. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer // Cancer Treat. Rev. — 1994. — Vol. 20. — P. 217–240.
3. Ahmad N.A., Kochman M.L., Long W.B. et al. Efficacy, safety and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 55, N 3. — P. 360–366.

4. Alexander J.R., Andreas J.M., Buchi K. *et al.* High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 167.
5. Allum W.H., Hallissey M.T., Ward L.C., Hockey M.S. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group // Br. J. Cancer. — 1989. — Vol. 60. — P. 739.
6. Ambiru S., Miyazaki M., Ito H. *et al.* Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases // Am. J. Surg. — 2001. — Vol. 181. — P. 279–283.
7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2004. — Atlanta : American Cancer Society, 2004.
8. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 1359.
9. Arei K., Kitamura M., Miyashita K. Studies on proximal margin in gastric cancer from the standpoint of discrepancy between macroscopic and histological measurement of invasion // Jpn J. Gastroenterol. Surg. — 1993. — Vol. 26. — P. 784–789.
10. Barr H., Krasner N. Interstitial laser photocoagulation for treating bleeding gastric cancer // BMJ. — 1989. — Vol. 299. — P. 659.
11. Blot W.J., Li J.Y., Taylor P.R. *et al.* Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population // J. Natl Cancer. Inst. — 1993. — Vol. 85, N 18. — P. 1483–1492.
12. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 117, N 2. — P. 133–143.
13. Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M. *et al.* Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 908–914.
14. Borrmann R. Geschulste des Magens. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie (Herausgegeben von Henke, F.U., und Lubach, O.). IV/erster Teil, 864–871, Verlag von Julius Springer, 1926.
15. Bowles M.J., Benjamin I.S. ABC of the upper gastrointestinal tract: cancer of the stomach and pancreas // BMJ. — 2001. — Vol. 323. — P. 1413–1416.
16. Bozzetti F., Marubini E., Bonfanti G. *et al.* Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230. — P. 170–178.
17. Bralow S Philip. Early gastric cancer // Up To Date. — Nov., 2002.
18. Brinton L., Gridley G., Hrubec Z. *et al.* Cancer risk following pernicious anaemia // Br. J. Cancer. — 1989. — Vol. 59. — P. 810.

19. *Buhl K., Schlag P., Herfarth C.* Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1990. — Vol. 16. — P. 404.
20. *Buiatti E., Palli D., Decarli A. et al.* A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients // *Int. J. Cancer.* — 1990. — Vol. 45, N 5. — P. 896–901.
21. *Bytzer P.* Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 26. — P. 1193.
22. *Carlini M., Carboni F., Petric M. et al.* Sentinel Node in Gastric Cancer Surgery. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 185–191.
23. *Cheli R., Santi L., Ciancamerla G. et al.* A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis // *Am. J. Dig. Dis.* — 1973. — Vol. 18. — P. 1061.
24. *Chemoprevention* of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 1881–1888.
25. *Christie J.* Treatment of Gastric Lymphoma // *P. S. Med. Rev.* — 1993. — Vol. 1. — N 1.
26. *Conlon K.C., Karpeh M.S.* Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of gastric cancer // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 347.
27. *Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al.* Gastric precancerous process in a high risk population: Cross sectional studies // *Cancer. Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 4731.
28. *Craanen M.E., Dekker W., Ferwerda J. et al.* Early gastric cancer: A clinicopathologic study // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 13. — P. 274.
29. *Craig E.* Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer // *Up To Date.* — Aug., 2003.
30. *Csendes A., Burdiles P., Rojas J. et al.* A prospective randomised study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma // *Surgery.* — 2002. — Vol. 131. — P. 401–407.
31. *Cuschieri A., Weedon S., Fielding J. et al.* Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79. — P. 1522–1530.
32. *Drewitz D.J., Sampliner R.E., Garewal H.S.* The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 212.
33. *Ekbom G.A., Gleysteen J.* Gastric malignancy: resection for palliation // *Surgery.* — 1980. — Vol. 88. — P. 476.
34. *Ell C., May A., Gossner L. et al.* Endoscopic mucosectomy of early adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 114. — P. 589.

35. Everett S.M., Axon A.T. Early gastric cancer in Europe // *Gut*. — 1997. — Vol. 41. — P. 142.
36. Feussner H., Omte K., Fink U. *et al.* Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma // *Endoscopy*. — 1999. — Vol. 31 — P. 342.
37. Folli S., Dente M., Dell'Amore D. *et al.* Early gastric cancer: Prognostic factors in 223 patients // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 952.
38. Forman D. Gastric cancer, diet, and nitrate exposure [editorial] // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. — 1987. — Vol. 294. — P. 528.
39. Freitas D., Gouveia H., Sofia C. *et al.* Endoscopic Nd-YAG laser therapy as palliative treatment for esophageal and cardial cancer // *Hepatogastroenterology*. — 1995. — Vol. 42. — P. 633.
40. Gouzi J.L., Huguier M., Fagniez P.L. *et al.* Total versus subtotal gastrectomy for denocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study // *Ann. Surg.* — 1989. — Vol. 209. — P. 162–166.
41. Graham D., Schwartz J., Cain G. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 82. — P. 228.
42. Hamy A., Letessier E., Bizouarn P. *et al.* Study of survival and prognostic factors in patients undergoing resection for gastric linitis plastica: a review of 86 cases // *Int. Surg.* — 1999. — Vol. 84. — P. 337.
43. Hansson L.E., Nyrun O., Hsing A.W. *et al.* The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 242.
44. Hiki Y., Shimao H., Mieno H. *et al.* Modified treatment of early gastric cancer: Evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. // *World. J. Surg.* — 1995. — Vol. 19. — P. 517.
45. Hisamuchi S., Fukao P., Sugawara N. *et al.* Evaluation of mass screening programme for stomach cancer in Japan // *Cancer Screening* / eds A.B. Miller *et al.* — Cambridge : Cambridge University Press, 1991. — P. 357–372.
46. Hsing A.W., Hansson L.E., McLaughlin J.K. *et al.* Pernicious anemia and subsequent cancer: A population-based cohort study // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71. — P. 745.
47. Iishi H., Tatsuta M., Okuda S. Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red-methylene blue test // *Endoscopy*. — 1988. — Vol. 20. — P. 78.
48. Imai T., Kubo T., Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma // *J. Natl Cancer Inst.* — 1971. — Vol. 47. — P. 179.
49. Inaba S., Hirayama H., Nagata C., *et al.* Evaluation of a screening program on reduction of gastric cancer mortality in Japan: preliminary results from a cohort study // *Prev. Med.* — 1999. — Vol. 29, N 2. — P. 102–106.
50. Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and

Helicobacter pylori. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks. Vol. 61. International Agency for Research on Cancer. — Lyon, 1994. — P. 177.

51. *Japanese Research Society for Gastric Cancer: Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. — 1st English ed. — Tokyo : Kanehara , 1995.

52. *Karpeh M.S., Leon L., Klimstra D., Brennan M.F.* Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients // *Ann. Surg.* — 2000. — Vol. 232. — P. 362.

53. *Kinoshita T.* Chronological Trends in the Treatment of Early Gastric Cancer in Japan. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 195–197.

54. *Kitahara F., Kobayashi K., Sato T. et al.* Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations // *Gut*. — 1999. — Vol. 44, N 5. — P. 693–697.

55. *Kneller R.W., You W.C., Chang Y.S. et al.* Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions // *J. Natl Cancer Inst.* — 1992. — Vol. 84. — P. 1261.

56. *Kodama I., Koufugi K., Kawabata F. et al.* The clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA // *Int. Surg.* — 1995. — Vol. 80. — P. 45.

57. *Konturek P.C., Konturek S.J., Kania J., Hahn E.G.* Carcinogenesis and H. Pylori infection. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 47–54.

58. *Kramling H.J., Wilkowski R., Duhmke E. et al.* Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma // *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* — 1996. — Vol. 113. — P. 211.

59. *Lauren P.A., Nevalainen J.T.* Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71. — P. 2926.

60. *Longo W.E., Zucker K.A., Zdon M.J., Modlin I.M.* Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit // *Am. Surg.* — 1989. — Vol. 55. — P. 100.

61. *Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 725.

62. *Maruta S., Tsikamoto Y., Niwa Y. et al.* Endoscopic ultrasonography for assessing horizontal extent of invasive gastric cancer // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 9. — P. 555–559.

63. *Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T.* Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality // *World J. Surg.* — 1987. — Vol. 11. — P. 418–425.

64. *Matthew Kulke, Diane M.F. Savarese.* Management of advanced gastric cancer // *Sept.*, 2003.

65. McCulloch P. Should general surgeons treat gastric carcinoma? An audit of practice and results // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 417–420.
66. Meijer S., De Bakker O., Hoitsma H. Palliative resection in gastric cancer // *J. Surg. Oncol.* — 1983. — Vol. 23. — P. 77.
67. Murakami R., Tsukuma H., Ubukata T. *et al.* Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan // *Cancer.* — 1990. — Vol. 65, N 5. — P. 1255–1260.
68. Nakajima T., Yamaguchi T. Evidenced-based and Data-based Medicine in Practice Guidelines for Gastric Cancer Treatment. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 95, 124.
69. Nakamura T., Nakano G. Histopathological classification and malignant changes in gastric polyps // *J. Clin. Pathol.* — 1985. — Vol. 38. — P. 754.
70. National Cancer Institute (NCI). Gastric cancer treatment (2004).
71. Noda M., Kodama T., Atsumi M. *et al.* Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. // *Endoscopy.* — 1997. — V. 29. — P. 3615.
72. Nomura A., Grove J.S., Stemmerman G.N. *et al.* A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes and alcohol consumption // *Cancer Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 627.
73. Norberto L., Ranzato R., Marino S. *et al.* Endoscopic palliation of esophageal and cardiac cancer: neodymium-yttrium aluminum garnet laser therapy // *Dis. Esophagus.* — 1999. — Vol. 12. — P. 294.
74. Okamura T., Korenga D., Baba H. *et al.* Thoracoabdominal approach for cure of patients with adenocarcinoma in the upper third of the stomach // *Am. Surg.* — 1989. — Vol. 55. — P. 248–251.
75. Okano K., Maeba T., Ischimura K. *et al.* Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 235. — P. 86–91.
76. Oliveira C., Suriano G., Hunstman D. *et al.* Genetic Screening for Familial Gastric Cancer: Clinical Implications. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 37–44.
77. Orita I., Matsusaka T., Wakasugi K. Clinicopathologic evaluation of recurrence in early gastric cancer // *Jpn J. Surg.* — 1992. — Vol. 22. — P. 193.
78. Otani Y., Furukawa T., Yoshida M. *et al.* Laparoscopic Surgery for Early Cancer and Stromal Tumor of the Stomach. Ten Year Experience. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 175–176.
79. Panzini I., Gianni L., Fattori P.P. *et al.* Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses // *Tumori.* — 2002. — Vol. 88. — P. 21.
80. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P. *et al.* Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 1127.
81. Paul C. Schroy. Gastric cancer: Pathology, pathogenesis, and risk factors // *Up To Date.* — June, 2003.

82. *Paul C. Schroy*. Clinical features and diagnosis of gastric cancer // *Ibid.* — March, 2001.
83. *Paul C. Schroy*. Screening for gastric cancer // *Ibid.* — June, 2001.
84. *Paul F. Mansfield*. Surgery in the treatment of invasive gastric cancer // *Ibid.* — June, 2003.
85. *Percivale P., Bertoglio S., Muggianu M.* Long-term postoperative results in 54 cases of early gastric cancer: The choice of surgical procedure // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1989. — Vol. 15. — P. 436.
86. *Pisani P., Oliver W.E., Parkin D.M. et al.* Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 69, N 6. — P. 1102–1105.
87. *Pollack B.J., Chak A., Sivak M.V.Jr.* Endoscopic ultrasonography // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 336.
88. *Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P., Kouri M.* Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer // *Br. J. Cancer.* — 1995. — Vol. 71. — P. 587.
89. *Rembacken B.J., Gotoda T., Fujii T. et al.* Endoscopic mucosal resection // *Endoscopy.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 709–718.
90. *Riecken B., Pfeiffer R., Ma J.L. et al.* No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk // *Prev. Med.* — 2002. — Vol. 34, N 1. — P. 22–28.
91. *Sano T., Yamanoto S., Sasako M.* Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric cancer // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 32. — P. 363–364.
92. *Sasako M. Gastric Cancer.* Complications and its Management after Cancer Surgery of the Digestive Tract / ed. K. Hojo. — Tokyo : Kanehara, 1990 — P. 39–53.
93. *Sasako M.* Surgery for Gastric Cancer // *Recent Adv. Surg.* — 2000. — Vol. 23. — P. 11–21.
94. *Sasako M., Kinoshita T., Maruyama K. et al.* Quality control of surgical technique in multicenter, prospective, randomized, controlled study on the surgical treatment of gastric cancer trial // *Jpn J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 41–48.
95. *Scarpa A., Moore P.S., Roviello F.* Genetics of Gastric Cancer: Clinical Implications. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 31–35.
96. *Seto Y., Nagawa H., Muto T.* Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21. — P. 186.
97. *Shimizu S., Tada M., Kawai K.* Early gastric cancer: Its surveillance and natural course // *Endoscopy.* — 1995. — Vol. 27. — P. 27.
98. *Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT).* Patient Care Guidelines. Surgical Treatment of Gastric Cancer (2004).

99. *Soetikno R.M., Lichtenstein D.R., Vandervoort J. et al.* Palliation of malignant gastric outlet obstruction using an endoscopically placed Wallstent // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 47. — P. 267.
100. *Songun I., Keizer H.J., Hermans J. et al.* Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG) // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 558.
101. Stomach. In: *World Cancer Research Fund., American Institute for Cancer Research.: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.* — Washington : The Institute, 1997. — P. 148–175.
102. *Sugarbaker P.H.* Rationale for clinical pathway for the management of selected patients with carcinomatosis from primary gastric cancer. *Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress.* — 2003. — P. 253–263.
103. *Takekoshi T., Baba Y., Ota H. et al.* Endoscopic resection of early gastric carcinoma: Results of a retrospective analysis of 308 cases // *Endoscopy.* — 1994. — Vol. 26. — P. 352.
104. *Terashima M., Goton M.* Recent Progress in Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer. *Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress.* — 2003. — P. 285–291.
105. *Terry P., Lagergren J., Ye W. et al.* Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 387.
106. *Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W. et al.* Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions // *Cancer. Res.* — 1990. — Vol. 50. — P. 6486.
107. *The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (University of York), Database no.: DARE-940336 // *The Cochrane Library.* — Oxford : Update Software, 1999. — Issue 4.
108. *The role of endoscopy in the management of the patient with peptic ulcer disease. Guidelines for Clinical Application* // *Gastrointest. Endosc.* — 1988. — Vol. 34. — P. 21S.
109. *Torii A., Sakai M., Inoue K. et al.* A clinicopathological analysis of early gastric cancer: Retrospective study with special reference to lymph node metastasis // *Cancer Detect. Prev.* — 1994. — Vol. 18. — P. 437.
110. *Vasen H.F., Wijnen J.T., Khan M. et al.* Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1020.
111. *Venu R.P., Pastika B.J., Kini M. et al.* Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: a modified technique // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 553.
112. *Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J. et al.* Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 218. — P. 583.

113. *Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. et al.* Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 291, N 2. — P. 187–194.
114. *Yu W., Whang I., Suh I. et al.* Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 228. — P. 347.
115. *Zhan W., He Y., Zhangoing Z. et al.* Effectiveness of Para-aortic Lymph Node Dissection for Advanced Gastric Cancer. Proceedings of 5th International Gastric Cancer Congress. — 2003. — P. 59–69.
116. *Ziegler K., Sanft C., Zimmer T. et al.* Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 604–610.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Толстая кишка — участок желудочно-кишечного тракта от терминального отдела подвздошной кишки до анального канала. Границей между сигмовидной и прямой кишками условно считают зону перехода лент сигмовидной кишки в круговые продольные прямокишечные мышцы. Гаустры и жировые подвески на этом уровне исчезают. Эта зона обычно располагается на расстоянии 12–15 см от зубчатой линии (на уровне мыса крестца). Длина прямой кишки примерно 12 см. Её нижняя граница располагается в зоне лонно-прямокишечного мышечного кольца. Опухоли анального канала обычно рассматривают отдельно, их не относят к колоректальному раку (КРР). Саркома, лимфома, карциноиды толстой кишки и опухоли червеобразного отростка в это понятие не включены.

МКБ-10

- **C18** Злокачественное новообразование ободочной кишки.
- **C18.0** Слепой кишки.
- **C18.1** Червеобразного отростка (аппендикса).
- **C18.2** Восходящей ободочной кишки.
- **C18.3** Печёночного изгиба.
- **C18.4** Поперечной ободочной кишки.
- **C18.5** Селезёночного изгиба.
- **C18.6** Нисходящей ободочной кишки.
- **C18.7** Сигмовидной кишки.
- **C18.8** Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
- **C18.9** Ободочной кишки неуточнённой локализации.
- **C19** Злокачественное новообразование ректосигмоидального соединения.
- **C20** Злокачественное новообразование прямой кишки.
- **C21** Злокачественное новообразование заднего прохода (ануса) и анального канала.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КРР занимает 4-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости. Более чем $\frac{2}{3}$ новых случаев выявляют в экономически развитых странах, где КРР занимает 2-е место^А [47].

Из 800 тыс. больных КРР, которых регистрируют ежегодно, 440 тыс. умирают. На протяжении жизни 1 из 18 родившихся в Северной Америке жителей заболевает этой формой рака.

В 2000 г. в России выявили более 47 тыс. новых случаев, что на 10,4 тыс. (23%) превысило число заболевших в 1990 г. Доля КРР в общей структуре онкозаболеваемости достигла 9,6% у мужчин и 11,4% у женщин.

Заболеваемость раком ободочной и прямой кишок выше в экономически развитых странах по сравнению с развивающимися. Максимальные показатели в Австралии, Северной Америке, Западной и Северной Европе, относительно высокие в Южной и Восточной Европе, умеренные в Южной Америке. Низка заболеваемость в Африке и Азии, за исключением Японии, в которой она равна европейской^А [48].

Географические особенности заболеваемости раком прямой кишки соответствуют закономерностям распространения рака ободочной кишки, только при более низких уровнях показателей заболеваемости. В странах с высокими уровнями заболеваемости соотношение случаев рака ободочной кишки к прямой составляет 2:1. В регионах с низкими показателями это соотношение равно 1:1. В России рак ободочной кишки выявляют в 1,2 раза чаще, чем прямой; противоположная тенденция характерна для Индии.

За период с 1990 по 2000 г. в России прирост заболеваемости был выше при раке ободочной кишки (18,7% у мужчин и 18,9% у женщин). Заболеваемость раком прямой кишки выросла у мужчин с 10,5 до 12,2 на 100 000 населения, у женщин с 7,6 до 8,1 на 100 000 населения, а прирост составил 16,2 и 6,6% соответственно.

Показатели заболеваемости по отдельным административно-экономическим регионам России (края, области) также сильно различаются. В 2000 г. максимальные показатели заболеваемости (мировой стандарт) раком ободочной кишки зарегистрированы в Санкт-Петербурге (22,5 и 17,7 на 100 000 у мужчин и женщин соответственно), Москве (18,9 и 15,4) и Магаданской области (21,5 и 20,5); раком прямой кишки у мужчин — в Карелии, Новгородской области и Санкт-Петербурге (17,3–18,0), у женщин — в Чукотском автономном округе, Сахалинской и Пермской областях, Республике Алтай (11,7–24,4).

Средний возраст заболевших КРР в странах СНГ был минимальным в Туркмении, Киргизии и Азербайджане (59–62 года) и максимальным в России и Армении (65–68 лет). Около 85% случаев КРР приходилось на возраст старше 55 лет. Данная форма рака крайне редко встречается у лиц до 30 лет, заболеваемость резко возрастает с увеличением возраста, достигая максимума в 70 лет и старше.

В 2000 г. в России от КРР умерли 34,8 тыс. человек. В структуре смертности от злокачественных новообразований ободочная кишка занимает 3-е место у лиц обоего пола, составляя у мужчин 4,6%, у женщин 8,2%. Динамика смертности от КРР за 1990–2000 гг. в России относительно стабильна (8–9 на 100 000 населения, 6 и 7 у мужчин и женщин соответственно)^А [1].

Факторы риска колоректального рака

Все мужчины и женщины с другими факторами риска всегда имеют риск КРР в возрасте 50 лет и старше, причём он в равной степени касается мужчин и женщин. Риск КРР удваивается с каждым прожитым десятилетием. Следующие факторы увеличивают риск КРР: наличие в семье одного или двух родственников первой степени родства, больных КРР; семейного аденоматозного полипоза или наследственного неполипозного КРР; персонального анамнеза воспалительных заболеваний кишечника, аденоматозных полипов или КРР^А [61].

Риск возникновения рака толстой кишки (РТК) у лиц, не имеющих предрасполагающих факторов, составляет 1–3%; если у родственников первой степени родства был РТК, риск повышается до 5%, среди больных язвенным колитом риск развития РТК равен 15–30%, среди пациентов с болезнью Крона – 15%, с неполипозным наследственным КРР – 15–20%, наследственным семейным полипозом – 30–100%. Данные группы риска необходимо подвергать обязательным профилактическим осмотрам, что в ряде случаев способствует раннему выявлению РТК^А [36].

Поскольку РТК часто возникает метакронно, больных, леченных хирургически по поводу РТК, также необходимо рассматривать как группу риска возникновения второй опухоли в кишечнике. У 50% таких больных могут возникнуть новые полипы, и в 5% случаев они малигнизируются^В [58].

Диета. Росту заболеваемости колоректальными карциномами в развитых странах способствуют увеличение в пищевом рационе содержания мяса, особенно говядины и свинины; уменьшение клетчатки и животного жира ускоряет рост кишечных бактерий, выра-

батывающих канцерогены. Этот процесс способны стимулировать соли жёлчных кислот. Природные витамины А, С и Е инактивируют канцерогены, а турнепс и цветная капуста индуцируют экспрессию бензпиренгидроксилазы, способной инактивировать поглощённые канцерогены. Отмечено резкое снижение заболеваемости среди вегетарианцев. Высока частота КРР среди работников асбестных производств, лесопилок^В [25, 35].

Генетические факторы. Возможность наследственной передачи доказывает наличие семейных полипозных синдромов и возрастание (в 3–5 раз) риска развития колоректальных новообразований среди родственников первой степени родства, больных раком или полипами^В [19].

Прочие факторы риска: язвенный колит, особенно панколит и заболевание давностью более 10 лет (риск 10%); болезнь Крона, аденома толстой кишки в анамнезе; синдром полипоза — диффузный семейный полипоз, одиночные и множественные полипы, ворсинчатые опухоли; рак женских половых органов или молочной железы в анамнезе; синдромы семейного рака; иммунодефицитные состояния^В [8, 9].

Есть указания, что курение отрицательно воздействует на склонность к малигнизации хронических процессов слизистой оболочки толстой кишки^С [26].

Скрининг колоректального рака

У лиц с клиническими проявлениями необходимо провести диагностическое обследование. Следует оценить персональные и семейные факторы. Положительный результат скрининга требует проведения срочной колоноскопии и последующего наблюдения.

Всем мужчинам и женщинам, начиная с 50 лет, необходимо предложить провести скрининг для выявления аденоматозных полипов и рака с помощью одного из следующих методов:

- ежегодного исследования кала на скрытую кровь;
- гибкой сигмоскопии 1 раз в 5 лет;
- колоноскопии каждые 10 лет;
- ирригоскопии с двойным контрастированием плюс сигмоскопии каждые 5–10 лет.

Лицам, имеющим одного или двух родственников первой степени родства с КРР или аденоматозными полипами в возрасте до 60 лет, следует предложить скрининг, начиная с 40 лет, с помощью одного из указанных выше методов. Наличие у родственников семейного аденоматозного полипоза или наследственного неполипозного КРР — показание для проведения генетической консультации, возможно-

го генетического тестирования и более интенсивного наблюдения в молодом возрасте^В [37, 56, 68].

Лицам с повышенным риском полипоза и КРР показана полная колоноскопия с биопсией подозрительных участков слизистой оболочки, удалением полипов и их гистологическим исследованием в соответствии с критериями ВОЗ^С. Повторные колоноскопические исследования необходимо проводить не реже чем через 3 года^А.

Несмотря на положительные результаты некоторых зарубежных исследований, поголовный скрининг всего населения с использованием определения скрытой крови в кале могут быть рекомендованы пока только в качестве научных программ на национальном уровне.

Скрининг в группах повышенного риска представляется оправданным. Около 10% населения имеют генетическую предрасположенность к КРР, а 1% страдают наследственным КРР (аутосомно-доминантный тип наследования): 1) заболевание должно быть подтверждено у 3 родственников, один из которых является кровным; 2) заболевание должно быть зарегистрировано в двух последовательных поколениях; 3) опухоль должна проявиться в возрасте моложе 50 лет; 4) первичная множественность опухоли может проявляться как в пределах кишки, так и в других органах. Необходимо стремиться к выявлению соответствующих генетических дефектов. В группах повышенного риска колоноскопия показана каждые 3 года до возраста 75 лет^С.

Гемоккульт-тест — эффективный способ выявления опухолей толстой кишки при профилактических осмотрах населения. Поскольку РТК развивается преимущественно из полипов, которые также можно выявлять с помощью гемоккульт-теста, этот метод можно рассматривать как способ не только раннего выявления рака, но и профилактики. Выявление и лечение полипов толстой кишки — важное профилактическое мероприятие по снижению рака прямой и ободочной кишок [15].

Наиболее известный маркёр РТК — карциноэмбриональный антиген (СЕА). Диагностическое и прогностическое значение карциноэмбрионального антигена обсуждается с середины 80-х годов XX века. Это отнюдь не обязательный маркёр — у 40% больных РТК тест на СЕА отрицательный. Этот маркёр нельзя назвать и специфическим, поскольку его выявляют и при других злокачественных опухолях (раке молочной железы, поджелудочной железы, лёгкого, яичников и даже саркомах), а также в эмбриональной ткани и при незлокачественных заболеваниях (гепатотоксичность, гидронефроз, желчнокаменная болезнь).

Высокие показатели СЕА после операции — признак нерадикальности, возможного рецидива, короткой выживаемости. После радикальных хирургических операций систематическое определение СЕА позволяет выявить в 47% случаев рецидивы, в том числе и бессимптомные^В [7, 12, 27, 43].

Информативным считают уровень СЕА в плазме более 10 нг/мл.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация TNM, 6-е издание.

T — первичная опухоль

TX — первичный очаг невозможно выявить.

T0 — отсутствие признаков первичной опухоли.

Tis — неинвазивный (карцинома in situ, внутриэпителиальный) рак (без прорастания собственной пластинки слизистой оболочки). Сюда относят и элементы опухоли в пределах кишечных желёз при отсутствии поражения мышечного слоя слизистой оболочки и подслизистого слоя.

T1 — опухоль инфильтрирует подслизистый слой.

T2 — прорастание собственной мышечной оболочки.

T3 — опухоль прорастает субсерозный слой или перитонизированные отделы стенки с выходом в прилежащую ткань (околоректальную клетчатку).

T4 — опухоль распространяется за пределы серозной оболочки или прорастает соседний орган. Сюда относят и случаи прорастания другого сегмента толстой кишки, например распространение рака сигмовидной кишки на слепую. Если при микроскопическом исследовании подпаянной петли ободочной кишки в спайках элементов рака не выявлено, опухоль следует отнести к pT3. Если опухоль развивается в полипе в пределах собственной пластинки слизистой оболочки, её следует относить к pTis. Но если она прорастает собственную оболочку слизистой оболочки и выходит в подслизистый слой или переходит на слизистую оболочку ножки полипа, её относят к pT1. При распространении опухоли на серозную оболочку или прорастании соседних органов её расценивают как T4.

N — регионарные лимфатические узлы

NX — состояние регионарных зон оценить невозможно.

N0 — регионарных метастазов нет.

N1 — поражение 1–3 узлов.

N2 — метастазы в 4 и более лимфатических узлах.

Примечание. Необходимо указывать число исследованных регионарных лимфатических узлов. Дескриптор N0 следует использовать при от-

сутствии поражения в любом из исследованных лимфатических узлов независимо от их количества. Региональные лимфатические узлы: 1) вдоль крупных сосудов, кровоснабжающих ободочную и прямую кишку; 2) вдоль сосудистых аркад маргинальной артерии; 3) прилежащие к стенке кишки вдоль брыжейки. Во время операции необходимо удалять не менее 7–14 лимфатических узлов. Однако после курса лучевой терапии удаётся обнаружить только единичные узлы. Тем не менее их следует тщательно исследовать для подтверждения pN0. Отдалённые метастазы ободочной кишки чаще поражают печень, метастазы прямой кишки — печень и лёгкие.

M — отдалённые метастазы

MX — отдалённые метастазы не могут быть подтверждены.

M0 — отдалённых метастазов нет.

M1 — имеются отдалённые метастазы.

Метастазы в зоне наружных подвздошных сосудов расцениваются как M1.

Морфологический тип опухоли

Аденокарцинома (термины «дисплазия высокой степени» и «тяжёлая дисплазия» следует считать синонимами неинвазивного рака — карцинома *in situ*, pTis), медуллярный рак, слизистый рак (коллоидного типа, если более 50% опухоли составляют слизистые элементы), аденосквамозный, перстневидно-клеточный (> 50% перстневидных клеток), плоскоклеточный (эпидермоидный), аденосквамозный, мелкоклеточный, недифференцированный.

G — степень гистологической злокачественности

GX — степень зрелости опухоли оценить невозможно.

G1 — высокодифференцированная.

G2 — умереннодифференцированная.

G3 — низкодифференцированная.

G4 — недифференцированная.

R — остаточная опухоль

RX — нет возможности обнаружить (подтвердить) остаточную опухоль.

R0 — остаточная опухоль не обнаружена.

R1 — выявлены микроскопические остатки опухоли.

R2 — остаточная опухоль определяется макроскопически.

Дополнительные дескрипторы. В особых случаях используют дополнительные дескрипторы *m*, *y*, *r*, *a* в виде суффиксов или префиксов. Хотя они не влияют на группировку по стадиям, тем не менее указывают на необходимость отдельного учета и анализа этой группы наблюдений. Суффикс *m* в скобках указывает на первичную множественность опухоли: pT(m)NM. Переоценка позволяет уточнить эффект проведенного лечения. Префикс *r* говорит о ре-

цидиве после полной ремиссии: гTNM. Префикс а подтверждает, что стадия заболевания установлена после аутопсии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления РТК достаточно многообразны, что в первую очередь определяется локализацией и степенью распространения опухолевого процесса. При локализации опухоли в правых отделах ободочной кишки доминирующая причина направления пациентов к врачу — железодефицитная анемия, более редкая — проявления частичной кишечной обструкции [18]. Напротив, большинство пациентов ректальным раком и раком сигмовидной кишки предъявляют жалобы на примесь крови в кале и изменение частоты дефекаций или появление ложных позывов на стул [16]. Кровотечение из прямой кишки у пациентов КРР развивается без анальных симптомов в более чем 60% случаях [16, 18].

В зависимости от степени выраженности симптомов КРР все пациенты могут быть разделены на группы по факторам риска.

Группа высокого риска

Сюда необходимо включать больных с новыми или постоянными клиническими проявлениями, которые будут подвергнуты интенсивному обследованию (табл. 1). В эту группу должно входить 70–80% больных КРР диагностированным амбулаторно [29].

Таблица 1

Опухоли органов брюшной полости

Симптомы КРР	Возраст
Кровотечение из прямой кишки в сочетании с увеличением числа актов дефекации и/или ложных позывов на стул в течении 6 нед	Все возрасты
Постоянные кровотечения из прямой кишки при отсутствии других симптомов	Старше 60 лет
Постоянное увеличение числа актов дефекации и/или ложных позывов на дефекацию на протяжении не менее 6 нед	Старше 60 лет
Пациенты с легкопальпируемой опухолью в правой подвздошной области	Все возрасты
Пациенты с легкопальпируемой внутрипросветной ректальной опухолью	Все возрасты
Пациенты с необъяснимой анемией: Hb < 11 г% у мужчин Hb < 10 г% у женщин	Все возрасты После менопаузы

Группа низкого риска

Сюда следует включать пациентов, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки, а также пациентов, длительно получающих терапию, не приводящую к улучшению, либо больных, у которых вновь наступило обострение ранее леченного заболевания. Всех их необходимо подвергнуть диагностическому обследованию.

Критерии включения больных в группу низкого риска КРР.

- Кровотечения из прямой кишки с анальными проявлениями.
- Кровотечения из прямой кишки с визуально определяемой патологией (ректальная трещина, ректальный пролапс).
- Изменения ритма дефекации в сторону урежения или затруднение акта дефекации в течение менее 6 нед.
- Боль в животе, не связанная с факторами высокого риска [29].

Алгоритм обследования

Алгоритм обследования при КРР включает следующие мероприятия.

- Пальцевое исследование per rectum, позволяющее диагностировать около 70% всех форм КРР и определить степень их местного распространения.
- Ректороманоскопия: позволяет осмотреть до 30 см дистального отдела толстой кишки с биопсией подозрительных патологических образований с последующим морфологическим исследованием.
- Ирригоскопия: использование бариевой клизмы с двойным контрастированием (с воздухом) позволяет исследовать рельеф слизистой оболочки толстой кишки, выявить практически все формы КРР и подавляющее число полипов размером более 1 см.
- Фиброколоноскопия: гибким фиброскопом с волоконной оптикой можно осмотреть все отделы толстой кишки (от ануса до баугиниевой заслонки), выявив не только опухолевое поражение, но и небольшие полипы, произвести биопсию всех подозрительных участков^В [4].
- Фиброколоноскопия — метод более точный по сравнению с ирригоскопией при диагностике первично-множественных поражений толстой кишки^А [69].
- Всем больным раком прямой и ободочной кишок необходимо до операции определить стадию заболевания для установления распространённости опухолевого процесса и наличия отдалённых метастазов (печень, лёгкие). Необходимо выполнить трансректальное УЗИ для выявления КРР в стадии T1, когда возможно трансректальное местное удаление опухоли.

- КТ или МРТ следует выполнить для оценки вовлечённость смежных органов в опухолевый процесс^c [45].
- В диагностике КРР достаточно широко используют онкомаркёры. Наиболее популярен раковоэмбриональный Аг (РЭА). Маркер неспецифичен, его концентрация повышается при раке молочной и поджелудочной желёз, лёгкого, яичников (аденокарцинома). Концентрация РЭА не всегда коррелирует с распространённостью процесса и дифференцировкой опухоли, хотя чаще повышается при распространённом раке, особенно при метастазах в печени. Пороговый уровень РЭА в сыворотке крови составляет 10 мг/мл. Снижение уровня РЭА после операции и повышение через 2–3 мес после радикального лечения может указывать на рецидив заболевания. Информативность определения других онкомаркёров (Ca19–9, Sialosyl-Tn и др.) в клинических условиях находится в стадии изучения [5, 12, 51].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику при КРР следует проводить со следующими заболеваниями.

- Воспалительные заболевания толстой кишки — неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.
- Дивертикулярная болезнь.
- Другие колоректальные опухоли: полипы, аденомы, карциноидные опухоли, лимфомы, мезенхимальные опухоли, метастатические опухоли других первичных локализаций.
- Геморрой.
- Опухоли малого таза: опухоли предстательной железы, яичников, миома матки.
- Синдром раздражённой толстой кишки [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Главным методом лечения КРР остаётся хирургический. Его принципы не изменились за много лет и заключаются в удалении опухоли с проксимальным и дистальным запасом неизменённой кишки для элиминации подслизистого лимфатического распространения клеток; удалении регионарных брыжеечных лимфатических узлов; визуальном интраоперационном стадировании болезни; стремлении минимизировать постхирургические функциональные нарушения.

По современным данным, резектабельность рака ободочной кишки составляет 70–80%, послеоперационная летальность — до 5%.

Общая 5-летняя выживаемость варьирует от 50 до 70% в разных центрах.

Результаты операции при раке ободочной кишки в первую очередь зависят от вовлечённости в опухолевый процесс лимфатических узлов и стадийности по Dukes.

При негативных лимфатических узлах и в стадии Dukes A 5-летняя выживаемость отмечается в 90% при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, но при прорастании опухоли в мышцу (Dukes B) — в 80%, при Dukes C — в 60%.

Если во время операции были удалены поражённые раковой опухолью лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость зависит от степени инвазии опухолью стенки кишки — 74% (Dukes A), 48% (Dukes B), 30% (Dukes C) [13].

Результаты хирургического лечения рака прямой кишки также зависят от вовлечённости лимфатических узлов и стадии по Dukes. Считают, что живут 5 лет 50% больных. Локальные рецидивы возникают у 10% (обычно в первые 2 года).

Особое место занимает хирургическое лечение больных с диссеминированными опухолями, в том числе с метастазами в печень. После удаления одиночных метастазов в печень 5-летняя выживаемость составляет 25%. Перспективной технологией считают коагуляционную гипертермию метастазов (Radiofrequency, RF). Чрескожно или интраоперационно в центр метастаза вводят электрод, связанный с радиочастотным генератором. Таким методом обычно лечат метастазы, не превышающие в диаметре 1,5 см^с [52, 57].

В практику хирургии РТК вошли эндоскопические операции, сокращающие срок пребывания пациентов в больнице, уменьшающие частоту некоторых осложнений. Вместе с тем метод ограниченно позволяет ориентироваться в брюшной полости (исключена возможность пальпации). Операции длительны даже в руках опытных хирургов, нередки случаи неадекватного удаления лимфатических узлов^р [49].

С 90-х годов XX века в анатомии прямой кишки появляется такое понятие, как «мезоректум», в которое входит совокупность тканей, располагающихся между стенкой прямой кишки и её висцеральной фасцией, а в хирургии рака прямой кишки — «мезоректумэктомия». Таким образом, были чётко определены границы удаления клетчатки полости малого таза при стандартных вмешательствах. Использование только данного приёма позволило снизить частоту развития местных рецидивов до 10% [2].

На сегодняшний день считают доказанным, что ведущую роль в развитии местных рецидивов рака прямой кишки и определении

исхода лечения играет экстрамуральная инвазия в латеральном и дистальном направлении. Такой подход позволил на современном этапе перейти от слепого количественного поиска оптимального расстояния дистальной линии резекции от нижнего полюса опухоли к качественной оценке «чистоты» проведённой операции, а именно микроскопически подтверждённого отсутствия признаков злокачественного роста на уровне пересечения кишечной стенки. Изучение результатов резекции прямой кишки на расстоянии 1 см и менее от дистального края опухоли в сочетании с тотальной мезоректумэктомией показывает, что появление тазовых рецидивов не зависит от величины дистального клиренса и для большинства злокачественных опухолей прямой кишки вполне приемлем лишь макроскопически чистый край резекции. Такой подход позволил значительно сократить размер дистального клиренса, и с начала 80-х годов XX века принято отступать от опухоли в дистальном направлении на расстояние 2 см.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Подготовка к хирургическому лечению

- Хирургическое лечение КРР должны проводить хирурги, прошедшие специальную подготовку^С [10].
- Все пациенты, которым предстоит операция по поводу КРР должны дать согласие на её проведение на основании полной информации о своём заболевании, в том числе о преимуществах хирургического лечения и возможных осложнениях и других альтернативных методах лечения. Согласие должно быть получено лечащим врачом или оперирующим хирургом [71].
- Перед операцией рекомендована механическая подготовка кишечника^С [11].
- Следует применять подкожное введение гепарина и/или бинтование нижних конечностей при отсутствии осложнений^А [14, 50].
- Всем пациентам, которым предстоит операция по поводу КРР, в предоперационном периоде необходимо проводить профилактическую антибактериальную терапию^А [46].

Тактика хирургического лечения

- При любом хирургическом вмешательстве по поводу первичного КРР необходимо иметь гистологическое доказательство радикально выполненной операции либо наличия остаточной (резидуаль-

- ной) опухоли. Стандартом считают достижение радикальности операции в 60% случаев, что не в малой степени зависит от стадии онкологического процесса у конкретного больного^В [33, 60].
- Любой рак, дистальная граница которого расположена в 15 см от анального канала или ниже, определённая при помощи жёсткого ректоскопа, должен быть отнесён к раку прямой кишки^С [60].
 - Тотальную мезоректумэктомию следует выполнить в обязательном порядке при локализации опухоли в нижне- и среднеампулярном отделе прямой кишки как часть предшествующей низкой передней резекции прямой кишки или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При опухолях верхнеампулярного отдела прямой кишки резекцию мезоректума необходимо выполнить на расстоянии не менее 5 см от дистального края макроскопически определяемой опухоли. Особенно важно при этом сохранить тазовые пучки вегетативных нервных волокон и сплетений. В течение операции необходимо избегать перфорации опухоли^В [29].
 - Анастомоз, наложенный отдельными серозно-подслизистыми швами, имеет самую низкую степень несостоятельности, а аппаратный анастомоз облегчает выполнение ультранизких передних резекций прямой кишки. После выполнения резекции, сопровождающейся тотальной мезоректумэктомией, целесообразно наложение временной разгрузочной колостомы. После выполнения резекции прямой кишки необходимо рассмотреть вопрос о формировании искусственного резервуара^В [28, 64–67].
 - Количество больных раком прямой кишки, которым может быть выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, не должно превышать 40%. В случае, если возможно достижение дистального клиренса в 1 см при низком КРР, необходимо выполнить низкую переднюю резекцию прямой кишки^В.
 - Локальное удаление опухоли прямой кишки должно быть ограничено уровнем инвазии pT1 при наличии высоко- и умеренно-дифференцированной аденокарциномы. При этом диаметр опухоли не должен превышать 3 см. Обнаружение при плановом морфологическом исследовании более высокого уровня инвазии — показание для выполнения большего объёма радикального хирургического вмешательства^В [59].
 - Лапароскопия КРР должна выполняться опытными хирургами, прошедшими специальную подготовку^В [41].

Адьювантная терапия колоректального рака

К прогностическим факторам КРР относятся возраст, наличие симптомов и опухолевых осложнений, инвазия нервов и сосудов,

степень дифференцировки опухоли, высокое содержание лактат-дегидрогеназы, плоидность ДНК.

Несмотря на хорошо изученную симптоматику КРР и наличие разработанных принципов диагностики, частота выявления I–II стадии рака ободочной кишки составляет 19%, прямой кишки – 30%, IV стадия определяется у трети больных.

Особенно неудовлетворительные результаты хирургического лечения получены у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадия C по Dukes). Однако уже при I–II стадии рака ободочной кишки I. Vogel и соавт. обнаружили циркулирующие в крови опухолевые клетки у 40%, а микрометастазы в костный мозг – у 39% больных^c [62].

Цель адъювантной терапии после радикальной операции – уничтожение отдаленных микрометастазов, что приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. Вопрос о её назначении следует решать с учётом исходной стадии заболевания. Считают, что больные со стадиями B2 и C могут иметь наибольший выигрыш от проведения адъювантной химиотерапии^b [3].

Адъювантная химиотерапия КРР – область наиболее активных клинических исследований в онкологии на сегодняшний день [30]. В начале 90-х годов XX века были опубликованы результаты адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином у больных операбельным раком ободочной кишки III стадии, которые показали уменьшение риска рецидивов на 41% в течение 3 лет и более и увеличение выживаемости на 33%, что стало обоснованием адъювантной химиотерапии^b [40].

Лучевая терапия – метод, который чаще используют при раке прямой кишки, нежели при раке ободочной кишки. При раке прямой кишки метод применяют как дооперационный для уменьшения стадийности и улучшения местного контроля. Послеоперационное облучение призвано уменьшить частоту местных рецидивов, которые возникают у 25–50% оперированных больных, если первичная опухоль квалифицировалась как T3 или T4.

Идея послеоперационного облучения возникла в связи с довольно высокой частотой локальных рецидивов (до 30%) при T3N0 и 50% при T3N1^a [6].

С расширением возможностей химиотерапии усложняется проблема выбора оптимального для данного больного терапевтического режима. Следует помнить, что химиотерапия при метастатическом КРР имеет паллиативный характер. Возможность излечения реальна лишь у сравнительно небольшого числа больных с единичными метастазами в печени или лёгком, поэтому разработка тера-

пелвической тактики для больного с метастатическим КРР начинается с решения вопроса о распространённости опухолевого процесса и о возможности операции. Этот вопрос не снимается и в дальнейшем — в процессе химиотерапии у исходно неоперабельных больных с изолированным поражением печени в случае ответа на лекарственную терапию может вновь рассматриваться возможность оперативного лечения. Однако для большинства больных с метастатическим КРР единственная реальная возможность лечения — химиотерапия, доказавшая преимущество перед симптоматической терапией. Результаты лечения во многом определяются началом проведения химиотерапии. Раннее начало до появления симптомов болезни позволяет добиться удлинения медианы выживаемости^В [34].

- Больным раком ободочной кишки III стадии (Dukes C) показано проведение адъювантной химиотерапии^А [40, 42].
- В настоящее время для лечения рака ободочной кишки III стадии рекомендуют адъювантную химиотерапию в течение 6 мес с использованием 5-фторурацила и лейковорина (5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно и лейковорин 20 мг/м² в/в струйно в 1–5-й день каждые 4 нед)^В [17, 44].
- Больным раком ободочной кишки II стадии (Dukes B) и с неблагоприятными прогностическими факторами (выход за пределы стенки кишки, низкая степень дифференцировки опухоли, молодой возраст) необходимо индивидуально рассказать о высоком риске заболевания и преимуществах адъювантной химиотерапии^А [31].
- Проведение адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной и прямой кишок I стадии (Dukes A) не показано.
- Пациентам раком прямой кишки III стадии (Dukes C) может быть предложено проведение адъювантной химиотерапии или сочетание её с послеоперационной лучевой терапией^В [32, 70].
- Пациентам с подвижной опухолью прямой кишки может быть рекомендовано проведение предоперационной лучевой терапии [32].
- При местно-распространённом раке прямой кишки, когда высока вероятность нерезектабельности процесса или его нерадикальности, показано проведение курса предоперационной лучевой терапии с целью получения эффекта «уменьшение стадии»^В [32].
- У больных с КРР дооперационная лучевая терапия может быть проведена коротким (25 Гр за 5 фракций за 1 нед) или более длинным (40–45 Гр за 20–25 фракций за более чем 4–5 нед) курсом^В [32].

- Больным раком прямой кишки, которые не получали предоперационную лучевую терапию, послеоперационную лучевую терапию или химиотерапию необходимо назначать в зависимости от неблагоприятных прогностических факторов (наличие опухолевых клеток в циркулярном крае резекции).
- Доза послеоперационной лучевой терапии у больных КРР 40–50 Гр за 20–25 фракций^В [22].
- Адъювантная терапия рака прямой кишки имеет значительные преимущества при комбинированном использовании лучевой и химиотерапии^В [53].
- Пациентов с потенциально резектабельным раком прямой кишки нужно всегда рассматривать как претендентов на адъювантную лучевую терапию.

Химиотерапия колоректального рака

Колоректальный рак III стадии, T2-4 N1-2 M0 (Dukes stage C1–3)

Стандартной химиотерапией является режим клиники Мейо. С целью повышения противоопухолевой активности 5-фторурацила последний все чаще применяется в высоких дозах и/или в виде длительных инфузий. Так же как и длительные инфузии, постоянный уровень 5-фторурацила в крови позволяют поддерживать следующие пероральные формы препаратов: **Кселода** (капецитабин), **УФТ** (тегафур/урацил), **Фторафур** (тегафур).

Проводятся многочисленные исследования с включением новых цитостатиков в режимы адъювантной химиотерапии. Так, результаты клинического исследования MOSAIC показали, что добавление оксалиплатина к существующей стандартной схеме послеоперационного лекарственного лечения колоректального рака (FU/LV) снижает риск развития рецидива на 23%, что является существенным достижением в терапии данной категории больных.

Колоректальный рак IV стадии, любые T и N M1 (Dukes stage D)

При распространённом колоректальном раке предпочтительным является использование комбинированных режимов химиотерапии на основе таких препаратов, как **Элоксатин** (оксалиплатин), **Кампто** (иринотекан), **Кселода** (капецитабин), **Томудекс** (ралтитрексед).

Помимо системной, при изолированном метастатическом поражении печени применяется регионарная внутриартериальная химиотерапия с использованием 5-фторурацила или оксалиплатина.

Изучается целесообразность использования таргетных (target — мишень) препаратов в комбинированной и монотерапии при метастатическом колоректальном раке. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов: эпидермального (EGFR) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста. В настоящее время два таких препарата зарегистрированы для лечения рака толстой кишки — **Эрбитус** (цетуксимаб) и **Авастин** (бевацизумаб).

Лечение распространённого колоректального рака

Печень и лёгкие — наиболее частые мишени метастатического КРР. В большинстве случаев системная терапия — единственный метод лечения, хотя в небольшом числе случаев возможно хирургическое удаление метастазов или деструктивная терапия. Резекция солитарных или единичных метастазов в печени позволяет в ряде случаев достичь 5-летней выживаемости приблизительно у 33% больных^В [63].

Ретроспективный анализ (более 2000 пациентов) с метастазами в печень показал преимущество у больных, которым была выполнена резекция печени, по сравнению с больными, которым операция не проводилась. Средняя продолжительность жизни больных, которым выполнялись хирургические вмешательства, составила 31 мес против 11 мес без операции^В [55].

За прошедшее десятилетие стали активно развивать различные методы физического воздействия на метастазы (криодеструкция, радиочастотная абляция, лазер-индуцированная абляция и т.п.).

Последнее время широко изучают вопрос о химиотерапии генерализованного КРР как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с циторедукцией.

- При неоперабельном раке прямой кишки при отсутствии отдалённых метастазов методом выбора может стать самостоятельная лучевая терапия или лучевая терапия в сочетании с химиотерапией^В [63].
- Пациентам, у которых диагностирован нерезектабельный метастатический КРР, может быть предложена паллиативная химиотерапия. Исключения составляют ослабленные, пожилые больные.
- При солитарных или локализованных метастазах в печень или лёгкое необходимо рассмотреть вопрос о возможности их хирургического удаления^С [23, 24].

- Паллиативную химиотерапию следует начинать незамедлительно с включением 5-фторурацила в различных вариантах, в том числе в виде длительных инфузий. Часто используют режим клиники Мейо: 5-фторурацил (425 мг/м^2 в/в струйно) и лейковорин (20 мг/м^2 в/в струйно) в 1–5-й день каждые 4 нед. Возможна комбинация 5-фторурацила с иринотеканом.
- При метастазах в печень как единственном проявлении заболевания возможно применение локорегиональной химиотерапии.
- II линия химиотерапии (оксалиплатин или иринотекан) показана больным с удовлетворительным общим состоянием^с [39].
- Внутривенная внутриартериальная химиотерапия с использованием 5-фторурацила или флоксуридина увеличивает число объективных ответов с 14 до 41% при изолированном метастатическом поражении печени. Однако повышение выживаемости в настоящее время не доказано^а [21].

Использование Ронколейкина® в сочетании с полихимиотерапией при лечении распространённого рака толстой кишки позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов и двукратного возрастания стабилизации процесса в сравнении с контролем. При лечении колоректального рака, осложнённого метастазами в печень, применение Ронколейкина® в составе регионарной артериальной эмболизации (РАЭ) приводит к уменьшению размеров опухолевых узлов или задержке их роста у 100% пациентов, не вызывает осложнений (по сравнению с химиоэмболизацией) в ближайшем и отдалённом (более 6 мес) периодах и улучшает качество жизни пациентов. Введение Ронколейкина® безопасно и позволяет добиться увеличения продолжительности жизни пациентов.

Схема применения:

Схема №1: Ронколейкин® в/в через день по 0,5 мг до курсовой дозы 2,5 мг или по 1,0 мг до курсовой дозы 5,0 мг в сочетании с полихимиотерапией.

Схема №2: Ронколейкин® в составе РАЭ в дозе 2,0 мг и в сочетании с липиодолом и инфузиями 5-фторурацила. Лечение начинают через 6–10 мес после удаления первичной опухоли с последующим повторением через 1–2 мес, всего проводят 2–3 курса РАЭ в год.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ КОЛОРЕКАЛЬНЫМ РАКОМ

Цель наблюдения — выявление операбельных единичных метастазов в печень или лёгкие. Пристальное послеоперационное на-

блюдение показано больным, возраст и общее состояние которых позволяют проводить операцию на печени или лёгком.

- Имеются веские доказательства того, что удаление аденоматозных полипов с последующим колоноскопическим наблюдением уменьшает количество случаев КРР. Последующие интервалы между наблюдениями могут быть несколько большими, чем считалось раньше. Пациентов необходимо разделить на группы низкого и высокого риска по последующему появлению прогрессирующих аденом. Ирригоскопия с двойным контрастированием — менее точный способ выявления аденоматозных полипов при наблюдении. Цель наблюдения за больными после хирургического лечения курабельного рака такая же, как и при наблюдении за больными после полипэктомии. Наблюдение за больными с воспалительными заболеваниями кишечника с проведением колоноскопии каждые 1–2 года позволит выявить ранний рак и дисплазию в большом проценте случаев у тех больных, у которых рак развивается на фоне воспалительных заболеваний кишечника.
- После удаления аденоматозного полипа необходимо начать программу колоноскопического наблюдения. Как правило, первую контрольную колоноскопию следует проводить спустя 3–5 лет, срок определяется количеством удалённых полипов и степенью их патологического изменения. Некоторым пациентам следует провести колоноскопию раньше, если кишка не была хорошо очищена или были множественные или озлокачествленные полипы. После хирургического лечения рака колоноскопию обычно проводят через 6–12 мес, а затем в те же сроки, что и после полипэктомии. При длительно существующем воспалительном заболевании кишечника для выявления рака или дисплазии колоноскопию необходимо проводить каждые 1–2 года.

Обследование

- Анамнез и клинические проявления.
- Физикальное обследование. Не следует забывать о пальцевом ректальном исследовании и пальпации промежности.
- При каждом обследовании следует определять титр карциноэмбрионального Аг в сыворотке крови.
- При наблюдении в послеоперационном периоде оставшуюся после резекции часть толстой кишки необходимо обследовать 1–2 раза.
- После передней резекции анастомоз следует обследовать эндоскопически.

- Через 5 лет после операции для обнаружения новых опухолей у больных моложе 65 лет до достижения 70-летнего возраста проводят эндоскопическое обследование оставшейся части кишки.
 - Также больным раком прямой и ободочной кишки в послеоперационном периоде ежегодно проводят ирригоскопию, КТ.
- Американской гастроэнтерологической ассоциацией в 1989 г. сформулирован алгоритм по вопросам послеоперационного ведения больных РТК. Его порядок представлен в табл. 2.

Таблица 2. Алгоритм ведения больных КРР (срок после резекции первичной опухоли и порядок обследования)

Порядок обследования	До 2 лет	3–4 года	4 года и более
Определение СЕА	Каждые 2 мес	Каждые 4 мес	Раз в год
Осмотр врача	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	Раз в год
Реакция кала на скрытую кровь	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	Раз в год
Колоноскопия	Раз в год	Раз в 3 года	Раз в 3 года
Сигмоскопия	Раз в 6 мес	Раз в 6–12 мес	Раз в 6–12 мес
Рентгеноскопия грудной клетки	2 раза в год	Раз в год	Раз в год

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ И ПРЯМОЙ КИШОК

Группы риска

- Больные раком ободочной и прямой кишок.
- Больные с аденомами кишечника.
- Больные с доминантно наследуемой предрасположенностью к раку ободочной и прямой кишок:
 - ◇ наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишок;
 - ◇ наследственный аденоматоз толстой кишки.
- Больные неспецифическим язвенным колитом.
- Семейный анамнез рака ободочной и прямой кишок.

Метод исследования

Колоноскопия.

Рекомендуемая частота обследования

Больные раком ободочной и прямой кишок или аденомой (в возрасте моложе 70 лет).

- Каждые 2–3 года:
 - ◇ наследственный неполипозный рак толстой кишки и аденома;
 - ◇ множественный рак ободочной и прямой кишок;
 - ◇ множественные аденомы.
- Каждые 4–5 лет:
 - ◇ раке ободочной и прямой кишок;
 - ◇ единичная крупная аденома;
 - ◇ аденома с умеренной или тяжёлой дисплазией;
 - ◇ ворсинчатая или канальцево-ворсинчатая аденома.
- Каждые 5–10 лет при одиночной (малой) тубулярной аденоме; необходимость наблюдения при одиночной тубулярной аденоме диаметром менее 5 мм отсутствует.
- Длительное наблюдение за больными в возрасте старше 70 лет проводят только при наличии специальных показаний.

Неспецифический язвенный колит

- При неспецифическом язвенном колите, длящемся более 8 лет, необходимо проведение колоноскопии каждые 2–3 года.
- В невыборочных биоптатах проводят исследование слизистой оболочки для определения степени дисплазии. Для выявления дисплазии при гистологическом исследовании необходим опыт. При обнаружении и подтверждении дисплазии производят профилактическую колэктомия.
- Диагностика карциномы, сочетающейся с колитом, затруднена. Опухоль обычно неэкзофитная или циркулярная и может выглядеть как доброкачественная стриктура или плохо отграниченная бляшка.

Наследственный аденоматоз толстой кишки и наследственный неполипозный колоректальный рак

- Оба заболевания относят к раку, наследуемому аутосомно-доминантно. Если не была произведена профилактическая колэктомия (при аденоматозе у лиц в возрасте 20–25 лет) или профилактическое удаление аденомы (при наследственном неполипозном раке ободочной и прямой кишок, выявленном при скрининговых колоноскопиях, проводимых с 3-летним интервалом), лица с отягощённой наследственностью обычно заболевают в возрасте до 40 лет.
- В некоторых странах имеются национальные регистры, содержащие информацию обо всех семейных случаях этих заболеваний. Скрининговое обследование пациентов, относящихся к

группе риска, осуществляют лица, ответственные за поддержание регистра.

ПРОГНОЗ

Прогноз и вероятность рецидивирования опухоли можно приблизительно оценить, опираясь на её стадии по Dukes и степень дифференцировки (низкая, средняя, высокая). В ближайшем будущем дополнительным методом исследования может стать молекулярное определение микрометастазов опухоли.

Риск рецидива

- Опухоли стадии А по Dukes (если стадия установлена верно) не рецидивируют.
- Высокодифференцированные опухоли стадии В по Dukes рецидивируют редко, низкодифференцированные рецидивируют чаще.
- Высокодифференцированная карцинома стадии С по Dukes с метастазами в лимфатические узлы, прилегающие к опухоли (C_1 по Dukes), может быть полностью излечена.
- Низкодифференцированные опухоли стадии С по Dukes с метастазами в областях, расположенных вблизи удалённой брыжейки (C_2 по Dukes), практически всегда рецидивируют.
- Карцинома стадии D по Dukes может быть излечена, если единственный метастаз в печень можно удалить хирургическим путём. Прогноз у таких больных аналогичен среднестатистическому прогнозу у больных раком ободочной и прямой кишок.

Таблица 3. Классификация Dukes и прогноз рака ободочной и прямой кишок

Стадия	Признаки	Частота, %	5-летняя выживаемость, %
A	Опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки	20–25	Более 90
B	Опухоль прорастает мышечную оболочку	40–45	60–70
C	Поражены лимфатические узлы	15–20	35–45
D	Отдалённые метастазы или рецидив опухоли	20–30	0–5
Все стадии (при оптимальной терапии)			50–60

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году / Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — Мою : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. — С. 85–106.
2. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Капуллер Л.Л. и др. Техника и непосредственные результаты операций по поводу рака прямой кишки, сопровождающихся сохранением вегетативной нервной системы органов малого таза. VII Российский онкологический конгресс. — С. 65–67.
3. Переводчикова Н.И., Реутова Е.В. Химиотерапия колоректального рака // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 22. — С. 968–973.
4. Тимофеев Ю.М. Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // Там же. — 2004. — Т. 12, № 11. — С. 653–656.
5. Audisio R.A., Setti Carraro P., Segala M. et al. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis // Ann. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 3. — P. 349.
6. Balslev I., Peterson M., Teglbaerg P.S. et al. Post-operative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicentre study // Cancer. — 1986. — Vol. 58. — P. 22–28.
7. Bates S.E., Longo D.L. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management // Semin. Oncol. — 1987. — Vol. 14. — P. 102.
8. Bazzoli F., Fossi S., Sottili S. et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 783–788.
9. Bonelli L., Martines H., Conio M. et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study // Int. J. Cancer. — 1988. — Vol. 41. — P. 513–517.
10. Brady P.G., Straker R.J., Goldschmid S. Surveillance colonoscopy after resection for colon carcinoma // South. Med. J. — 1990. — Vol. 83. — P. 765–768.
11. Burke P., Mealy K., Gillen P. et al. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery // Br. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 907–910.
12. Clarke C., Nine K.R., Dykes P.W. et al. Carcinoembryonic antigen and smoking // J. R. Coll. Physicians Lond. — 1980. — Vol. 14. — P. 227–230.
13. Cohen A.M., Shank B., Friedman M.A. Colorectal cancer // Cancer Principle a Practice of Oncology / eds. DeVita V.S. et al. — 1989. — P. 895–964.
14. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S. et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1162–1173.
15. Deyhle P. Dickdarm Karzinom // Schweiz. Apoth. Ztg. — 1975. — Bd 113. — S. 491–508.
16. Dodds S., Dodds A., Vakis S. et al. The value of various factors associated with rectal bleeding in the diagnosis of colorectal cancer // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 99.

17. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Intern. Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 939–944.*
18. *Ellis B.G., Baig K.M., Senapati A. et al. Common modes of presentation of colorectal cancer patients // Colorect. Dis. — 1999. — Vol. 1. — Suppl. 24.*
19. *Fearon E.R. Genetic alterations underlying colorectal tumorigenesis // Cancer. Surv. — 1992. — Vol. 12. — P. 119–136.*
20. *First Consult (MD Consult, 2004).*
21. *Fleischer D.E., Coldberg S.B., Browning T.H. et al. Detection and surveillance of colorectal cancer // JAMA. — 1989. — Vol. 261. — P. 580.*
22. *Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1294–1295.*
23. *Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G. et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10, N 6. — P. 663–669.*
24. *Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. Phase III multicentre randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 136–147.*
25. *Giacosa A., Franceschi S., La Vecchia C. et al. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk // Eur. J. Cancer Prev. — 1999. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 53–60.*
26. *Giovannucci E., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women // J. Natl Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 192–199.*
27. *Gold P., Freedman S.O. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system // J. Exp. Med. — 1965. — Vol. 122. — P. 467–481.*
28. *Gooszen A.W., Geelkerken R.H., Hermans J. et al. Quality of life with a temporary stoma // Dis. Colon Rectum. — 2000. — Vol. 43. — P. 650–655.*
29. *Guidelines for the management of colorectal cancer (2001). Issued by The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.*
30. *Haller D.G. New Approaches to Adjuvant Therapy for Colorectal Cancer. Abstr. 3rd International Conference Perspectives in Colorectal Cancer, a consensus meeting. — Dublin, 2001. — P. 107–111.*
31. *IMPACT B2 (International multicentre pooled analysis of B2 colon cancer trials) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 1356–1363.*
32. *Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 638–646.*
33. *Karanja N.D., Corder A.P., Bearn P. et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum // Br. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 1224–1226.*

34. Laurie J.A., Moertel C.G., Fleming T.R. *et al.* Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinoma. An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil // J. Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7. — P. 1447–1456.
35. Lee I.M., Paffenbarger R.S.Jr., Hsieh C. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni // J. Natl Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 1324–1329.
36. Lynch H.T., Smyrk T., Watson P. *et al.* Hereditary colorectal cancer // Semin. Oncol. — 1991. — Vol. 18. — P. 337–366.
37. Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. *et al.* The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1603–1607.
38. Martenson J., Willett C., Sargent D. *et al.* A Phase III study of adjuvant radiation therapy, 5-fluorouracil and levamisole vs 5-FU and Lev in selected patients with resected high risk colon cancer: initial results of INT 0130 // Proc. ASCO. — 1999, abst. 235a.
39. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer // J. Natl Cancer Inst. — 1996. — Vol. 88. — P. 252–258.
40. Moertel C.G., Fleming T.R., McDonald J.S. *et al.* Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 321–326.
41. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance No. 17. — Lond., 2000.
42. NHS Executive. Recurrent and advanced disease // Improving Outcomes in Colorectal Cancer: The Research Evidence. — 1997, CCO1200. P. 98–125.
43. Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer // Gut. — 1986. — Vol. 27. — P. 117–122.
44. O'Connell M.J., Maillard J.A., Kahn M.J. *et al.* Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 246–250.
45. Padhani A.R. Advances in imaging of colorectal cancer // Clin. Rev. Oncol. Hematol. — 1999. — Vol. 30. — P. 189–199.
46. Page C.P., Bohnen J.M.A., Fletcher J.R. *et al.* Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care // Arch. Surg. — 1993. — Vol. 128. — P. 79–88.
47. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 54. — P. 594–606.
48. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. *et al.* Cancer Incidence in Five Continents // IARC Sci. Publ. — 1997. — Vol. VII. — P. 143.
49. Pazdur R., Coia L., Wagman L.D., Ayoub J.P. Colorectal and anal cancer // Cancer Management: A multidisciplinary approach / eds. R. Pazdur *et al.* — 1998. — P. 65–93.

50. *Persson A.V., Davis R.J., Villavicencio J.L.* Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism // *Surg. Clin. North Am.* — 1991. — Vol. 71. — P. 1195–1199.
51. *Rocklin M.S., Slomski C.A., Watne A.L.* Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum // *Am. Surg.* — 1990. — Vol. 56. — P. 22.
52. *Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E. et al.* Percutaneous RT interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer // *Am. J. Roentgenol.* — 1997. — Vol. 122. — P. 759–768.
53. *Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A.* Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history // *Br. J. Surg.* — 1990. — Vol. 77. — P. 1241–1246.
54. *Shehata W., Meyer R.L., Jazy F.K. et al.* Regional adjuvant irradiation for adenocarcinoma of the cecum // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13. — P. 843–846.
55. *Sischy B.* The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50. — P. 2631–1637.
56. *Smith R.A. et al.* American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers // *CA Cancer. J. Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 38–75.
57. *Solbiati L., Lerace T., Goldberg S.N. et al.* Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. // *Radiol.* — 1997. — Vol. 202. — P. 205–210.
58. *Steele G.* Follow-up plans after “curative” resection of primary colon or rectum cancer // *Colorectal Cancer* / eds. G. Steele, R.T. Osteen. — N.Y., 1986. — P. 247–279 // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 357.
59. *Steele R.J.C., Hirshman M.J., Mortensen N.J.Mc.C. et al.* Trans Anal Endoscopic Micro-Surgery — initial experience from three centres in the UK // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 207–210.
60. UKCCCR. Handbook for the clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. UKCCCR 1989.
61. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Prevention Services. — Alexandria : International Medical Publishing; 1996. — P. 89–103 (being updated 2001).
62. *Vogel I., Soeth E., Ruder C. et al.* Disseminated tumor cells in the blood and/or bone marrow of patients with colorectal carcinoma are an independent prognostic factor // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11. — Suppl. 4. — P. 43. Abst. 183.
63. *Wade T.P., Virgo K.S., Li M.J. et al.* Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system // *J. Am. Coll. Surg.* — 1996. — Vol. 182. — P. 353–361.
64. *West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group.* Stapling or suturing in gastrointestinal surgery: a prospective randomised study // *Br. J. Surg.* — 1991. — Vol. 78. — P. 337–341.

65. *Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D.* Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patient survival // *Br. J. Surg.* — 1983. — Vol. 70. — P. 150–154.
66. *Williams N.S., Durdey P., Johnston D.* The outcome following sphincter-saving resection and abdomino-perineal resection for low rectal cancer // *Ibid.* — 1985. — Vol. 72. — P. 595–598.
67. *Williams N.S., Johnston D.* Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdominoperineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum // *Ibid.* — 1984. — Vol. 71. — P. 278–282.
68. *Winawer S.L., Fletcher R.H., Miller L. et al.* Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 1. — P. 504–642 (being updated 2001).
69. *Winawer S.J., Stewart E.T., Zauber A.G. et al.* A Comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. N 24. — P. 1766.
70. *Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D.M. et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // *J. Natl Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92, N 5. — P. 388–396.
71. *World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical principles for medical research involving human subjects, 1964 — last amended October 2000 IV.*

НЕОРГАННЫЕ ЗАБРЮШИННЫЕ ОПУХОЛИ

МКБ-10: C48.0 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) — редко встречающаяся патология. Как нозологическую единицу их не выделяют ни в популяционных «Канцер-регистрах», ни в «Cancer Incidence in Five Continents IARC Scientific Publications» и рассматривают в общей массе опухолей мягких тканей, поэтому объективных статистических данных нет. По данным различных авторов, НЗО составляют от 0,03 до 0,3% всех онкологических заболеваний [3, 17, 20].

По данным различных авторов, забрюшинные неорганные опухоли (НЗО) составляют от 0,03 до 0,3% всех онкологических заболеваний [3, 17, 20]. Так, в базе данных регионального «Канцер-регистра» Липецкой области с 2000 по 2005 гг. зафиксировано 67 случаев НЗО, что составило 0,28% от всех злокачественных новообразований.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Забрюшинное пространство (cavum retroperitoneum) заключено между задним листком париетальной брюшины и задней стенкой полости живота, которая образована телами позвонков, 4 нижними рёбрами и предбрюшинной фасцией, покрывающей ножки диафрагмы, квадратную поясничную и подвздошную мышцы. Верхняя граница пространства — диафрагма, нижняя — мыс крестца и безымянная линия, боковые границы — места перегиба париетальной брюшины; в настоящее время в мировой литературе нижней границей забрюшинного пространства считают мышцы тазового дна^A [3].

Развитие НЗО из различных зародышевых листков определяет необычайное разнообразие гистологических форм мезенхимального, нейроэктодермального и дизэмбриогенетического происхождения.

Особенность НЗО — наличие пограничных, как бы «полузлокачественных» форм, не метастазирующих, но склонных к рецидивированию после радикального их удаления. Злокачественным формам свойственна обширная инфильтрация забрюшинной клетчатки с прорастанием забрюшинных органов и сосудов, что вызывает смерть больных чаще от осложнений опухолевого процесса, чем от отдалённых метастазов.

Большинство НЗО имеет мезодермальное происхождение. Их источником являются различные ткани забрюшинного пространства: жировая (липома и липосаркома), гладкая мышечная ткань (лейомиома и лейомиосаркома), соединительная ткань (фиброма и фибросаркома), скелетные мышцы (рабдомиома и рабдомиосаркома), лимфоидная ткань и лимфатические сосуды (лимфома, лимфангиома, лимфангиосаркома), кровеносные сосуды (гемангиома, гемангиосаркома, гемангиоперицитомы). Характерно также нейrogenное происхождение опухолей (злокачественная шваннома, ганглионеврома, нейробластома). Реже опухоли развиваются из эктопированных тканей (параганглиома, феохромоцитомы) либо имеют эмбриональное происхождение (тератома).

Все НЗО можно разделить на лимфомы, саркомы и доброкачественные опухоли. Лимфому и доброкачественные опухоли обычно рассматривают отдельно.

Наибольшее клиническое значение имеют забрюшинные саркомы, составляющие 40% всех забрюшинных неоплазий, но среди всех злокачественных новообразований они относительно редкое заболевание и встречаются в 0,1–0,2% случаев.

По классификации Международного противоракового союза их относят к саркомам мягких тканей. Среди всех сарком мягких тканей на долю забрюшинных приходится 10–15% [25].

ПРОФИЛАКТИКА

Методов профилактики не существует^c.

СКРИНИНГ

Какой-либо алгоритм для скрининга НЗО не разработан в связи с их многообразием, но НЗО, расположенные в нижнем этаже забрюшинного пространства, у женщин часто выявляют при профилактических гинекологических осмотрах.

КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация забрюшинных опухолей (6-е издание, 2002 г.)

Гистологические типы опухолей:

- Альвеолярная мягкотканная саркома.
- Эпителиоидная саркома.
- Внескелетная хондросаркома.
- Внескелетная остеосаркома.
- Внескелетная саркома Юинга.
- Примитивная нейроэктодермальная опухоль.
- Фибросаркома.
- Лейомиосаркома.
- Липосаркома.
- Злокачественная фиброзная гистиоцитома.
- Злокачественная гемангиоперицитома.
- Злокачественная мезенхимомма.
- Злокачественная неврилемма периферических нервов.
- Рабдомиосаркома.
- Синовиальная саркома.
- Саркома без дополнительной характеристики.

Примечание. Гистологическая классификация едина для всех сарком мягких тканей, при этом некоторые типы крайне редко встречаются среди забрюшинных опухолей.

Т — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичных опухолей.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- T1 — опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении.
- T2 — опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении.

N — регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются лимфатические узлы, соответствующие локализации первичной опухоли, поражаются редко; в случае, когда статус узлов нельзя оценить клинически и морфологически, их классифицируют N0, а не NX или pNX.

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

М — отдалённые метастазы

- МХ — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- М0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- М1 — имеются отдалённые метастазы.

Гистопатологическая дифференцировка G (grade)

Двух-grade-система	Трёх-grade-система	Четырёх-grade-система
Высокодифференцированные (low grade)	G1 — высокодифференцированные	G1 — высокодифференцированные G2 — умереннодифференцированные
Низкодифференцированные (high grade)	G2 — умереннодифференцированные G3 — низкодифференцированные	G3 — низкодифференцированные G4 — недифференцированные

Группировка по стадиям

- Стадия IA — T1 N0NX M0 low grade.
- Стадия IB — T2 N0NX M0 low grade.
- Стадия II — T1 N0NX M0 high grade.
- Стадия III — T2 N0NX M0 high grade.
- Стадия IV — любая T N1 M0 Any grade.
любая T любая N M1 Any grade.

Примечание. Гистологическая классификация едина для всех сарком мягких тканей, при этом некоторые типы крайне редко встречаются среди забрюшинных опухолей [Histological classification of soft tissue tumours (W. Weiss second edition, 1995)].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

НЗО могут развиваться в любом возрасте, но чаще в возрасте старше 40 лет.

Патогномоничных симптомов для этой нозологической единицы не существует. Исключение составляют гормонально-активные параганглиомы, дающие специфическую симптоматику, и злокачественные лимфомы, при которых даже солитарное поражение забрюшинных лимфатических узлов может сопровождаться общими проявлениями, повышением температуры тела, кожным зудом и т.д.

Характерно длительное бессимптомное течение. У 50–70% больных первым симптомом бывает появление пальпируемого объемного образования. Нередко опухоль становится случайной находкой при УЗИ, КТ или лапаротомии.

Выделяют раннюю симптоматику и симптомы, отмечаемые на момент поступления больного на лечение. На первый план при этом выступают симптомы, обусловленные механическим давлением опухоли на соседние забрюшинные или внутрибрюшинные органы, крупные сосуды и нервные стволы, т.е. симптоматика отражает вторичное вовлечение в процесс близлежащих органов и тканей.

Интенсивность проявления симптомов зависит от расположения и размеров новообразования, а также её плотности.

Клиническая симптоматика опухолей, особенно в ранних стадиях развития, настолько скудна и неопределённа, что распознавание их при первом обращении к врачу весьма затруднительно.

ДИАГНОСТИКА

Весь диагностический процесс можно разделить на два этапа.

Первичная диагностика

В задачи первичной диагностики входит установление факта существования опухоли в брюшной полости, забрюшинном пространстве или в полости малого таза и определение её неорганного происхождения.

- Подробный сбор анамнеза и врачебный осмотр (физикальное обследование — пальпация, перкуссия).
 - ◇ При осмотре обращают внимание на асимметрию живота, его увеличение, расширение подкожных вен передней брюшной стенки и отёк одной или обеих ног, асцит. Осмотр обязательно полипозиционный [3, 9, 10, 14].
 - ◇ Пальпацию проводят также в различных положениях: стоя, лёжа, при поворотах на правый и левый бок, а иногда и в коленно-локтевом положении. Пальпация при напряжённом брюшном прессе позволяет дифференцировать опухоли, расположенные в толще передней брюшной стенки, от опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства.
 - ◇ При опухолях, находящихся в нижнем этаже брюшной полости и малом тазу, обязательны осмотр и пальпация ягодиц и промежности, так как опухоли могут распространяться по естественным щелям и отверстиям, в частности через большое седалищное отверстие на ягодицу или по ходу клетчаточных пространств. Не редким признаком, особенно при больших размерах новообразований, является расширение вен передней брюшной стенки и нижних конечностей.

- ◇ Тщательное обследование периферических лимфатических узлов.
- Ректальное и вагинальное обследования.
- УЗИ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства — метод прямой визуализации опухоли. Положительные стороны УЗИ: возможность многократного повторения, неинвазивность, необременительность и экономичность, отсутствие лучевой нагрузки. Этот метод не требует специальной подготовки больных к исследованию и, что самое главное, не имеет противопоказаний. Чувствительность (отношение числа больных, выявленных этим методом, к действительному числу больных) этого метода достигает 34,6% [2, 8, 14, 23, 40].
- Рутинное рентгенологическое исследование грудной клетки в прямой и боковой проекциях позволяет судить о наличии внутриплевральных метастазов (метастазы в лёгкие, лимфатические узлы средостения, плеврит); выявление патологических изменений в средостении даёт основание предположить системный характер поражения. Однако при подозрении на распространённый опухолевый процесс предпочтительнее выполнение КТ грудной клетки.
- Лабораторные исследования, направленные на уточнение общего статуса больного и состояния его внутренних органов: ЭКГ, биохимическое исследование крови, общие анализы крови и мочи.
- При подозрении на гормонально-активную опухоль (парагангиома надпочечниковой или вненадпочечниковой локализации) возникает необходимость в проведении ряда специальных исследований.
- Консультация, пересмотр патоморфологических препаратов (если таковые имеются).

Уточняющая диагностика

В задачи уточняющей диагностики входят подтверждение неорганного происхождения опухоли, установление по возможности морфологического строения и выяснение заинтересованности окружающих органов и тканей.

- Предоперационное обследование включает стандартные лабораторные тесты (клинический и биохимический анализы крови, мочи, коагулограмма), функциональные тесты, необходимые для подтверждения сопутствующей патологии и степени её выраженности (электрокардиография, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов и т.д.), а также консультации смежных специалистов и анестезиолога.

- Контрастное исследование органов желудочно-кишечного тракта (рентгенография желудка, ирригоскопия) показано при подозрении на их вовлечение в опухолевый процесс.
- КТ с контрастным усилением позволяет с высокой точностью определить локализацию, размеры опухоли, вовлечение соседних органов и крупных сосудов [1, 9, 14, 20, 23, 27, 33, 39, 40].
- Ангиография позволяет оценить объём и расположение опухоли, источник кровоснабжения и вовлечение магистральных сосудов. Наиболее ценными признаками являются те, что формируют прямое изображение опухоли, проявляющиеся в двух вариантах: гипervasкуляризации и гиповаскуляризации. Иногда оба эти варианта наблюдают одновременно. Высшим проявлением гипervasкуляризации следует считать некоторое подобие опухолевой окклюзии сосуда при прохождении его через ткань опухоли. Прямые ангиографические симптомы объединяют одним термином «дезорганизация кровоснабжения» (Bismuth et al., 1971).
- УЗИ используют не только как ведущий метод первичной диагностики, но и как весьма информативный метод уточняющей диагностики. При помощи УЗИ определяют локализацию опухоли^В [2, 5–7, 13, 36, 38].
- Допплерография позволяет установить состояние магистральных сосудов, что в ряде случаев позволяет отказаться от такого сложного исследования, как ангиография, что особенно важно в тех случаях, когда у больного имеется повышенная чувствительность к рентгеноконтрастным препаратам^В [2, 7].
- Чрескожная биопсия под контролем УЗИ. При НЗО используют щадящую тонкоигльную пункцию. Биопсию применяют для проведения дифференциальной диагностики с солидными и метастатическими опухолями. Следует иметь в виду, что биопсия может провоцировать имплантационное распространение, кроме того, учитывая гетерогенность опухоли, небольшое количество тканей в биоптате не всегда может отразить сложное строение всей массы опухоли^В [7, 17, 24, 25, 40].
- Исследование функции почек (нефросцинтиграфия, экскреторная урография) необходимо в большинстве случаев, поскольку операции по поводу НЗО нередко сопровождаются резекцией почки или нефрэктомией. Кроме того, учитывая травматичность оперативного вмешательства, требуются сведения о функциональном состоянии почек для проведения адекватной заместительной терапии.
- Эндоскопические исследования. Фиброволоконная эндоскопическая техника позволяет проводить обследование полых орга-

нов брюшной полости, прежде всего желудочно-кишечного тракта. Эзофагогастроскопию, дуоденоскопию, колоноскопию, ректоскопию, цистоскопию выполняют в зависимости от локализации опухоли [3, 5, 10, 14, 23].

Вышеперечисленные исследования выполняют две задачи:

- Исключение органного происхождения новообразования.
- Определение вторичного вовлечения органа в процесс (прорастание извне) с забором биопсийного материала для морфологического исследования, если имеется патологический очаг.

Интраоперационная уточняющая диагностика.

- УЗИ во время операции даёт возможность хирургам установить или отвергнуть наличие отдалённых метастазов, расположенных в глубине паренхиматозных органов или под массой опухоли и недоступных визуальному и пальпаторному контролю, ещё раз проверить состояние магистральных сосудов.
- Интраоперационная биопсия показана при нерезектабельном процессе, неясном характере объёмного образования, подозрении на лимфому. При наличии множественных узлов может быть выполнена тотальная биопсия небольших по размеру узлов для срочного гистологического исследования по криостатным препаратам.

ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное лечение

Основной и единственно радикальный метод лечения забрюшинных неорганных опухолей хирургический. Важнейшая особенность этих оперативных вмешательств — нестандартность ситуации практически во всех случаях. По данным мировой литературы, резектабельность при забрюшинных саркомах составляет около 50%.

Оптимальный хирургический доступ при большинстве забрюшинных опухолей — широкая лапаротомия, которая позволяет провести адекватную ревизию брюшной полости, выполнить резекцию вовлечённых в опухолевый процесс органов и обеспечивает наилучший контроль за мобилизацией опухоли и особенно за кровотечением, которое может развиваться на этом этапе операции. Используют также различные комбинированные доступы, обеспечивающие наилучший подход к патологическому очагу: торакоабдоминальный, если опухоль расположена в верхнем этаже забрюшинного пространства, брюшно-промежностный при локализации опухоли в полости таза или нижнем этаже. «Гантелеобразные» опухоли требуют особенно тщательного выбора оперативного доступа, который чаще

всего бывает комбинированным и зависит от уровня расположения опухоли. Выбор оперативного доступа определяется данными, полученными при уточняющей диагностике, и чем тщательнее будет проведено обследование больного, тем адекватнее он будет выбран [3, 9, 14].

При отсутствии метастазов и диссеминации все опухолевые узлы удаляют единым блоком с вовлечёнными в процесс соседними органами и анатомическими структурами.

Опухоль удаляют в пределах здоровых тканей с тщательным морфологическим контролем по линии резекции. При наличии псевдокапсулы недопустимы её вскрытие и вылушивание опухолевого узла, поскольку практически всегда подобная капсула содержит элементы опухоли. Следует также избегать вскрытия просвета опухоли с кистозным компонентом.

Забрюшинные саркомы могут вращаться в мышцы задней брюшной стенки, создавая видимость неподвижной, вколоченной опухоли. Данный факт не является признаком нерезектабельности. В этой ситуации выполняют резекцию мышц в пределах здоровых тканей.

Большая часть операций являются комбинированными из-за вовлечения в опухолевый процесс органов брюшной полости и забрюшинного пространства: желудка, кишечника, мочевого пузыря, почек и мочеточников, кровеносных сосудов, поэтому хирург должен быть готов к выполнению операций на этих органах.

Радикальное удаление забрюшинных новообразований сопряжено с угрозой массивного и сверхмассивного (до 70% объёма циркулирующей крови) кровотечения, повреждения жизненно важных органов и относится к числу очень травматичных вмешательств с высокой степенью операционного риска. Необходимо полноценное анестезиологическое пособие.

В ряде случаев при выполнении во время операции срочного морфологического исследования невозможно провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной НЗО, поэтому оперативная тактика при неясном диагнозе должна строиться, как при саркомах.

После удаления больших по размеру узлов формируются обширные раневые полости, что требует адекватного дренирования с активной аспирацией отделяемого [1, 3, 9–11, 13, 14, 21, 24, 28, 29, 36, 39, 40].

Частота и структура послеоперационных осложнений варьируют в широких пределах и определяются локализацией опухоли и объёмом выполненного вмешательства. Наиболее часты осложнения — кишечная непроходимость, свищи, внутрибрюшные абсцессы.

Послеоперационная летальность в специализированных стационарах не превышает 5%.

Комбинированные методы лечения

В связи с невысокой заболеваемостью и многообразием гистологических форм НЗО до настоящего времени показания к лучевой терапии и лекарственному лечению чётко не сформулированы в плане как самостоятельных, так и комбинированных методов.

Применение лучевой терапии перед операцией повышает резектабельность почти на 13%, а 5-летнюю выживаемость — на 6%. В большой мере успех от лучевой терапии следует ожидать при анаплазированных новообразованиях дизэмбриогенетической (типа незрелых тератом) и нейrogenной природы. Увеличение ремиссии было также отмечено при такой ранее считавшейся радиорезистентной опухоли, как липосаркома [9].

Обязательное условие для проведения предоперационной терапии — наличие морфологического диагноза. Предлагают различные варианты предоперационной лучевой терапии [14, 15, 16, 26, 35], использование радиопротекторов, в частности гипоксирadioтерапии, позволяющей увеличить суммарные очаговые дозы при комбинированном лечении НЗО на 40%^в [12].

Сочетание высокочастотной общей гипертермии, искусственной гипергликемии и полихимиотерапии перед хирургическим вмешательством, приводя, по мнению авторов, к быстрому уменьшению (в краткие сроки) объёма НЗО, переводит её в операбельное и резектабельное состояние и создаёт оптимальные условия для её полного хирургического удаления^в [5].

Интраоперационная лучевая терапия с использованием пучка электронов даёт возможность в одной высокой разовой дозе облучить необходимый объём тканей в дозе 10–15 Гр. Большого числа клинических наблюдений не имеется. В настоящее время исследуют эффективность интраоперационного облучения при НЗО^в [38].

Использование локального облучения в дозе от 60 Гр после радикального хирургического вмешательства снижает риск местного рецидива и удлиняет безрецидивный период.

Адьювантная лучевая терапия показана при низкодифференцированных саркомах (high grade)^в [22, 25].

Клинические исследования не выявили преимуществ в назначении адьювантной и самостоятельной химиотерапии при забрюшинных саркомах^в [18, 19, 22–24, 32, 37].

Могут быть рекомендованы цитостатики различных групп: антибиотики (доксорубицин, стрептозоцин, митомицин), препараты

растительного происхождения (винкристин, виндезин), синтетические производные (дакарбазин), препараты платины (цисплатин), алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид). В каждом случае требуется индивидуальный терапевтический подход.

Наиболее действенными препаратами считают доксорубицин в дозе 70–80 мг/м² и ифосфамид в дозе 9 мг/м² каждые 3 нед при монотерапии.

Комбинация цитостатиков: доксорубицин (как базовый цитостатик) в сочетании с виндезином, цисплатином, митомицином С и другими препаратами.

Паллиативное лечение

Оперативное лечение:

- Паллиативные операции.
- Частичное удаление опухоли.
- Паллиативное удаление опухоли

Комбинированное лечение. При нерезектабельном опухолевом процессе с паллиативной целью применяют сочетание облучения и химиотерапию, однако эффективность такой терапии невелика (зависит от гистологической структуры) [17, 29, 31, 34, 36].

Лучевая терапия после паллиативных операции даёт выраженный анальгезирующий эффект, уменьшает размеры опухоли и повышает качество жизни больных.

Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения используют в таких же целях.

Лекарственное лечение (моно- или полихимиотерапия) в основном проводят сугубо с паллиативной целью, и оно не даёт большого эффекта. Могут быть рекомендованы те же препараты, что используются при адъювантной химиотерапии [17, 29, 31, 34, 36]. В каждом случае требуется индивидуальный подход к терапевтической тактике.

ПРОГНОЗ

В мировой литературе данные об отдалённой выживаемости крайне противоречивы. Несмотря на то что многие больные переживают длительные сроки после первой операции, мало кто из них излечивается от заболевания.

Прогноз при НЗО определяется целым рядом факторов.

- Множественность зачатков, которые были либо не выявлены во время первой операции, либо не удалены по другим причинам,

выраженным местным деструирующим, инфильтрирующим ростом опухоли в окружающие ткани.

- Степень дифференцировки злокачественной опухоли [3, 14, 28].

РЕЦИДИВЫ

Рецидивы развиваются у 80% больных и в 85% наблюдений имеют местный характер. Частота рецидивов и длительность безрецидивного периода зависят от гистологической структуры и степени дифференцировки (G), причём с каждым последующим рецидивом нарастает агрессивность опухолевого роста, сокращается [4] время между рецидивами и нередко снижается степень дифференцировки.

В связи с этим перед клиницистами стоят две задачи: раннее выявление рецидивов и планирование лечебной тактики при их установлении.

Требуется тщательное динамическое наблюдение за больными, особенно в первые 1,5–2 года — сроки, наиболее типичные для развития рецидивов.

Лечебная тактика

При рецидивах НЗО лечение чаще всего сводится к повторным оперативным вмешательствам. И если раньше мнения о целесообразности повторных операций были разноречивы, то с накоплением опыта эти сомнения исчезают.

Повторные операции — единственный шанс для продления жизни больных [3, 10, 14, 26].

НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Наблюдение после лечения в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера или у районного онколога.

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

АЛГОРИТМЫ ОБЪЁМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЗО [14]

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

- Экскреторная урография.
- Исследование функции почек (изотопная ренография).

- Рентгенография органов грудной клетки.
- ЭКГ стандартная.
- Исследование функции внешнего дыхания.
- Консультация терапевта.
- Консультация заведующего отделением.
- Консилиум в составе хирурга, радиолога, химиотерапевта.
- Консультация анестезиолога.
- Врачебный осмотр в приёмном отделении (в случае госпитализации).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

- Консультация уролога.
- Цистоскопия.
- Консультация проктолога.
- Ректороманоскопия.
- Колонофиброскопия.
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Рентгенография желудка.
- Энтерография.
- Ирригоскопия.
- Рентгеновская компьютерная томография брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства.
- Лапароскопия.
- Консультация гинеколога.
- Ангиографическое исследование (общая аортография, дополненная селективной артериографией, обязательно нисходящая урография, при правосторонней локализации опухоли илеокаваграфия).
- Консультации специалистов (эндокринолог и др.).
- Пересмотр представленных рентгенограмм.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Определение группы крови.
- Исследование крови на резус-фактор.
- Реакция Вассермана.
- Определение антител к ВИЧ.
- Исследование крови на австралийский антиген.
- Анализ крови общий (не менее 3 раз: до операции, после операции, перед выпиской).
- Анализ крови общий (при лучевом лечении и химиотерапии не менее 1 раза в неделю на протяжении всего курса лечения).

- Анализ мочи общий (не менее 3 раз: до операции, после операции, перед выпиской).
- Анализ мочи общий (при лучевом лечении и химиотерапии не менее 1 раза в неделю на протяжении всего курса лечения).
- Биохимическое исследование крови (не менее 3 раз: до операции, после операции, перед выпиской).
- Биохимическая коагулограмма (не менее 2 раз: до и после операции).
- Исследование крови на глюкозу.
- Цитологическое исследование пункционного материала.
- Консультация, пересмотр цитологических препаратов.
- Патоморфологическое исследование биопсийного материала.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Радикальные операции.
- Радикальное удаление опухоли.
- Радикальное комбинированное удаление опухоли (с резекцией или удалением другого органа).

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургический компонент

Радикальные операции:

- Радикальное удаление опухоли.
- Радикальное комбинированное удаление опухоли (с резекцией или удалением другого органа).

Лучевой компонент

Предоперационное облучение:

- Схема облучения: разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, СОД 52 Гр.

Послеоперационное облучение:

- Облучение после радикального удаления опухоли.
- Схема облучения: РОД 2 Гр, СОД 40 Гр.

Примечание. Проводят за 3–4 нед до операции или через 2–3 нед после операции.

Паллиативное лечение

Паллиативные операции:

- Частичное удаление опухоли.
- Паллиативное удаление опухоли.

Облучение после паллиативного удаления опухоли:

- Схема облучения: РОД 3 Гр, СОД 50–60 Гр.

Литература

1. Блюменберг А.Г., Кузнецов В.В., Горбунова В.А. и др. Особенности лечения больной неорганный плеоморфной липосаркомой // Соврем. онколог. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 186–188.
2. Брежнева Л.Э., Фокин А.В., Важенин А.А. Значение ультрасонографии в диагностике опухолевой инвазии магистральных сосудов // Тезисы докладов Пленума Российской ассоциации радиологов совместно с научно-практической конференцией. — М. ; Челябинск, 2002 — С. 42–43.
3. Даниель-Бек К.В., Шафир И.И. Забрюшинные опухоли. — М. : Медицина, 1976.
4. Довгалоук А.З., Столяров В.И. Повторные операции при забрюшинных опухолях неорганного происхождения // Вестн. хир. — 1984. — № 11. — С. 48–52.
5. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Бачиашвили А.К. и др. Комбинированные оперативные вмешательства у больных с забрюшинными неорганными опухолями // Хирургия. — 1986. — № 9. — С. 84–88.
6. Залуцкий И.В., Фрадкин С.З., Мавричев С.А. Обоснования и первый опыт применения общей электромагнитной высокочастотной гипертермии в лечении неорганных злокачественных опухолей забрюшинного пространства. — Минск, 2001.
7. Котляров П.М., Момджян Б.К. Диагностические пункции новообразований под контролем УЗИ // Тезисы докладов Пленума Российской ассоциации радиологов совместно с научно-практической конференцией. — М. ; Челябинск, 2002. — С. 12.
8. Миронова Г.Т., Бачиашвили А.К., Мазаев А.П. Ультразвуковая томография в диагностике забрюшинных неорганных опухолей // Мед. радиол. — 1986. — № 7. — С. 45–48.
9. Никитин А.М., Коплатадзе А.М., Манвелидзе А.Г. Диагностика и хирургическое лечение неорганных опухолей околопрямокишечной клетчатки у взрослых // Хирургия. — 1986. — № 9. — С. 65–69.
10. Ошибки в клинической онкологии. Руководство / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга — М. : Медицина, 1993.
11. Столяров В.И., Довгалоук А.З. Липосаркома забрюшинного пространства // Вестн. хир. — 1987. — № 5. — С. 43–45.
12. Ткачев С.И., Барканов А.А., Вайнсон А.А. Использование радиопротекторов в лучевой терапии онкологических больных // Материалы V российской онкологической конференции. — М., 2001.
13. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Остановка кровотечения клеем при операциях по поводу опухолей забрюшинного пространства // Хирургия. — 1981. — № 8. — С. 94–97.
14. Избранные лекции по клинической онкологии / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — М., 2000.

15. Чиссов В.И. Алгоритмы объёмов диагностики и лечения злокачественных новообразований (методические указания). — М., 2002.
16. Barkley H.T., Martin R.G., Romsdahi et al. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1988. — Vol. 14. — P. 693–699.
17. Benito Amparo, Vargas Jayjer, de Agustin Pedro. Horseshoe kidney presenting as a retroperitoneal mass. Report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology // Acta Cytol. — 1999. — Vol. 43, N 5. — P. 877–879.
18. Borden E.C., Amato D.A., Edmonson J.H. et al. Randomized comparison of doxorubicin and vindesin to doxorubicin for patients it metastatis soft tissue sarcomas // Cancer. — 1990. — Vol. 66. — P. 862–867.
19. Branwell V.H.C., Anderson D., Charette M.L. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adults patients with local advanced or metastatic soft-tissue sarcomas // The Cochrane Library. — Issue 2 — 2004.
20. Chanturia D, Khutulashvili N, Tsivtsivadze D. Компьютерная томография забрюшинных неорганных опухолей малого таза // Georg. J. Radiol. — 2001. — N 1. — P. 63–66.
21. Chen Hequn, Zhang Zhion, Qi Fan. Забрюшинные опухоли, связанные с почками и надпочечниками // China J. Mod. Med. — 2003. — Vol. 13, N 4. — P. 56–58.
22. Jemai A., Murray T, Samuels A. et al. Cancer statistics 2003 // CA Cancer J. Clin. — 2003. — Vol. 53. — P. 25–26.
23. Junginger Theodor, Budach Volker, Harms Dieter et al. Weichteilsarcome der Extremitaten, der brust und Bauchwand, und des retroperitoneus. Diagnostik und Therapie bei Erwachenen // Dtsch. Arztebl. — 2001. — Bd 98, H 50. — S. 2641–2646.
24. Lewis J.J., Leund D.N.Y. Woodruff J. et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution // Ann. Surg. — 1998. — P. 228–355.
25. NCCN Practice Guidelines in oncology. Vol. 1. — 2002.
26. Nielsen D.S., Cummings B., O'Sullivan B. et al. Preoperative end postoperative irradiation of soft tissue sarcomas. Effect on radiation field size // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1991. — Vol. 21. — P. 595–599.
27. Porter G.A., Cantor S.B., Ahmad S.A. et al. Cost-effectiveness of staging computed tomography of the chest in patients with T2 soft tissue sarcomas // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — P. 197–204.
28. Saito Mitsuru, Tsuchiya Norichiko, Inuma Masahiro et al. Забрюшинная экстрамедуллярная плазмоцитома. // Acta Urol. Jpn. — Vol. 49, N 12. — P. 735–739.
29. Sanchez-Martin Francisco M. Cirugia de la masa residual retroperitoneal // Arch. Esp. Urol. — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 535–546.

30. *Singer S., Corson I.M., Demetri G.D.* Prognostic factors predicative of survival for truncal and retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 185–195.
31. *Skora Jan, Steennski Piotr, Korta Krzysztof, Rusinski Artur.* Rzadki przypadek przywojaka w przestrzeni zaotrzewnowej // *Pol. Ptz. Chir.* — 2003. — Vol. 75, N 5. — P. 489–491.
32. *Smac Sarcoma.* Meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma of adults Meta-analysis of individual date // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 1647–1654.
33. *Souparis A., Papaziogas B., Alexandrakis A et al.* An unusual case of retroperitoneal assessor spleen with vascular supply directly from the aorta // *Minerva Chir.* — 2002. — Vol. 57, N 4. — P. 513–515.
34. *Spielman M., Sevin D., Le Chevalier T. et al.* Second line treatment in advanced sarcomas with vindesine and cisplatin by continuos // *Onkol.* — 1988. — Vol. 7. — P. 276.
35. *Spiro J.J., Gebhardt M.C., Iennings L.C.* Prognostic factors local control of sarcomas of the soft tissus managed by Radiation and surgery // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 540–546.
36. *Tambo Mitsuhiro, Fujimoto Kiyohide, Kondo Hideaki et al.* Миофибробластная опухоль воспалительного происхождения забрюшинного пространства. // *Hinyokika Kiyō Acta Urol. Jpn.* —2003. — Vol. 49, N 5. — P. 273–276.
37. *Tiemey J.E.* Adjuvant chemotherapy for resectable soft tissue sarcoma of adults. Meta-analysis of individual date // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 1647–1654.
38. *Willet Christopher G.* Intraoperative radiation therapy // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 6, N 5. — P. 209–214.
39. *Zang Yun-li, Guo Jian-ming ,Zhou Li-xin.* Хирургическое лечение первичных сарком забрюшинной области // *Chin. J. Gen. Surg.* — 2003. — Vol. 12, N 3. — P. 187–188.
40. *Zang Hong-Wei, Fan Guang-Ming, Wang Wei-Zhong et al.* Диагностика и хирургическое лечение 48 больных с первичными забрюшинными опухолями // *J. Forth Milit. Med. Univ.* — 2001. — Vol. 22, N 19. — P. 1774–1776.

ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Показатель заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП) в России составляет 8,5 на 100 000 населения в год. В 2002 г. диагноз РМП впервые установлен у 12 134 больных. В структуре онкологической заболеваемости населения РФ РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. На его долю среди всех онкологических заболеваний приходится 4,5% у мужчин и 1,03% у женщин. Смертность от рака мочевого пузыря в 2002 г. составила 7467 человек, из них 6028 мужчин и 1439 женщин [2].

В России в 2004 г. впервые выявлено 11 803 больных РМП, общее число больных РМП в 2004 г. составило 62 779 человек.

В США в структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 6% у мужчин и 2% у женщин, всего в год заболевает 56,9 тыс. человек. Смертность составляет 12 600 человек в год (8600 мужчин и 4000 женщин) [24].

В зависимости от географического положения заболеваемость РМП различается примерно в 10 раз. Так, в Западной Европе и США она выше, чем в Восточной Европе и странах Азии.

РМП встречается у мужчин чаще, чем у женщин (соотношение 5:1), что связано с большим распространением среди мужчин курения и профессий, связанных с канцерогенными веществами, увеличивающими риск развития заболевания [10].

Имеются расовые различия в заболеваемости РМП. Так, в США среди чернокожих мужчин и американских индейцев она соответственно в 2 и 8 раз ниже, а в азиатских поселениях на 60% ниже, чем среди белых американцев [41].

По возрастному составу преобладают лица старше 60 лет, в России они составляют 78,4%. Средний возраст заболевших в России мужчин 65,7 года, женщин 69,2 года.

СКРИНИНГ

Проводились многочисленные исследования с применением различных вариантов скрининговых программ, однако ни одна из них не оказалась эффективной. В настоящее время скрининг РМП не проводится^А [31, 53].

ФАКТОРЫ РИСКА

РМП — полиэтиологическое заболевание. Значительное число случаев РМП связано с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на уротелий.

Профессиональные вредности

Взаимосвязь между профессиональными вредностями и РМП известна более 100 лет. Было продемонстрировано, что у рабочих красильных и резиновых предприятий смертность от РМП в 30 раз выше, чем в популяции. Большинство канцерогенов — ароматические амины и их производные. В настоящее время установлено около 40 потенциально опасных производств: красильные, резиновые, каучуковые, нефтяные, алюминиевые, текстильные, с использованием смол и пластмасс и т.д. [12, 26, 47]. Имеются данные о повышенном риске развития РМП среди водителей автотранспорта. Так, в одном из исследований было установлено, что у водителей грузовиков относительный риск заболевания повышен в 1,17 раза, а у водителей автобусов — в 1,33 раза^А [6].

Отмечено повышение риска развития заболевания при потреблении воды с высоким содержанием мышьяка (Чили, Аргентина, Тайвань), побочными продуктами хлорирования, полученными при взаимодействии хлора с органическими веществами, содержащимися в воде, которые могут являться канцерогенами. В работе Wilkins и соавт. показано, что риск развития заболевания при потреблении хлорированной воды возрастает у мужчин в 1,8, а у женщин в 1,6 раза^С [57].

Лекарственные средства

На возникновение РМП способны влиять следующие лекарственные средства.

- Феноцетинсодержащие анальгетики (было проведено несколько исследований, показывающих повышение риска заболевания РМП в 2–6,5 раза при их постоянном применении) [37].
- Циклофосфамид — алкалоидное средство, применявшееся для лечения злокачественных опухолей. Результаты проведённых международных исследований (145 больных гранулематозом Вегене-

ра, 6000 больных неходжкинской лимфомой) продемонстрировали увеличение риска развития РМП более чем в 4,5 раза при его применении [51, 52].

Курение

Риск развития РМП у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих [31, 53]. Имеется прямая связь между риском развития заболевания, количеством выкуриваемых сигарет, длительностью курения, вида табачной продукции. При большом количестве выкуриваемых сигарет риск развития заболевания может увеличиваться в 6–10 раз по сравнению с некурящими^А [9]. Наибольшему риску подвергают себя курильщики папирос и сигарет без фильтра — он в 2 раза выше, чем у курящих сигареты с фильтром. Потребление чёрного табака, в котором более высокие концентрации ароматических аминов и их производных, повышает риск развития РМП в 2–3 раза по сравнению со светлым табаком. Курение сигар, трубки, жевание табака незначительно повышает риск заболевания. Продолжительность воздержания после прекращения курения пропорционально сокращает риск развития заболевания^А [9].

Радиация

Радиация увеличивает риск развития РМП. У больных, перенёсших облучение области таза по поводу рака цервикального канала, яичников, предстательной железы, риск возникновения РМП повышался в 1,5–4 раза и был пропорционален величине дозы облучения. Наибольший риск развития заболевания выявлен у больных, перенёсших облучение 5–10 лет назад. Для них характерно развитие высокодифференцированного инвазивного рака [42].

Отмечено повышение риска развития РМП в 3 раза у больных, перенёсших терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы.

Шистосоматоз

Эндемичные районы — Ближний Восток, Юго-Восточная Азия, Северная Африка. Среди заболевших шистосоматозом РМП развивается чаще, чем в популяции. У мужчин риск развития заболевания повышается в 3,9 раза, у женщин — в 5,7 раза. Характерно развитие плоскоклеточного рака [56].

Хронический цистит

Риск развития РМП повышается у больных хроническим циститом, с камнями мочевого пузыря, явлениями уростаза. Для боль-

ных с длительно стоящими в мочевом пузыре катетерами характерно повышение риска развития аденокарциномы мочевого пузыря [17].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика заболеваемости РМП направлена на устранение воздействующих на уротелий канцерогенных веществ, предотвращение и лечение хронических инфекций мочевыводящих путей, снижение количества курящих среди населения^А.

КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

Т – первичная опухоль

Добавление (m) должно быть сделано к соответствующей категории Т для указания множественности поражения. Добавление (is) может быть сделано к категории Т для указания одновременного присутствия карциномы *in situ*.

- TX – первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 – нет данных о первичной опухоли.
- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома.
- Tis – карцинома *in situ*.
- T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
- T2 – опухолевая инвазия мышечного слоя:
 - ✧ T2a – опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя;
 - ✧ T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя;
- T3 – опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку:
 - ✧ T3a – микроскопически;
 - ✧ T3b – макроскопически.
- T4 – опухоль распространяется на любой из этих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку:
 - ✧ T4a – опухолевая инвазия предстательной железы, или матки, или влагалища;
 - ✧ T4b – опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером не более 2 см в наибольшем измерении.

- N2 – метастаз в одном регионарном лимфатическом узле размером более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении или множественные лимфатические узлы, ни один из которых не превышает 5 см в наибольшем измерении.
- N3 – метастазы в регионарных лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении.

М – отдалённые метастазы

- MX – нет отдалённых метастазов.
- M1 – отдалённые метастазы.

pTNM – патолого-анатомическая классификация

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

G – гистологическая градация

- GX – степень дифференцировки не может быть оценена.
- G1 – высокодифференцированная опухоль.
- G2 – умереннодифференцированная опухоль.
- G3 – низкодифференцированная опухоль.
- G4 – недифференцированная опухоль.

Группировка рака мочевого пузыря по стадиям

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Стадия III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Стадия IV	T4b	N0	M0
	Любая T	N 1,2,3	M0
	Любая T	Любая N	M1

Гистологическая классификация рака мочевого пузыря

- Переходно-клеточный рак:
 - ✧ с плоскоклеточной метаплазией;
 - ✧ с железистой метаплазией;
 - ✧ с плоскоклеточной и железистой метаплазией.
- Плоскоклеточный рак.

- Аденокарцинома.
- Недифференцированный рак.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

Клинические проявления заболевания зависят от стадии РМП. Начальные стадии заболевания чаще всего протекают бессимптомно либо схожи с симптомами других заболеваний мочевыделительной системы, такими, как инфекции мочевыделительной системы, простатит, мочекаменная болезнь и т.д.

- Гематурия — ведущий симптом РМП^А. Частота бессимптомной микрогематурии в популяции может достигать от 2,5 до 13%. РМП проявляется как однократным эпизодом гематурии или микрогематурией, так и тотальной макрогематурией, приводящей к тампонаде мочевого пузыря. Степень гематурии не отражает размеры опухоли и стадии заболевания [28, 34]. При начальных стадиях заболевания однократный (или, редко, повторяющиеся) эпизод гематурии может быть единственным проявлением болезни, что приводит к позднему обращению больного за медицинской помощью и дезориентирует врача.
- Дизурические явления — учащённое и болезненное мочеиспускание с наличием императивных позывов. Патогенез дизурии при разных формах и стадиях болезни различен. Так, у больных с интраэпителиальной карциномой (Tis) дизурия, вероятнее всего, обусловлена изменением порога чувствительности рецепторного аппарата в структурах, формирующих позыв на мочеиспускание. При инфильтрирующих формах рака учащение мочеиспускания связано с ригидностью стенок и уменьшением ёмкости мочевого пузыря вследствие обширного поражения опухолью [1].
- Боль над лоном первоначально связана с актом мочеиспускания, в дальнейшем становится постоянной. Возникает боль в промежности, области крестца. Эти симптомы свидетельствуют о местно-распространённом опухолевом процессе. Появление боли в поясничной области связано с блоком устьев мочеточника опухолью и развитием гидронефроза. Боль в костях часто возникает при метастатическом поражении скелета.
- Симптомы, свидетельствующие о генерализации процесса: слабость, быстрая утомляемость, резкая потеря массы тела, анорексия.

Физикальное обследование

При осмотре важно оценить общее состояние больного. При массивной гематурии имеются проявления анемии: бледность кожных покровов, слабость, вялость. При тампонаде мочевого пузыря, острой задержке мочи больного беспокоят постоянные позывы на мочеиспускание, чувство распирания в проекции мочевого пузыря, боль в надлобковой области. В данной ситуации переполненный мочевой пузырь пальпируется над лоном. При увеличении объёма опухоли снижается ёмкость мочевого пузыря, нарушается его резервуарная функция, что проявляется постоянными позывами на мочеиспускание с небольшим количеством выделяемой мочи, частичным недержанием. При блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза положителен симптом поколачивания, пальпируется увеличенная почка. Кроме того, необходимы тщательный осмотр и пальпация зон возможного лимфогенного метастазирования. При местно-распространённом процессе информативна бимануальная пальпация мочевого пузыря, которая позволяет оценить размеры, подвижность опухоли, наличие инфильтрации окружающих тканей.

Цитологическое исследование мочи

Материал для цитологического исследования — осадок мочи. Чувствительность метода различна для опухолей разной дифференцировки.

- При высокодифференцированных опухолях, по разным данным, чувствительность составляет от 20 до 40%.
- При умереннодифференцированных опухолях — от 20 до 50%.
- При низко- и недифференцированных — от 60 до 90%.

Наиболее информативно цитологическое исследование мочи при раке *in situ* (более 90%)^А [18, 28, 36].

Уретроцистоскопия с биопсией

Уретроцистоскопия с биопсией — основной и обязательный метод обследования^А. При осмотре мочевого пузыря обращают внимание на количество новообразований, их расположение, размеры, характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный). Оценивают состояние не вовлечённой в процесс слизистой оболочки. Также осматривают слизистую оболочку мочеиспускательного канала — её состояние важно для выработки тактики лечения больного. Выполняют биопсию выявленных опухолевых образований или участка изменённой слизистой оболочки. Гистологическое подтверждение наличия опухоли необходимо для постановки диагноза РМП, выра-

ботки плана лечения больного. Во время цистоскопического исследования может проводиться фотодинамическая диагностика, однако клиническая значимость метода находится на стадии изучения^D.

Ультразвуковое исследование

- Трансабдоминальное.
- Трансректальное (у женщин трансвагинальное).
- Трансуретральное (инвазивный метод обследования, выполняют редко).

УЗИ проводят при наполненном мочевом пузыре. Оно даёт возможность оценить расположение, размеры, структуру, характер роста, распространённость опухоли. Оценивают ёмкость мочевого пузыря, деформацию стенок, характер роста опухоли, выход за пределы органа. Осматривают зоны регионарного метастазирования, верхние мочевыводящие пути, наличие или отсутствие гидронефроза. Необходимо выполнять УЗИ печени. Информативность метода резко снижается при опухолях размером менее 5 мм. При выявлении увеличенных или изменённых лимфатических узлов необходимо выполнять пункцию под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием [15].

Компьютерная томография. Магнитно-резонансная томография

Исследование наиболее информативно при местно-распространённых опухолях (T3, T4), для оценки экстравезикальной распространённости опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и верхних мочевыводящих путей [23]. При Tа–T2 информативность метода недостаточна высока, так как не позволяяет оценить инвазию слоёв стенки мочевого пузыря.

Экскреторная урография

Метод позволяет полностью визуализировать мочевыводящий тракт, выявить новообразования как в верхних мочевыводящих путях, так и в мочевом пузыре, оценить проходимость мочеточников.

Динамическая нефросцинтиграфия

Выполняют для оценки паренхиматозно-выделительной функции почек.

Рентгенография лёгких

Рентгенографию лёгких необходимо выполнять всем больным для оценки состояния лёгочной ткани. При подозрении на наличие

метастатического поражения лёгких выполняют КТ грудной клетки.

Сканирование костей скелета

Показана при подозрении на их метастатическое поражение.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Опухоли верхних мочевыводящих путей.
- Аномалии развития мочевыделительного тракта.
- Воспалительные заболевания мочевыводящих путей.
- Нефрогенная метаплазия.
- Плоскоклеточная метаплазия уротелия.
- Доброкачественные эпителиальные образования мочевого пузыря.

ЛЕЧЕНИЕ

ПОВЕРХНОСТНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Среди больных с впервые выявленным РМП у 70% имеется поверхностная опухоль. У 30% больных отмечается мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. В 40–80% случаев после трансуретральной резекции (ТУР) в течение 6–12 мес развивается рецидив, а у 10–25% больных — инвазивный рак.

Поверхностный рак включает следующие нозологии.

- Та — неинвазивная папиллярная карцинома (60%).
- Tis — карцинома in situ (10%).
- T1 — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань (30%).

Цель лечения

- Удаление существующей опухоли.
- Профилактика возникновения рецидива заболевания.
- Предотвращение развития инфильтративной опухоли.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Лечение поверхностного РМП начинают с ТУР мочевого пузыря (за исключением больных с тотальным поражением мочевого пузыря, им показана цистэктомия). При ТУР удаляют все видимые опухоли. Отдельно удаляют экзофитный компонент и основание опухоли. Это необходимо для правильного установления стадии

заболевания (pT), так как в зависимости от результатов вырабатывают дальнейшую тактику лечения больного.

Осложнения ТУР мочевого пузыря.

- Кровотечения (интраоперационные и послеоперационные), иногда требующие открытого хирургического вмешательства.
- Перфорация стенки мочевого пузыря; внутрибрюшинная перфорация требует лапаротомии, дренирования брюшной полости, ушивания дефекта стенки мочевого пузыря.

Дальнейшая тактика

В зависимости от прогностических факторов возникновения рецидива вырабатывают дальнейшую тактику лечения больного.

Низкий риск развития рецидива:

- изначальное выявление поверхностной опухоли;
- продолжительный безрецидивный период;
- 3 или менее опухоли диаметром не более 3 см каждая, сосочкового строения, на тонкой ножке;
- стадии pTis, pTa, высоко- или умеренно дифференцированные.

В этом случае лечение обычно ограничивается только ТУР с последующим тщательным динамическим наблюдением.

Высокий риск развития рецидива:

- многократные рецидивы поверхностного рака мочевого пузыря за короткий период времени;
- более 3 опухолей, любая из которых диаметром более 3 см, широкое основание опухоли;
- наличие инвазии субэпителиальной соединительной ткани (T1);
- низкодифференцированная или недифференцированная опухоль;
- наличие мультифокального рака *in situ* или рак *in situ*, ассоциированный с папиллярной опухолью.

Больным с высоким риском развития рецидива рекомендована внутрипузырная терапия.

Внутрипузырная иммунотерапия

Внутрипузырная БЦЖ-терапия

Вакцина БЦЖ — наиболее эффективный препарат, применение которого после ТУР приводит к снижению частоты возникновения рецидивов, по разным данным, в 32–68% случаев. Внутрипузырная БЦЖ-терапия — метод выбора, и его можно применять как самостоятельное лечение при раке *in situ*, эффективность, по данным литературы, достигает 70%^A. Лечение повышает продолжительность безрецидивного течения болезни. Внутрипузырная БЦЖ-терапия — единственный метод, приводящий к снижению частоты прогресси-

рования поверхностного РМП^В. Точный механизм действия БЦЖ-терапии неизвестен. Показано, что контакт микобактерий со стенкой мочевого пузыря формирует локальный иммунный ответ против инфекционного агента, в котором задействованы Т-лимфоциты, ряд цитокинов, макрофаги. Данные реакции оказывают противоопухолевое действие [7, 39].

Стандартная схема лечения — 6 еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ в дозе 120 мг.

Побочные эффекты наблюдают у 80% больных, чаще возникают после повторных инстилляций.

Побочное действие:

- дизурические явления;
- цистит;
- гематурия;
- повышение температуры тела.

Эти осложнения возникают через 2–3 ч после введения и продолжаются до 48 ч. При сохранении данных явлений до следующей инстилляции лечение необходимо прекратить^А [43].

Осложнения внутрипузырной БЦЖ-терапии возникают примерно в 5% случаев. Осложнения со стороны мочеполового тракта:

- гранулематозный цистит;
- гранулематозный простатит;
- эпидидимит;
- блок устья мочеточника;
- контрактура мочевого пузыря;
- абсцесс почки.

Системные осложнения:

- сепсис;
- пневмонит;
- гранулематозный гепатит;
- остеомелит.

Побочные явления БЦЖ-терапии, проходящие в течение 48 ч, специального лечения не требуют. При сохраняющемся более 48 ч цистите проводят противотуберкулёзную терапию изониазидом в дозе 300 мг в течение 2 нед. При инфекционных осложнениях мочеполового тракта назначают изониазид в дозе 300 мг и рифампицин в дозе 600 мг в течение 3–6 мес. При возникновении сепсиса или тяжёлой диссеминированной инфекции назначают изониазид в дозе 300 мг и рифампицин в дозе 600 мг в течение 6 мес.

Наряду с БЦЖ-терапией применяют **внутрипузырное введение интерферона-альфа и интерлейкина-2**. По данным ряда клинических исследований, эффективность данной терапии подтверждена, од-

нако сведения разнятся, в некоторых исследованиях эффективности данного лечения не получено. Преимущество — низкая токсичность и хорошая переносимость лечения^D.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря

Внутрипузырная послеоперационная терапия Ронколейкином[®] оказывает противовоспалительный и противоопухолевый эффект, полная и частичная регрессия опухолевого роста наблюдаются у 85,7% пациентов; 8–10-месячный безрецидивный период, в среднем, наблюдается у 84% больных.

Схема применения: 1,0 мг Ронколейкина[®] растворяют в 50,0 мл физиологического раствора и вводят внутрипузырно 2 раза в сутки 4 дня подряд, время экспозиции — 3 ч; интервал между введениями — 3 ч; курс иммунотерапии проводят после ТУР в адьювантном режиме 1 раз в месяц на протяжении 5–6 мес.

Внутрипузырная химиотерапия

Применяют внутрипузырные инстилляций таких препаратов, как доксорубин, эпирубин, тиотепа, гемцитабин, митомицин С. Применение внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению рецидивов, увеличению продолжительности безрецидивного течения, однако не сказывается на частоте прогрессирования процесса и выживаемости. В проведённых рандомизированных исследованиях было показано преимущество БЦЖ-терапии по сравнению с внутрипузырной химиотерапией^A.

Наиболее эффективный препарат — митомицин С^A. По данным исследований, его применение привело к снижению рецидивов по сравнению с изолированной ТУР до 15%. Препарат вводят в дозе 20–40 мг как однократно после ТУР, так и еженедельно многократно (до 10 раз) [45].

Фотодинамическая терапия

После внутривенного введения фотосенсибилизатора (5-амино-левулиновая кислота) при помощи лазера производят обработку слизистой оболочки мочевого пузыря. В ряде работ сообщается об уменьшении количества рецидивов после фотодинамической терапии, однако рандомизированные исследования не проводились. Клиническую значимость метода оценивать рано^D.

Радикальная цистэктомия

Ряду больных с поверхностным РМП показано оперативное лечение в объёме радикальной цистэктомии.

Показания:

- тотальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря;
- часто рецидивирующие опухоли, не чувствительные к внутривульварной терапии;
- низкодифференцированные и недифференцированные опухоли T1 на фоне рака in situ.

ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ведущее значение в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря имеет оперативное лечение. Стандартный хирургический подход к лечению этих больных — радикальная цистэктомия. Несмотря на лучшие онкологические результаты радикальной цистэктомии, актуальными остаются органосохраняющие операции (ТУР, резекция мочевого пузыря).

Радикальная цистэктомия

У мужчин стандартный объём радикальной цистэктомии — удаление единым блоком мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, предстательной железы с семенными пузырьками, двусторонняя тазовая (подвздошно-обтураторная) лимфаденэктомия. При опухолевом поражении простатической части уретры выполняют уретерэктомию.

У женщин стандартный объём радикальной цистэктомии включает двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и переднюю экзентерацию таза: удаление мочевого пузыря с покрывающей его брюшиной и паравезикальной клетчаткой, удаление матки с придатками, резекция передней стенки влагалища.

Так как при стандартной радикальной цистэктомии у мужчин возникает эректильная дисфункция, возможно выполнение нервосберегающей операции с сохранением кавернозных сосудисто-нервных пучков. Данная методика обеспечивает сохранение потенции у 60% больных.

Важным является вопрос о способе отведения мочи после радикальной цистэктомии. Необходимо, чтобы выбранный способ деривации мочи обеспечивал больному высокий уровень качества жизни, наименьшее количество послеоперационных осложнений.

Способы отведения мочи:

- наружное отведение мочи (уретерокутанеостомия, формирование резервуара с наложением уростомы);

- отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия);
- формирование ортотопического резервуара;
- формирование гетеротопического резервуара.

Формирование резервуара выполняют из различных отделов желудочно-кишечного тракта: подвздошной кишки, восходящей ободочной кишки, сигмовидной кишки, стебля желудка.

Наиболее типичные операции

- Операция Бриккера (уретероилиокутанеостомия). Выполняют радикальную цистэктомию. Выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 15–20 см и проксимальный конец сегмента зашивают. Дистальный конец сегмента выводят на кожу. Накладывают анастомозы между мочеточниками и проксимальной частью сегмента, отступя от ушитого конца на 3–4 см.
- Операция Стюдера (формирование ортотопического резервуара). Выполняют радикальную цистэктомию. Выделяют сегмент подвздошной кишки длиной 55–60 см. Из детубулязированных дистальных 40 см сегмента формируют сферический резервуар. Накладывают анастомозы между мочеточниками и нерассечённой приводящей частью сегмента (длина приводящего отдела 15 см). Формируют анастомоз с уретрой.

Послеоперационная летальность в крупных центрах составляет 2–5%. Интраоперационные осложнения — кровотечения, ранение прямой кишки.

Ранние послеоперационные осложнения составляют от 28 до 30%:

- длительный парез кишечника;
- кишечная непроходимость;
- несостоятельность везикоуретрального анастомоза;
- несостоятельность межкишечного анастомоза;
- гнойно-септические осложнения;
- острый пиелонефрит.

Поздние послеоперационные осложнения:

- эректильная дисфункция;
- стриктура пузырно-уретрального анастомоза;
- рубцевание уретеронеоцистоанастомоза;
- хронический пиелонефрит;
- метаболические нарушения (гиперхлорамический ацидоз, гиперкалиемия, гипернатриемия) [13, 48].

Общая 5-летняя выживаемость составляет 40–60%.

- pT1 — 75–83%;
- pT2 — 63–70%;
- pT3a — 47–53%;

- pT3b — 31–33%;
- pT4 — 19–28%.

Органосохраняющие операции

Органосохраняющие операции необходимо дополнить неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, химиолучевым лечением^А.

Резекция мочевого пузыря

Показания:

- первичное поражение мочевого пузыря;
- единственная опухоль по передней, задней, боковым стенкам и в верхушке или дне мочевого пузыря;
- расстояние от шейки не менее 3 см, размер не более 5см;
- достаточная ёмкость и функция мочевого пузыря.

Резекцию выполняют у пожилых больных с отягощённым соматическим состоянием. При резекции мочевого пузыря обязательно производят двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. При расположении опухоли вблизи устья мочеточника формируют уретеро-неоцистоанастомоз.

Осложнения:

- несостоятельность швов;
- формирование мочевого свища;
- острый пиелонефрит;
- нагноение послеоперационной раны.

В 38–76% случаев возникает рецидив заболевания, 5-летняя выживаемость составляет 32,5–79%.

Трансуретральная резекция мочевого пузыря

Ряд авторов считают возможным выполнение ТУР у больных со T2a стадией при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. Частота рецидивов достигает 70%.

ХИМИОТЕРАПИЯ

К химиотерапии чувствителен переходно-клеточный рак мочевого пузыря.

Неоадьювантная химиотерапия

Неоадьювантную химиотерапию проводят перед хирургическим или лучевым лечением.

Цели неоадьювантной химиотерапии:

- уменьшение объёма опухоли;

- воздействие на субклинические микрометастазы;
- повышение резектабельности опухолей;
- повышение выживаемости.

Главное преимущество неоадьювантной химиотерапии — возможность оценить её воздействие на первичный очаг, что может влиять на тактику дальнейшего лечения [46]. Неоадьювантная химиотерапия играет важную роль в последующем решении об органосохраняющем лечении. Показание к неоадьювантной химиотерапии — стадии T2–T4a рака.

Рекомендованная схема: 3 курса MVAC (метотрексат, винблагин, адриамицин и цисплатин) [5, 29, 30, 55].

При использовании цисплатинсодержащих схем, по разным данным, эффект был достигнут у 40–70% больных. Также в нескольких рандомизированных исследованиях было показано повышение выживаемости на 5–6% [14, 21, 22, 54]. Однако недостаёт данных, для того чтобы ответить на вопрос, улучшает ли выживаемость неоадьювантная химиотерапия цисплатин-содержащими препаратами^A [4].

Адьювантная химиотерапия

Адьювантную химиотерапию проводят после радикальной операции и результатов гистологического исследования. Лечение подлежат больные со стадией pT2b–4N0–1M0, соматически сохранные, способные перенести не менее 4 курсов химиотерапии. Проводились рандомизированные исследования с применением различных схем адьювантной химиотерапии, в большинстве из них были получены данные о продлении безрецидивного периода по сравнению с контрольной группой (только радикальная цистэктомия). Разницы в 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с контрольной группой не получено [8, 19, 44, 49, 50]. В настоящее время эффективность адьювантной химиотерапии остаётся предметом исследований. Рекомендованы режимы MVAC, цисплатин /гемцитабин^A [5, 29, 30, 55].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Воздействию лучевой терапии подлежат переходно-клеточные и плоскоклеточные опухоли^A.

Самостоятельная лучевая терапия

Самостоятельную лучевую терапию проводят у больных инвазивным переходно-клеточным РМП, которым по местной распространённости процесса, соматическому состоянию или вследствие отказа не выполнялась радикальная цистэктомия.

Лучевой терапии могут быть подвергнуты больные с нормальной функцией мочевого пузыря, достаточной ёмкостью мочевого пузыря и отсутствием инфекции мочевыводящих путей.

В большинстве случаев проводят дистанционную лучевую терапию, однако больным с небольшими (менее 5 см) солитарными образованиями может быть выполнена брахитерапия. Подведённая суммарная очаговая доза менее 60 Гр малоэффективна. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется 24–46%. При стадии T2 5-летняя выживаемость составляет 25,3–59%, при стадии T3 – 9,9–38%, при стадии T4 – 0–16%. Ответ на проведённое лечение наблюдается у 35–70% больных. Частота развития местных рецидивов составляет около 50%.

Осложнения возникают у 15% больных, наиболее распространёнными были цистит, гематурия, дизурические явления, проктит, диарея. Более чем у 2/3 мужчин развивается эректильная дисфункция.

Проведён анализ результатов рандомизированных исследований, в которых сравнивалась выживаемость больных после лучевой терапии и оперативного лечения, выживаемость была выше при оперативном лечении^A [16, 20, 25, 33, 38]. Однако данный вывод основан на небольшом количестве исследований и включённых в них больных.

Предоперационная лучевая терапия

Цели предоперационной лучевой терапии – снижение степени инвазии опухоли и предотвращение развития местного рецидива после хирургического вмешательства.

Суммарная очаговая доза составляет от 20 до 45 Гр. В ряде проведённых исследований отмечают снижение числа местных рецидивов после проведённой предоперационной терапии, однако в других исследованиях не отмечено её влияния на выживаемость и частоту местного рецидивирования^B [11].

Послеоперационная лучевая терапия

Показания: местно-распространённые опухоли (pT3–4) и наличие «положительного хирургического края».

Подведённая суммарная очаговая доза составляет 50–60 Гр. Выполняют в срок до 4 мес после операции. В связи с изменением топографо-анатомических соотношений после удаления мочевого пузыря отмечают увеличение постлучевых осложнений, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Эффективность послеоперационной лучевой терапии не доказана^C.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

РМП метастазирует как лимфогенным, так и гематогенным путём.

Лимфогенные метастазы:

- obturatorные лимфатические узлы — 74%;
- наружные подвздошные лимфатические узлы — 65%;
- пресакральные лимфатические узлы — 25%;
- общие подвздошные лимфатические узлы — 20%;
- паравезикальные лимфатические узлы — 16%.

Гематогенные метастазы:

- печень — 38%;
- лёгкие — 36%;
- кости — 27%;
- надпочечники — 21%;
- кишечник — 13%.

Химиотерапия

В качестве монотерапии используют большое число препаратов, наиболее активные из них цисплатин, метотрексат. Менее эффективны винбластин, доксорубицин, циклофосфан, 5-фторурацил, митомицин С. Цисплатин — наиболее эффективный препарат для монотерапии^В. Более эффективна полихимиотерапия^А [29, 40]:

- MVAC (метотрексат 30 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; винбластин 3 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; доксорубицин 30 мг/м² на 2-й день; цисплатин 70 мг/м² на 2-й день). Цикл составляет 28 дней. Эта схема более токсична^А [55]. Средняя продолжительность жизни составляет 12–13 мес. Положительный эффект у 65–72% больных.
- Гемцитабин (1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни) + цисплатин (75 мг/м² в 1-й день). Средняя продолжительность жизни составляет 12–14 мес. Положительный эффект отмечен у 41–57% больных. Схема менее токсична^А [27, 35, 55].

Осложнения:

- нарушение функции почек;
- нейропатия;
- тошнота;
- алопеция;
- ототоксичность;
- миелосупрессия;
- периферическая нейропатия.

В 3–5% случаев возникает летальный исход от осложнений химиотерапии.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рекомендуют придерживаться следующих алгоритмов динамического наблюдения^А.

При органосохранном лечении:

- Цистоскопическое исследование с цитологическим анализом мочи, УЗИ малого таза, брюшной полости, биохимический и общий анализы крови в первые 2 года 1 раз в 3 мес, 3–4-й год 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год.
- Рентгенографическое исследование грудной клетки 1 раз в 6 мес.
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1 раз в 1–2 года.

При радикальной цистэктомии:

- УЗИ малого таза, брюшной полости, почек, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализы крови 1 раз в 3 мес в течение 1 года, в следующие 3 года 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год.
- КТ, МРТ, внутривенная урография 1–2 раза в год.

Сканирование костей скелета, КТ грудной клетки выполняют при подозрении на наличие отдалённых метастазов для динамического наблюдения у больных генерализованным РМП.

Литература

1. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // *Практ. онкология*. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 200–201.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г. — М., 2004.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004. — М., 2005.
4. *Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer* // *The Cochrane Library*. — Chichester : John Wiley, 2004. — Issue 4 .
5. Bajorin D.F. Plenary debate of randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC plus cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 17S.
6. Boffetta P., Silverman D.T. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure // *Epidemiology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 125.
7. Bohle A., Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 964.
8. Bono A.V., Benvenuti C., Reali L. et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic cooperative Group // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1989. — Vol. 303. — P. 533.

9. Brennan P., Bogillot O., Cordier S. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 86. — P. 289.
10. Castela J.E., Yuan J.M., Skipper P.L. et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk // J. Natl Cancer. Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 538.
11. Cole C.J., Pollack A., Zagars G.K. et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 32. — P. 331.
12. Cole P., Hoover R., Friedell G.H. Occupation and cancer of the lower urinary tract // Cancer. — 1972. — Vol. 29. — P. 1250.
13. Cookson M.S., Chang S.S., Wells N., Parekh D.J. Complications of Radical Cystectomy For Nonmuscle Invasive Disease: Comparison With Muscle Invasive Disease // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 101.
14. Cortesi E. Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: A prospective randomized clinical trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 14. — P. 237.
15. Datta S.N., Allen G.M., Evans R. et al. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria — a report of over 1,000 cases // Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 2002. — Vol. 84. — P. 203.
16. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time // Radiother. Oncol. — 1995. — Vol. 36. — P. 183.
17. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 1106.
18. Donat M.D., Herr H.W. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis // Urologic Oncology / eds J.E. Osterling, J.P. Richie. — Philadelphia : W.B. Saunders Harcourt Brace, 1997. — P. 215.
19. Freiha F., Reese J., Torti F. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer // J. Urol. — 1996. — Vol. 155. — P. 495.
20. Gospodarowicz M.K., Quilty P.M., Scalliet P. et al. The place of radiation therapy as definitive treatment of bladder cancer // Int. J. Urol. — 1995. — Vol. 2. — Suppl. 2 — P. 41.
21. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 859.
22. Hall R.R. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 21. — P. 178.

23. Herr H.W. Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management // *Urology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 324.
24. Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer. J. Clin.* — 2002. — Vol. 52. — P. 23.
25. Jenkins B.J., Caulfield M.J., Fowler C.G. *et al.* Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer // *Br. J. Urol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 343.
26. Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression // *Cancer. Control*. — 2000. — Vol. 7. — P. 325.
27. Kaufman D., Raghavan D., Carducci M. *et al.* Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1921.
28. Khadra M.H., Pickard R.S., Charlton M. *et al.* A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 524.
29. Loehrer P., Einhorn L.H., Elson P.J. *et al.* A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1066.
30. Logothetis C.J., Dexeus F., Sella A. *et al.* A prospective randomized trial comparing CISCA to MVAC chemotherapy in advanced metastatic urothelial tumors // *J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 1050.
31. Logsetty S. Screening for bladder cancer. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. — Ottawa : Health Canada, 1994. — P. 826–836.
32. Lutzeyer W., Rubben H., Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 127. — P. 250.
33. Mameghan H., Fisher R., Mameghan J. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 247.
34. Mohr D.N., *et al.* Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study // *JAMA*. — 1986. — Vol. 256. — P. 224.
35. Moore M.J., Winkquist E.W., Murray N. *et al.* Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 2876.
36. Pfister C., Chautard D., Devonec M. *et al.* Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: results of a French multicenter study // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 169. — P. 921.
37. Piper J.M., Tonascia J., Matanoski G.M. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 292.

38. Pollack A., Zagars G.Z. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder // *Semin. Urol. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 86.
39. Prescott S., Jackson A.M., Hawkyard S.J. et al. Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette-Guerin: local immune mechanisms // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — Suppl. 3. — P. 91.
40. Saxman S., Propert K., Einhorn L. et al. Long term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial cancer: a cooperative group study // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2564.
41. Schatte E., Grunenfelder J., Fradet Y., Miles B.J. Epidemiology of bladder cancer // *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* — 2nd ed. / eds N.J. Vogelzang et al. — Philadelphia : Lippincott; Williams and Wilkins, 2000. — P. 283.
42. Sella A., Dexeus F.H., Chong C. et al. Radiation therapy-associated invasive bladder tumors // *Urology.* — 1989. — Vol. 33. — P. 185.
43. Shelley M.D., Court J.B., Kynaston H. et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000; CD001986.
44. Skinner D.G., Daniels J.R., Russell C.A. et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 459.
45. Solsona E., Iborra I., Ricos J.V. et al. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1120.
46. Splinter T.A., Scher H.I., Denis L. et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group // *Ibid.* — 1992. — Vol. 147. — P. 606.
47. Stadler W. Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer // *Int. J. Oncol.* — 1993. — Vol. 3. — P. 549.
48. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 666.
49. Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 302.
50. Studer U., Bacchi M., Biederman C. et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial // *Ibid.* — 1994. — Vol. 152. — P. 81.

51. *Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124. — P. 477.

52. *Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al.* Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma // *J. Natl Cancer Inst.* — 1995. — Vol. 87. — P. 524.

53. *U.S. Preventive Services Task Force.* Screening for Bladder Cancer in Adults: Recommendation Statement. June 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. — Rockville.

54. *Vale C.* Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1927.

55. *von der Maase H., Hansen S.W., Roobeerts J.T. et al.* Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 3068.

56. *Wright W.* Geographical distribution of schistosomes and their intermediate hosts // *Epidemiology and Control of Schistosomiasis (Bilharziasis)* / ed. N. Ansari. — Basel : S. Karger, 1973. — P. 32.

57. *Wiekens Jr.III, Comstock G.W.* Source of drinking water and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from third National Cancer Survey // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1977. — Vol. 58. — P. 525–577.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. Заболеваемость и смертность от РПЖ наиболее высока в индустриально развитых странах.

По среднему показателю заболеваемости в различных странах и регионах мира РПЖ занимает 4-е место в структуре онкологической патологии [74, 90]. В США РПЖ в последние годы устойчиво занимает 1-е место (29%) по показателю заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин и 2-е место (13%) после рака лёгкого в структуре смертности [40, 94]. В 2004 г. РПЖ в США впервые диагностирован у 232 090 мужчин, более 30 000 мужчин умерли от этого заболевания [40, 74, 94].

В странах Европейского союза ежегодно 84 000 мужчин заболевают РПЖ, а смертность от РПЖ составляет 9% в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у мужчин [7, 54].

В России в 2004 г. впервые выявлено 14 565 новых случаев РПЖ, всего в 2004 г. в России наблюдалось 54 756 больных РПЖ [54, 74, 94]. Прирост заболеваемости за период с 1993 по 2003 г. составил 77,65%.

Распространённость РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Наиболее высока заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая — у китайцев, проживающих в Китае [107].

Помимо расовых особенностей, факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания^А. Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, вдвое выше, чем в популяции; если болели 2 или более родственников,

риск заболевания РПЖ возрастает в 5–11 раз [41, 108]. Показатель заболеваемости белых американцев в возрасте до 65 лет составляет 44 на 100 000, а в возрасте 65–74 лет — 900 на 100 000 [107]. Риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [29].

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время специфическая профилактика РПЖ не разработана. В некоторых исследованиях показана профилактическая роль финастерида (ингибитор 5-альфа-редуктазы)^С [111], соевых продуктов^С [53], ликопина^В [38], селена^С [128], витамина Е^Д [48].

СКРИНИНГ

Скрининг РПЖ проводят на основании определения уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке и пальцевого ректального исследования. Эффективность скрининга можно оценивать только по снижению смертности от РПЖ, в настоящее время она не доказана^А, хотя продолжают крупные мультицентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности скрининга РПЖ в США и Европе, результаты которых ожидаются в 2008 г. Скрининг может приводить к ложноположительным результатам, осложнениям биопсии и лечения, которое проводится по поводу клинически незначимых опухолей. Проведение исследований с целью ранней диагностики РПЖ необходимо обсуждать с пациентом [101, 116].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СИСТЕМЕ TNM

T — первичная опухоль

TX — недостаточно данных для определения первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — клинически неопределяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):

T1a — опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани не более 5% резецированной ткани предстательной железы);

T1b — опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани более 5% резецированной ткани предстательной железы);

T1c — опухоль выявлена при игольчатой биопсии (выполненной в связи с повышением уровня ПСА).

T2 — опухоль локализуется в предстательной железе*:

T2a — опухоль локализуется в одной доле;

T2b — опухоль распространяется на обе доли.

T3 — опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы**:

T3a — опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон);

T3b — опухоль прорастает в семенные пузырьки.

T4 — опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или переднюю брюшную стенку).

N — регионарные лимфатические узлы***

NX — недостаточно данных для определения статуса лимфатических узлов.

N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы****

MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M0 — нет отдалённых метастазов.

M1 — отдалённые метастазы.

M1a — метастазы в лимфатических узлах, не относящихся к регионарным.

M1b — метастазы в костях.

M1c — метастазы в других органах.

* Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую, классифицируют как T1c.

** Инвазия опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) предстательной железы классифицируют как T2, но не как T3.

*** Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на определение символа N.

**** При выявлении более одной локализации метастазов используют более распространённый символ.

рТ – патоморфологическая оценка первичной опухоли

рТ2 – опухоль ограничена капсулой предстательной железы*:

рТ2а – опухоль локализована в одной доле;

рТ2b – опухоль локализована в обеих долях.

рТ3 – экстракапсулярное распространение опухоли:

рТ3а – экстракапсулярная инвазия в клетчатку;

рТ3b – инвазия семенных пузырьков.

рТ4 – прорастание в мочевой пузырь, прямую кишку или мышцы.

Степень дифференцировки (по классификации ВОЗ)

GX – дифференцировка не может быть определена.

G1 – высокодифференцированный рак.

G2 – умереннодифференцированный рак.

G3 – низкодифференцированный рак.

G4 – недифференцированный рак.

Группировка РПЖ по стадиям

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2–3
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
III	T3	N0	M0	Любая G
IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

Морфологическая классификация РПЖ

■ Аденокарцинома:

- ✧ мелкоацинарная;
- ✧ крупноацинарная;
- ✧ криброзная;
- ✧ папиллярная;
- ✧ солиднотрабекулярная;

* Не существует патоморфологической стадии T1.

- ◇ эндометриоидная;
- ◇ железисто-кистозная;
- ◇ слизееобразующая.
- Переходно-клеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.

Морфологическая классификация по шкале Глисона

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глисоном (Gleason). По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — низкодифференцированная опухоль. Так как РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространённую гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет важное прогностическое значение для предсказания патоморфологической стадии процесса и оценки результатов лечения РПЖ.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

На ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как опухоль чаще всего развивается в периферических отделах. При прогрессировании опухолевого процесса появляются симптомы, которые можно разделить на 3 группы.

- Симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, стрессовое недержание мочи.
- Симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боли в надлобковой области и промежности.
- Симптомы, связанные с отдалёнными метастазами: боли в костях, боли в пояснице (при обструкции мочеточников), отёк нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

Основные методы диагностики — пальцевое ректальное обследование, определение концентрации ПСА в сыворотке и трансректальное УЗИ^А [37].

Пальцевое ректальное исследование

Пальцевое ректальное обследование позволяет выявить опухоли предстательной железы, локализующиеся в периферических отделах, если их объём превышает 0,2 мл. Выявление патологических изменений в предстательной железе (в зависимости от опыта врача) свидетельствует о наличии РПЖ в 15–40% случаев. Проведение этого обследования для скрининга у бессимптомных мужчин приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4% случаев [19, 80].

ПСА

ПСА — калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками предстательной железы. ПСА — не опухолеспецифический, а органоспецифический маркёр, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хроническом простатите^А. Острая задержка мочеиспускания, биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать для правильной интерпретации данных. Пальцевое ректальное обследование сопровождается клинически значимым изменением уровня маркёра [23].

Средним нормальным уровнем ПСА считают 4 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркёра: в возрасте 40–49 лет — 0–2,5 нг/мл, 50–59 лет — 0–3,5 нг/мл, 60–69 лет — 0–4,5 нг/мл, 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл^В [71]. Терапия финастеридом при доброкачественной гиперплазии предстательной железы приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл^А [31].

При повышении уровня ПСА выше нормы показана биопсия предстательной железы.

При уровне ПСА 4–10 нг/мл у большинства мужчин (75%) диагностируют доброкачественные заболевания предстательной железы, при уровне ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ^А [15]. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ^С [64].

Для повышения специфичности маркёрной диагностики при выявлении раннего РПЖ применяют следующие модификации определения ПСА.

- Плотность ПСА — отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для РПЖ более характерна плотность $> 0,15^B$ [6].
- Плотность ПСА переходных зон — отношение уровня ПСА к объёму переходных зон предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для РПЖ более характерна плотность переходных зон $> 0,35^B$ [132].
- Молекулярные формы (фракции) ПСА — отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА. Для РПЖ более характерно отношение $< 0,1^A$ [14, 17].
- Скорость прироста ПСА — увеличение уровня ПСА в течение определенного времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,75 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ^C [13].

Модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [14].

Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ, определение уровня ПСА используют также для стадирования опухолевого процесса и мониторинга за больными после проведённого местного лечения или в процессе системного лечения^A [56, 75, 106].

Трансректальное УЗИ

Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипоехогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы [61]. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипоехогенные, так и гиперэхогенные участки. 37,6% опухолей предстательной железы, диагностированных при биопсии, представлены изоэхогенными участками при трансректальном УЗИ^C [33].

Трансректальное УЗИ проводят для решения двух важных задач:

- выявления патологических участков в предстательной железе, подозрительных на РПЖ;
- повышения точности трансректальной биопсии предстательной железы.

Для повышения чувствительности и специфичности трансректального УЗИ используют доплеровское УЗИ, но оно находится на стадии клинического изучения^D [78].

Результаты, указывающие на вероятность РПЖ, хотя бы одного из трёх методов базисной диагностики, — показание к выполнению трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы^В [66].

Биопсия предстательной железы

Стандартная методика выполнения биопсии предстательной железы — трансректальная мультифокальная биопсия под контролем трансректального УЗИ^В [49].

Для выполнения трансректального УЗИ наиболее часто используют ректальный датчик с частотой 5–8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18 G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15–20 мм.

Подготовка больного к биопсии:

- очистительная клизма^В [26];
- назначение антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг в течение 3 дней)^В [5];
- применение местных анестетиков (введение лидокаина в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином)^В [1, 51].

Минимальное количество биоптатов должно быть равно 6 (стандартная биопсия). Кроме рандомизированной биопсии, выполняют забор материала из подозрительных (гипоэхогенных) участков предстательной железы. Увеличение числа биоптатов за счёт дополнительных точек в периферических и переходных зонах предстательной железы приводит к повышению частоты выявления РПЖ. Количество точек для биопсии может достигать 10, 12 и 18 и определяется в зависимости от объёма предстательной железы^А [30].

Выполнение повторной биопсии показано при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования^А. Повторная биопсия позволяет выявить РПЖ у 20% мужчин с отсутствием данных о наличии опухоли при первичном гистологическом исследовании^В [57].

Показания к повторной биопсии:

- сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;
- свободный ПСА/общий ПСА < 10%;
- плотность ПСА > 15%;
- простатическая интерстициальная неоплазия тяжёлой степени. При наличии тяжёлой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии составляет 50–100%^А [43, 133].

Определение распространённости опухолевого процесса (стадирование)

Для определения распространённости первичной опухоли (локализованный или экстракапсулярный процесс) используют пальцевое ректальное исследование, методы лучевой диагностики и прогностические факторы.

Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли предстательной железы

- Трансректальное УЗИ. Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3 по данным одного трансректального УЗИ низкая, 60% экстракапсулярных опухолей не диагностируют до операции [34], в связи с чем трансректальное УЗИ не может быть рекомендовано как единственный метод определения распространённости первичной опухоли^c [95].
- МРТ. Более чувствительный метод для диагностики экстрапростатической инвазии опухоли по сравнению с наружной МРТ — динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография с контрастным усилением и использование эндоректальной магнитной катушки, что позволяет повысить точность стадирования на 16% [98].
- КТ предстательной железы менее информативна, чем МРТ, для дифференциальной диагностики локализованного и экстрапростатического процесса, но КТ чаще применяют для планирования дистанционной лучевой терапии [86].

При подозрении на инвазию семенных пузырьков выполняют их биопсию под контролем трансректального УЗИ.

Показания к биопсии семенных пузырьков:

- клиническая стадия T2b и уровень ПСА >10 нг/мл^c [3];
- наличие опухоли в биоптатах из основания предстательной железы^c [42].

Основные прогностические факторы, определяющие стадию опухолевого процесса:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона;
- клиническая стадия по данным пальцевого ректального обследования и лучевых методов диагностики.

На основе комбинации данных прогностических факторов разработаны таблицы и номограммы, с высокой точностью предсказывающие вероятность определённой патоморфологической стадии опухоли^a. Наиболее популярны таблицы Partin и номограммы Kattan [75, 77].

Кроме основных, используют дополнительные факторы прогноза:

- перинеуральная инвазия опухоли;
- число позитивных биоптатов;
- процент раковых клеток в биопсийных столбиках;
- длина раковой ткани в биопсийных столбиках.

Для определения состояния внутритазовых лимфатических узлов выполняют КТ или МРТ малого таза, но чувствительность этих методов низка и составляет 0–70%^С [50]. Точность лучевых методов диагностики повышает пункционная биопсия лимфатических узлов под контролем КТ или УЗИ^А [127].

Наиболее точный метод диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах (золотой стандарт) — двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, которую можно выполнять из надлобкового (открытого) и лапароскопического доступа^А [63]. Лимфаденэктомию производят в тех случаях, когда планируется местное лечение РПЖ.

У больных с уровнем ПСА < 10 нг/мл, клинической стадией T1a–T2a и суммой Глисона < 7 баллов вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3%, поэтому в этих случаях тазовую лимфаденэктомию можно не выполнять^А [32].

Методы диагностики отдалённых метастазов

- Сцинтиграфия скелета.
- УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости.
- Рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Косвенный признак метастатического поражения скелета — повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которое выявляют у 70% больных с генерализацией процесса^С [126]. Сцинтиграфию костей можно не выполнять у больных с суммой Глисона < 10 баллов, отсутствием клинической симптоматики поражения скелета и высоко- или умереннодифференцированными опухолями^А [70, 72].

ЛЕЧЕНИЕ

Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)

Тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) предполагает отказ от немедленного лечения больного при выявлении РПЖ с динамическим наблюдением и проведением терапии при признаках прогрессирования болезни. Такой тактический вариант предлагают пациентам с выраженной интеркуррентной патологи-

ей, он позволяет избежать осложнений и побочных реакций радикальных методов лечения.

Показания к проведению тщательного наблюдения:

- локализованный РПЖ (T1a–T2bN0M0);
- ожидаемая продолжительность жизни больного менее 10 лет (при TaG1–G2 < 15 лет);
- высокодифференцированная опухоль;
- тяжёлые сопутствующие заболевания.

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями составляет 87%, а больных с низкодифференцированными опухолями — 34%^B [20]. Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в различных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7%, 5 баллов — 6–11%, 6 баллов — 18–30%, 7 баллов — 42–70%, 8–10 баллов — 67–80%^C [2].

При появлении признаков прогрессирования процесса или по желанию больного назначают гормональное лечение, однако пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии РПЖ приводит к более продолжительной опухолеспецифической выживаемости, чем при отсроченном начале лечения^B [65].

Радикальная простатэктомия

Оперативное лечение (радикальная простатэктомия) подразумевает удаление предстательной железы с семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала. Цель операции при локализованном и некоторых вариантах местно-распространённого РПЖ — полное излечение больного. Реже радикальную простатэктомию выполняют с паллиативной целью при лечении местно-распространённого РПЖ, в этих случаях задача оперативного вмешательства — удаление основной массы опухоли для повышения эффективности консервативных методов лечения.

Варианты операционного доступа при выполнении радикальной простатэктомии:

- позадилобная радикальная простатэктомия;
- промежностная радикальная простатэктомия;
- лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Радикальное хирургическое лечение обычно выполняют у больных РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Показания к радикальной простатэктомии:

- опухоли T1aG1–G2 при ожидаемой продолжительности жизни более 15 лет;

- опухоли T1aG3;
- опухоли T1b–T2b;
- опухоли T3a:
 - ✧ ограниченная экстракапсулярная инвазия;
 - ✧ степень дифференцировки < 8 баллов по шкале Глисона;
 - ✧ уровень ПСА < 20 нг/мл.

Противопоказания к радикальной простатэктомии:

- нет улучшения выживаемости по сравнению с консервативным лечением:
 - ✧ ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет;
 - ✧ опухоли T1a при ожидаемой продолжительности жизни менее 15 лет;
 - ✧ опухоли T1a при степени дифференцировки < 7 баллов по шкале Глисона;
- низкая вероятность излечения:
 - ✧ опухоли T3a с обширной экстракапсулярной экстензией, дифференцировкой ≥ 8 баллов по Глисону или уровнем ПСА > 20 нг/мл;
 - ✧ опухоли T3b;
 - ✧ любая T при N+.

Хирургическое вмешательство — наиболее радикальный метод лечения, и большинство урологов рассматривают его как метод выбора при лечении локализованного РПЖ^A [118]. Преимущества радикальной простатэктомии перед консервативными методами лечения [58]:

- полное удаление интракапсулярной опухоли;
 - точное стадирование опухолевого процесса;
 - излечение сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы, имеющей клинические проявления;
 - лёгкий и удобный мониторинг в послеоперационном периоде (снижение уровня ПСА до 0);
 - меньшее беспокойство больного в послеоперационном периоде.
- Относительные недостатки радикальной простатэктомии [58]:
- большая операция;
 - послеоперационная смертность;
 - возможные осложнения;
 - операция может не являться необходимой у определённой категории больных.

Наиболее распространённый вариант операции — позадилоная радикальная простатэктомия. При этом варианте операционного доступа можно выполнять двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. Кроме того, в некоторых исследованиях демонстрируется бо-

лее высокая частота положительных хирургических краёв при выполнении промежностной простатэктомии по сравнению с позадилононым доступом^с [10, 124].

Преимущества промежностной простатэктомии [100]:

- меньшая интраоперационная кровопотеря;
 - лучшая визуализация везикоуретрального анастомоза;
 - меньшие сроки госпитализации, быстрая реабилитация больного.
- Недостатки промежностной простатэктомии [100]:
- невозможность выполнения тазовой лимфаденэктомии;
 - более частая травма прямой кишки;
 - затруднения при выполнении нервосберегающей техники.

Для оценки состояния тазовых лимфатических узлов перед промежностной радикальной простатэктомией выполняют лапароскопическую тазовую лимфаденэктомию^а [100].

В последние годы широкое распространение получила лапароскопическая радикальная простатэктомия, которую можно выполнить чрезбрюшинным и внебрюшинным доступами. Онкологические и функциональные результаты лапароскопической простатэктомии не отличаются от таковых позадилононой и промежностной операции, в то же время применение лапароскопической техники приводит к снижению числа осложнений и более быстрой реабилитации больных после операции^а [45, 93]. Один из вариантов лапароскопической операции — робот-ассистированная радикальная простатэктомия [92].

Осложнения радикальной простатэктомии [46, 62, 131]:

- смертность — 0–1,2%;
- травма прямой кишки — 0,6–2,9%;
- ранение мочеочника — 0,2%;
- тромбоз вен нижних конечностей — 1,1–1,4%;
- тромбоэмболия лёгочной артерии — 0,6–1,4%;
- острый инфаркт миокарда — 0,4–0,7%;
- полное недержание мочи — 0,8–3%;
- стрессовое недержание мочи — 5–19%;
- стриктура анастомоза — 8,6–8,7%;
- массивное лимфоцеле — 0,2%.

Эректильная дисфункция развивается у всех больных после выполнения радикальной простатэктомии без применения нервосберегающей техники. Для сохранения эректильной функции разработана техника операции, при которой сохраняют кавернозные нервно-сосудистые пучки [121]. Показания к применению нервосберегающей техники:

- нормальная эректильная функция до операции;

- отсутствие опухоли в области верхушки и заднебоковых отделах предстательной железы (по данным биопсии);
- уровень ПСА < 10 нг/мл.

Результаты радикальной простатэктомии при лечении больных локализованным и местно-распространённым РПЖ представлены в табл. 1 [16, 73, 76, 114, 131].

Таблица 1. Результаты радикальной простатэктомии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Средний срок наблюдения, мес	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
А. Partin и соавт. (1993)	894	53	87	77
W. Catalona и соавт. (1994)	925	28	78	65
М. Ohori и соавт. (1994)	500	36	76	73
J. Trapasso и соавт. (1994)	601	34	69	47
Н. Zincke и соавт. (1994)	3170	60	70	52

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия так же, как и радикальная простатэктомия, относится к радикальным методам лечения локализованного РПЖ. При местно-распространённом РПЖ лучевую терапию проводят с целью улучшения выживаемости больных и чаще комбинируют с гормонотерапией. Цель лучевой терапии — максимально точное достижение терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани предстательной железы при минимальном лучевом воздействии на окружающие органы и ткани [105].

Варианты лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия:
 - ✧ фотонная:
 - стандартная (конвенциональная);
 - 3D-конформная;
 - лучевая терапия с модуляцией интенсивности;

- ◇ корпускулярная:
протонная (высокоэнергетические протоны);
нейтронная (быстрые нейтроны);
- ◇ внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):
временная;
постоянная;

■ сочетанная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространённый способ лучевой терапии РПЖ – дистанционное фотонное облучение.

Показания к дистанционной лучевой терапии:

- локализованный РПЖ (T1a–T2bN0M0);
- местно-распространённый РПЖ (T3–T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).

Противопоказания к дистанционной лучевой терапии:

- абсолютные:
 - ◇ предшествующее облучение малого таза;
 - ◇ острый воспалительный процесс прямой кишки;
 - ◇ постоянный уретральный катетер;
 - ◇ ожирение IV степени;
- относительные:
 - ◇ сниженная ёмкость мочевого пузыря;
 - ◇ хроническая диарея;
 - ◇ инфравезикальная обструкция, требующая надлобковой цистостомии;
 - ◇ язвенный колит в стадии ремиссии.

Преимущества дистанционной лучевой терапии:

- возможно полное излечение;
- нет необходимости в хирургическом лечении;
- лечение можно проводить амбулаторно.

Недостатки дистанционной лучевой терапии:

- длительное лечение (1,5–2 мес);
- трудности в оценке эффективности лечения;
- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- неизлечиваемость сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
- возможные осложнения;
- лучевая терапия может не являться необходимой у определённой категории больных.

При стандартной (конвенциональной) лучевой терапии используются методики планирования, при которых предстательная железа

и семенные пузырьки идентифицируются, исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь и прямая кишка)^А [83]. Облучение проводят, как правило, с 4 полей. Суммарная очаговая доза (СОД) на предстательную железу должна составлять 65–70 Гр, на тазовые лимфатические узлы – 45–50 Гр, ежедневная доза облучения – 1,8–2,0 Гр^А [82]. При низком риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение регионарных зон не проводят.

Факторы, влияющие на эффективность лучевой терапии локализованного РПЖ:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли;
- клиническая стадия РПЖ;
- СОД.

Повышение СОД, подводимой к предстательной железе, приводит к улучшению результатов лучевого лечения РПЖ. В 4 рандомизированных исследованиях, включающих 1465 больных локализованным РПЖ, увеличение дозы облучения > 66 Гр приводило к снижению смертности от РПЖ на 29% по сравнению с пациентами, получившими дозу < 66 Гр^В [117]. В другом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших дозу ≥ 72 Гр, составила 87% по сравнению с 55% в группе больных, получивших дозу < 72 Гр^В [117].

Повышение СОД при проведении конвенциональной лучевой терапии неизбежно ведёт к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевого лечения с одновременным снижением радиационных осложнений разработана методика 3D-конформной лучевой терапии, при которой клинический объём облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы. Методика конформного облучения предусматривает проведение ряда мероприятий:

- иммобилизацию больного с помощью специальных устройств;
- топометрию на компьютерном томографе;
- 3D-планирование;
- применение многолепестковых сложных коллиматоров;
- применение компьютерной системы анализа и слежения за распределением доз.

Использование конформной лучевой терапии позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку. Так, объём прямой кишки, на который попадает доза 66 Гр

и выше, составляет 33,7% при конформном облучении и 62,7% при конвенциональном, объём мочевого пузыря — соответственно 22 и 50,5%^c [82].

Осложнения дистанционной лучевой терапии^A [82]:

- недержание мочи — 0–1,4%;
- эректильная дисфункция — 55–67%;
- диарея — 1,4–7,7%;
- стриктуры уретры — 2,6–11%;
- гематурия — 2,6–10,8%:
 - ◇ постоянная гематурия — 1–2,7%;
- ректальное кровотечение — 2,6–14,9%:
 - ◇ постоянное ректальное кровотечение — 0–2,7%.

Результаты дистанционной лучевой терапии при лечении локализованного РПЖ представлены в табл. 2 [35, 60, 87, 130].

Рецидивом болезни после проведённой лучевой терапии, по определению ASTRO, принято считать 3 последовательных повышения уровня ПСА после минимального уровня маркёра, достигнутого по окончании лучевой терапии [21].

Таблица 2. Результаты дистанционной лучевой терапии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Характеристика больных	Доза, Гр	Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость, %
I. Fiveash и соавт. (2000)	102	T1–2, Глисон 8–10	< 70 > 70	5	88 65
A. Pollack и соавт. (2002)	301	T1–3, ПСА >10 нг/мл	78 70	6	62 43
P. Kupelian и соавт. (2000)	1041	T1–2	≥ 72 < 72	8	87 51
M. Zelefsky и соавт. (1998)	743	Промежуточный риск	> 75,6 < 70,2	4	79 55

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия заключается во введении (имплантация) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии РПЖ применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения применяют изотоп ^{192}Ir , после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высокодозную брахитерапию используют при местно-распространённом РПЖ (Т3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением.

При локализованном РПЖ чаще применяют постоянную брахитерапию, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные зёрна (гранулы) ^{125}I (период полураспада 60 дней) или ^{103}Pd (период полураспада 17 дней). Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую СОД к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении дистанционной лучевой терапии. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ^{125}I составляет 140–160 Гр, при имплантации ^{103}Pd – 115–120 Гр.

Показания к брахитерапии^А [68]:

- опухоли Т1с–Т2а;
- уровень ПСА < 10 нг/мл;
- дифференцировка < 7 баллов по шкале Глисона;
- объём предстательной железы < 50 см³.

Противопоказания к брахитерапии:

- опухоли с плохим прогнозом;
- объём предстательной железы > 60 см³;
- предшествующая трансуретральная резекция предстательной железы (относительное противопоказание);
- выраженные дизурические явления (относительное противопоказание).

Преимущества брахитерапии^А [96]:

- однократная амбулаторная процедура;
- онкологические результаты не уступают таковым оперативного лечения у больных с хорошим или промежуточным прогнозом;
- низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей трансуретральной резекцией);
- потенция сохраняется у большинства больных.

Недостатки брахитерапии:

- необходима анестезия;

- нерадикальный метод лечения при экстрапростатической инвазии (необходимо тщательное стадирование);
 - необходим отбор больных:
 - ✧ не показана при объёме предстательной железы $> 50 \text{ см}^3$.
 - ✧ не показана при выраженных расстройствах мочеиспускания (суммарный балл IPSS > 20);
 - не определён риск позднего недержания;
 - возможна острая задержка мочеиспускания.
- Результаты брахитерапии представлены в табл. 3 [8, 11, 91, 129].

Таблица 3. Результаты брахитерапии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Количество опухолей T1/T2, %	Количество опухолей > 6 бал- лов по шкале Гли- сона, %	Средний уровень ПСА, нг/мл	Средний срок наблюдения, мес	Выжи- ваемость, %
J. Blasko и соавт. (2000)	230	30/70	40	7,3	41,5	83,5
D. Brach- man и соавт. (2000)	695	17/83	15	-	51	64
M. Zelef- sky и соавт. (2000)	248	58/42	25	7	48	71
H. Ragde и соавт. (2000)	147	22/78	0	8,8	93	66

У больных с местно-распространённым РПЖ брахитерапию проводят только в комбинации с дистанционным облучением, при этом радиоактивные источники имплантируют через 2 нед после наружной лучевой терапии в дозе 45 Гр. Доза брахитерапии составляет 110 Гр для ^{125}I и 90 Гр для ^{103}Pd .

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель гормонального лечения РПЖ — увеличение показателей выживаемости и улучшение качества жизни больных. Гормонотерапию как самостоятельный вариант проводят с паллиативной целью, но гормональные препараты могут быть использованы в сочетании с радикальным оперативным или лучевым лечением как комбинированная противоопухолевая терапия.

В основе механизма действия эндокринного лечения лежит снижение концентрации тестостерона в клетках предстательной железы, которое может быть реализовано двумя механизмами.

- Подавление секреции андрогенов яичками (достигается снижение концентрации сывороточного тестостерона).
- Конкурентное взаимодействие с андрогенными рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (достигается снижение внутриклеточной концентрации тестостерона, уровень сывороточного тестостерона не снижается).

Методы гормональной терапии

- Двусторонняя орхидэктомия.
- Терапия агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).
- Эстрогенотерапия.
- Максимальная (комбинированная) андрогенная блокада.
- Монотерапия антиандрогенами.

Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия — основной способ (золотой стандарт) гормональной терапии РПЖ, с которым сравнивают остальные методы эндокринного лечения^В [67].

Преимущества хирургической кастрации:

- быстрое снижение концентрации тестостерона в сыворотке (концентрация тестостерона снижается на 95% в течение 3–12 ч);
- технически несложная операция;
- относительно низкая стоимость лечения.

Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80–85% больных с первично выявленным гормонально-чувствительным РПЖ.

Основные побочные эффекты и осложнения хирургической кастрации^А [27]:

- эректильная дисфункция;
- приливы;
- остеопороз;
- мышечная атрофия;

- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

Побочные эффекты двусторонней орхидэктомии существенно ухудшают качество жизни больных РПЖ. Кроме того, хирургическая кастрация не позволяет проводить у больного интермиттирующую андрогенную блокаду.

Показания к хирургической кастрации:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения;
- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

Агонисты ЛГРГ

Агонисты ЛГРГ — синтетические аналоги нативного гипоталамического релизинг-гормона лютеинизирующего гормона. В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсибилизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением её до посткастрационного уровня на 21–28-й день [36, 59]. Для профилактики синдрома вспышки у больных метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным оперативным или лучевым лечением;
- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

В настоящее время для лечения РПЖ применяют следующие агонисты ЛГРГ:

- Гозерелин 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 84

дня; препарат находится в депонированной форме в шприцетюбике, готов к употреблению.

- Леупролид 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Декапептил 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, но эффективность интермиттирующей блокады не доказана^D [125].

Эстрогены

В основе механизма действия эстрогенных препаратов лежит блокирование по механизму обратной связи синтеза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к снижению концентрации тестостерона в сыворотке. Кроме того, эстрогены оказывают прямое ингибирующее действие на яички. Исторически эстрогены являются первой группой гормональных препаратов, которые стали применяться для лечения РПЖ. Но эстрогенные препараты обладают выраженными побочными свойствами, наиболее опасными из которых является кардиотоксичность, которая существенно ограничивает применение эстрогенов в клинической практике^B [12, 36].

Побочные реакции и осложнения эстрогенотерапии:

- тромбоэмболические осложнения;
- сердечно-сосудистые осложнения;
- отёки;
- эректильная дисфункция;
- снижение либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства (боли, тошнота, рвота);
- снижение функции печени.

Показания к применению эстрогенов:

- метастатический РПЖ;
- II линия гормонотерапии после прогрессирования опухолевого процесса на фоне хирургической кастрации, лечения агонистами ЛГРГ или антиандрогенами.

Наиболее эффективный препарат из группы эстрогенов диэтилстильбэстрол. Его назначают в дозе 1 или 3 мг ежедневно внутри-

мышечно. Пероральное применение препарата и доза 5 мг/сут приводят к более высокой кардиоваскулярной токсичности^В [47].

При сравнении эффективности двусторонней орхидэктомии, терапии агонистами ЛГРГ и эстрогенами в различных рандомизированных исследованиях получены одинаковые показатели выживаемости и длительности ремиссии^А [81, 102, 123].

Антиандрогены

К антиандрогенам относятся стероидные и нестероидные препараты.

В основе механизма действия стероидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках предстательной железы, но и центральное прогестиноподобное действие, что приводит к снижению сывороточной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и ЛГРГ. К стероидным антиандрогенам относятся ципротерон, мегестрол и хлормадион.

Ципротерон назначают в комбинации с хирургической кастрацией или с агонистами ЛГРГ в дозе 100–150 мг перорально ежедневно, в виде монотерапии — 250–300 мг перорально ежедневно.

Побочные эффекты стероидных антиандрогенов:

- сердечно-сосудистые осложнения;
- снижение потенции и либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства.

Ципротерон чаще назначают в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией (в том числе для профилактики синдрома вспышки). Комбинированная терапия с использованием ципротерона ацетата вызывает повышение риска смерти на 13% при сравнении с одной кастрацией, что соответствует снижению показателя 5-летней выживаемости на 2,8%. В режиме монотерапии ципротерон имеет равную эффективность с диэтилстильбэстролом и флутамидом^В [79, 99].

Механизм действия нестероидных (чистых) антиандрогенов связан с конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами и их ингибированием. При применении нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии концентрация сывороточного тестостерона возрастает. К нестероидным антиандрогенным препаратам относят флутамид, нилутамид, бикалутамид.

Показания к назначению антиандрогенов:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения;

- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

Флутамид назначают по 250 мг 3 раза в сутки перорально. Препарат применяют в режиме максимальной андрогенной блокады, реже в режиме монотерапии [9, 18].

Побочные эффекты флуцинома:

- гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота, рвота);
- гинекомастия;
- нарушения функции печени;
- снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, в дальнейшем в дозе 150 мг/сут. Нилутамид применяют в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией.

Побочные эффекты анандрона [28]:

- гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, нарушение аппетита);
- нарушения аккомодации;
- интерстициальный лёгочный синдром;
- анемия;
- нарушения функции печени.

Бикалутамид в режиме максимальной андрогенной блокады назначают в дозе 50 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии препарат назначают в дозе 150 мг/сут. При сравнении монотерапии бикалутамида в дозе 150 мг с хирургической или медикаментозной кастрацией отмечается одинаковая эффективность данных схем лечения у больных с местно-распространённым РПЖ (M0) и преимущество кастрации в отношении выживаемости в 6 нед у больных с метастатическим РПЖ (M1), при этом качество жизни и сексуальная функция при терапии бикалутамидом в дозе 150 мг достоверно лучше [52, 115].

Побочные эффекты бикалутамида:

- гинекомастия;
- болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства (редко).

Гормональные препараты других классов

Кетоконазол — противогрибковый препарат, угнетающий синтез андрогенов надпочечников. Кетоконазол применяют в качестве II линии гормональной терапии метастатического РПЖ на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Кетоконазол назначают перорально в дозе 400

мг 3 раза в сутки. Лечение необходимо проводить под контролем печёночных проб и в сочетании с гидрокортизоном для профилактики надпочечниковой недостаточности^В [89, 113].

Аминоглутатемид также ингибирует продукцию андрогенов надпочечниками за счёт блокирования цитохрома Р-450. Препарат назначают при рефрактерности к основным гормональным препаратам [44].

Лечение гормон-рефрактерного РПЖ

Эндокринная терапия эффективна у 80–90% пациентов и позволяет добиваться ремиссии или стабилизации опухолевого процесса в течение 18–24 мес [97]. Дальнейшее прогрессирование болезни приводит к потере чувствительности к андрогенным воздействиям, после чего развивается гормон-рефрактерная стадия опухолевого процесса. Средняя продолжительность жизни больных РПЖ на этом этапе не превышает 6–12 мес [39].

Гормон-рефрактерным РПЖ принято считать стадию опухолевого процесса, при которой происходит прогрессирование (два последовательных повышения уровня ПСА на 50% выше минимального значения) на фоне посткастрационного уровня тестостерона^А [122].

Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов [103, 109, 112, 119], гиперэкспрессия андрогенных рецепторов в результате амплификации генов [120], стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами протеин-киназы [24, 69]. В связи с этим при гормон-рефрактерном РПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормон-рефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоконазол, аминоглутатемид), назначение больших доз антиандрогенов (бикалутамид в дозе 150 мг), ингибиторов факторов роста и протеинкиназы.

Для лечения гормон-рефрактерного РПЖ также применяют моно- и полихимиотерапию в различных режимах.

Эстрамустина фосфат представляет собой химическое соединение эстрадиола и азотистого иприта. В организме больного эстрамустин подвергается дефосфорилированию и биотрансформируется в активные метаболиты, оказывающие цитостатическое и эстрогенное действие [4, 55]. Препарат применяют для лечения гормон-рефрактерного РПЖ.

Терапию эстрамустином начинают обычно с внутривенных вливаний препарата в дозе 300–450 мг/сут, затем назначают перораль-

ный приём в дозе 560–840 мг/сут.

Побочные эффекты эстрамустина:

- тошнота и рвота;
- кардиоваскулярная токсичность;
- повышение активности печёночных трансаминаз;
- гинекомастия;
- миелодиспластический синдром.

Для химиотерапии гормон-рефрактерного РПЖ применяют также другие цитостатические препараты: винбластин, этопозид, паклитаксел, доцетаксел, цисплатин, доксорубицин, митоксантрон.

Основные схемы химиотерапии:

- митоксантрон 12–14 мг внутривенно каждые 3 нед, преднизолон 10 мг/сут перорально [110];
- паклитаксел 40–70 мг/м² внутривенно каждые 3 нед, эстрамустина фосфат – 280 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней [84];
- этопозид 50 мг/м² в сутки в 2 приёма в течение 3 нед, перерыв 1 нед, эстрамустина фосфат 10 мг/м² в течение 3 нед, перерыв 1 нед [85].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- Определение уровня ПСА, пальцевое ректальное обследование и рутинное клиническое обследование каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года, далее ежегодно.
- Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии > 0,2 нг/мл свидетельствует о рецидиве заболевания.
- 3 последовательных повышения уровня ПСА после минимального значения, достигнутого после лучевой терапии, определяют как рецидив заболевания.
- Пальпируемый опухолевый узел и повышение уровня ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива.
- Биопсия рецидивной опухоли под контролем трансректального УЗИ показана при планировании II линии радикального лечения.
- При болях в костях показана скintiграфия скелета (независимо от уровня ПСА).

ПРОГНОЗ

Прогноз РПЖ определяется стадией, на которой выявлено заболевание, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем

ПСА. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с I–II стадией после проведения радикального лечения (радикальной простатэктомии и лучевой терапии) составляют 70–90%, общая выживаемость – 85–97%. При выявлении РПЖ на стадии метастатического процесса средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24–36 мес.

Литература

1. *Alavi A.S., Soloway M.S., Vaidya A. et al.* Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166, N 4. — P. 1343–1345.
2. *Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J.* Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 975–980.
3. *Allepus Losa C.A., Sana Velez J.I., Gil Sanz M.J. et al.* Seminal vesical biopsy in prostate cancer staging // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1407–1411.
4. *Andersson S.B., Gunnarsson P.O., Nilsson T. et al.* Metabolism of estramustine phosphayne (Estracyt) in patients with prostatic carcinoma // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1981. — Vol. 6. — P. 149–154.
5. *Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P.* Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study // *BJU Int.* — 2000. — Vol. 85, N 6. — P. 682–685.
6. *Benson M.C., Olsson C.A.* Prostate specific antigen density — roles in patient evaluation and management // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 1667–1673.
7. *Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M.* Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1107.
8. *Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. et al.* Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 839–850.
9. *Boccon-Gibod L., Fournier G., Bottet P. et al.* Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 391–395. Discussion 395–396.
10. *Boccon-Gibod L., Ravery V., Vordos D. et al.* Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions // *Urology.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1383–1385.
11. *Brachman D.G., Thomas T., Hilbe J., Beyer D.C.* Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48. — P. 111–117.

12. Byar D.P., Corle D.K. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies // NCI Monogr. — 1988. — N 7. — P. 165–170.

13. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // JAMA. — 1992. — Vol. 267. — P. 2215–2220.

14. Catalona W.J., Beiser J.A., Smith D.S. Serum free prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies // J. Urol. — 1997. — Vol. 158. — P. 2162–2167.

15. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men // Ibid. — 1994. — Vol. 151. — P. 1283–1290.

16. Catalona W.J., Smith D.S. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer // Ibid. — Vol. 152. — P. 1837–1842.

17. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // Urology. — 2000. — Vol. 56, N 2. — P. 255–260.

18. Chang A., Yeap B., Davis T. et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2250–2257.

19. Chodak G.W. Early detection and screening for prostatic cancer // Urology. — 1989. — Vol. 34. — Suppl. 4. — P. 10–12.

20. Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 242–248.

21. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 37. — P. 1035–1040.

22. Cox R.L., Crawford E.D. Estrogens in the treatment of prostate cancer // J. Urol. — 1995. — Vol. 154. — P. 1991–1998.

23. Crawford E.D., Schutz M.J., Clejan S. et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels // JAMA. — 1992. — Vol. 267. — P. 2227–2228.

24. Culig Z., Hobisch A., Cronauer M.V. et al. Androgen receptor activation in prostate tumor cell lines by insulin-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor // Cancer. Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 5474–5478.

25. Davidson P.J., van den Ouden D., Schroeder F.H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 29. — P. 168–173.

26. *Davis M., Sofer M., Kim S.S., Soloway M.S.* The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167, N 2. — Pt 1. — P. 566–570.

27. *Debruyne F.* Hormonal therapy of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 2002. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 4–9.

28. *Decensi A.U., Boccardo F., Guarneri D. et al.* Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 377–381.

29. *Denis L., Morton M.S., Griffiths K.* Diet and its preventive role in prostatic disease // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 35. — P. 377–387.

30. *Djavan B., Remzi M., Marberger M.* Prostate biopsy: who, how and when? Prostate Cancer (science and clinical practice) / eds J.H. Mydlo, C.J. Godec. — Lond. : Elsevier, 2003. — P. 77–85.

31. *Edwards J.E., Moore R.A.* Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials // *BMC Urol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 14.

32. *Ekman P.* Predicting pelvic lymph node involvement in patients with localized prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — Suppl. 3. — P. 60–64.

33. *Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K.* Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1520–1525.

34. *Enlund A., Pedersen K., Boeryd B., Varenhorst E.* Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma // *Acta Radiol.* — 1990. — Vol. 31, N 6. — P. 597–600.

35. *Fiveash J.B., Hanks G., Roach M. et al.* 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 335–342.

36. *Garnick M.B.* Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial // *Urology*. — 1986. — Vol. 27. — P. 21–28.

37. *Gerber G.S., Chodak G.W.* Routine screening for cancer of the prostate // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 329–335.

38. *Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y. et al.* A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk // *Ibid.* — 2002. — Vol. 94, N 5. — P. 391–398.

39. *Gittes R.* Carcinoma of the prostate // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 236–245.

40. *Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al.* Cancer statistics, 2001 // *CA Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 15–36.

41. *Gronberg H., Damber L., Damber J.E.* Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77. — P. 138–143.

42. *Gullionneu B., Debras B., Veillon B. et al.* Indications for preoperative vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 160–165.

43. *Haggman M.J., Macoska J.A., Wojno K.J., Oesterling J.E.* The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158, N 1. — P. 12–22.

44. *Harnett D.R., Raghavan D., Caterson I.* Aminoglutethimide in advanced prostate carcinoma // *Br. J. Urol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 323–327.

45. *Hasan W.A., Gill I.S.* Laparoscopic radical prostatectomy: current status // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94. — P. 7–11.

46. *Hautmann R.E., Sauter T.W., Wenderoth U.K.* Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases // *Urology*. — 1994. — Vol. 43. — P. 47–51.

47. *Hedlund P.O., Henriksson P.* Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study // *Urology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 328–333.

48. *Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J. et al.* Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // *J. Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90, N 6. — P. 440–446.

49. *Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A.* Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142, N 1. — P. 71–74. Discussion 74–5.

50. *Hricak H., Doooms G.C., Jeffrey R.B. et al.* Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging // *Radiology*. — 1987. — Vol. 162. — P. 331–336.

51. *Issa M.M., Bux S., Chun T. et al.* A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 164, N 2. — P. 397–399.

52. *Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V.* Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up // *Ibid.* — N 5. — P. 1579–1582.

53. *Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E.* Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence. The Adventist Health Study (United States) // *Cancer Causes Control*. — 1998. — Vol. 9, N 6. — P. 553–557.

54. *Jensen O.M., Esteve J., Moller H., Renard H.* Cancer in European Community and its member status // *Eur. J. Cancer*. — 1990. — Vol. 26. — P. 1167–1256.

55. *Kajaer T.B., Nilsson T., Madsen P.O.* Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of the prostate // *Urology*. — 1975. — Vol. 5. — P. 802–804.

56. *Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. et al.* Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 3352–3359.

57. *Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S.* Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151, N 6. — P. 1571–1574.

58. *Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K.* Treatment of localized prostate cancer: radical prostatectomy and radiation therapy // *Prostate Cancer*. — 2nd ed. — Lond. : Mosby, 2001. — P. 115–138.

59. *Kuhn J.M., Billebaud T., Navratil H. et al.* Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide) // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 413–418.

60. *Kupelian P.A., Mohan D.S., Lyons J. et al.* Higher than standard radiation doses with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 567–574.

61. *Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. et al.* Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer // *Radiology*. — 1989. — Vol. 170. — P. 609–615.

62. *Lerner S.E., Blute M.L., Lieber M.M., Zincke H.* Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer // *Oncology*. — 1995. — Vol. 9. — P. 379–382.

63. *Link R.E., Morton R.A.* Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28, N 3. — P. 491–498.

64. *Lodding P., Aus G., Bergdahl S. et al.* Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 159. — P. 899–903.

65. *Lundgren R., Nordle O., Josefsson K.* Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group // *Ibid.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1580–1586.

66. *Mettlin C., Murphy G.P., Babaian R.J. et al.* The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77, N 1. — P. 150–159.

67. *Murphy G.P., Beckley S., Brady M.F. et al.* Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone // *Ibid.* — 1983. — Vol. 51. — P. 1264–1272.

68. Nag S., Beyer D., Friedland J. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 44, N 4. — P. 789–799.

69. Nazareth I.V., Weigel N.L. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 19900–19907.

70. Oesterling J.E. PSA leads the way for detecting and following prostate cancer // *Contemp. Urol.* — 1993. — Vol. 5. — P. 60–81.

71. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 860–864.

72. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J., Lowe F.C. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer // *Ibid.* — Vol. 69. — P. 7–60.

73. Ohori M., Goad J.R., Wheeler T.M. et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1843–1849.

74. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 54. — P. 594–606.

75. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer // *JAMA.* — 1997. — Vol. 227. — P. 1445–1451.

76. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years // *Urol. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 20. — P. 713–725.

77. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 110–114.

78. Patel U., Rickards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation // *Br. J. Urol.* — 1994. — Vol. 74, N 5. — P. 590–595.

79. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group // *J. Urol.* — 1986. — Vol. 136. — P. 624–631.

80. Pedersen K.V., Carlson P., Varenhorst E. et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population // *BMJ.* — 1990. — Vol. 300. — P. 1041–1044.

81. *Peeling W.B.* Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma // *Urology*. — 1989. — Vol. 33. — P. 45–52.

82. *Perez C.A.* *Prostate* Principles and practice of radiation oncology. — 3rd ed. / eds C.A. Perez, L.W. Brady. — Philadelphia : Lippincott, 1998. — P. 1583–1694.

83. *Perez C.A., Hanks G.E., Leibel S.A. et al.* Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy // *Cancer*. — 1993. — Vol. 72. — P. 3156–3159.

84. *Petrylak D.P., Macarthur R.B., O'Connor J. et al.* Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 958–967.

85. *Pienta K.J., Redman B.G., Bandekar R. et al.* A phase II trial of oral etoposide in hormonal refractory prostate cancer // *Urology*. — 1997. — Vol. 50. — P. 401–406.

86. *Platt J.F., Bree R.L., Schwab R.E.* The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate // *Am. J. Roentgenol.* — 1987. — Vol. 149. — P. 315–318.

87. *Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 53. — P. 1097–1105.

88. *Pollack J.M.* Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer // *Cancer Invest.* — 2000. — Vol. 18. — P. 66–71.

89. *Pont A.* Long-term experience with high dose ketokonazole therapy in patients with D2 prostate carcinoma // *J. Urol.* — 1987. — Vol. 137. — P. 902–904.

90. *Quinn M., Babb P.* Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Pt I: international comparisons // *BJU Int.* — 2002. — Vol. 90, N 2. — P. 162–173.

91. *Ragde H., Korb L.J., Elgamal A.A. et al.* Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — P. 135–141.

92. *Rassweiler J., Frede T.* Robotics, telesurgery and telementoring — their position in modern urological laparoscopy // *Arch. Esp. Urol.* — 2002. — Vol. 55, N 6. — P. 610–628.

93. *Rassweiler J., Schulze M., Teber D. et al.* Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes // *Curr. Opin. Urol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 75–82.

94. *Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al.* (eds). SEER Cancer Statistics Review 1973–1995. — Bethesda : National Cancer Institute, 1998.

95. *Rorvik J., Halvorsen O.J., Servoll E., Haukaas S.* Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy // *Br. J. Urol.* — 1994. — Vol. 73, N 1. — P. 65–69.

96. *Scardino R.T., Abbas F., Bolla M. et al.* Management of localized and regional diseases // *Prostate Cancer* / eds L. Denis *et al.* — 2003. — P. 217–249.

97. *Schellhammer P.F.* Combined androgen blockade for the treatment of metastatic cancer of the prostate // *Urology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 622–628.

98. *Schnall M.D., Imai Y., Tomaszewski J. et al.* Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging // *Radiology*. — 1991. — Vol. 178. — P. 797–802.

99. *Schroeder F.H., Whelan P., Kurth K.H. et al.* Antiandrogens as monotherapy for metastatic prostate cancer: a preliminary report of EORTC protocol 30892 // *Recent Advances in Prostate Cancer and BPH* / ed. F.H. Schroeder. — Lond. : Parthenon, 1997. — P. 141–146.

100. *Scolieri M.J., Resnick M.I.* The technique of radical perineal prostatectomy // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 521–533.

101. *Screening* for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 917–929.

102. *Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al.* Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 32. — P. 566–577.

103. *Sharief Y., Wilson E.M., Hall S.H. et al.* Androgen receptor gene mutations associated with prostatic carcinoma. Proc. 86th AACR Meeting. — Toronto, 1995. — Vol. 36. — P. A1605.

104. *Shekarriz B., Upadhyay J., Wood D.P.* Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 639–653.

105. *Shipley W.U., Zietman A.L., Hanks G.E. et al.* Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1799–1805.

106. *Smith J.A., Lange R.A., Janknegt R.A. et al.* Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate // *Ibid.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1329–1334.

107. *Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al.* Prostate Cancer Trends 1973–1995, SEER Program, National Cancer Institute, NIH Publ., N 99-4543. — Bethesda, 1999.

108. *Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H. et al.* Family history and the risk of prostate cancer // *Prostate*. — 1990. — Vol. 17. — P. 337–437.

109. *Suzuki H., Sato N., Watabe Y. et al.* Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 759–765.

110. *Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1756–1764.

111. *Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 213–222.
112. *Tilley W.D., Buchanan G., Hickey T.E. et al.* Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence // *Clin. Cancer Res.* — 1996. — Vol. 2. — P. 227–285.
113. *Trachtenberg J., Halpern N., Pont A.* Ketokonazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 152–153.
114. *Trapasso J.G., de Kernion J.B., Smith R.B., Dorey F.* The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // *Ibid.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1821–1825.
115. *Tyrrell C.J., Kaisary A.V., Iversen P. et al.* A randomised comparison of «Casodex» (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33, N 5. — P. 447–456.
116. *US Preventive Services Task Force.* Guide to Clinical Preventive Services. — 2nd ed. — Washington : Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
117. *Valicenti R., Lu J., Pilepich M. et al.* Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2740–2746.
118. *Van Poppel H., De Ridder D., Goethuys H.H. et al.* Surgical treatment of carcinoma of the prostate // *Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management* / eds Z. Petrovich, L. Baert, L.W. Brady. — Berlin : Springer-Verlag, 1996. — P. 105–124.
119. *Veldscholte J., Ris-Stalpers C., Kuiper G. et al.* A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 173. — P. 534–540.
120. *Visacorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. et al.* In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer // *Nat. Genet.* — 1995. — Vol. 9. — P. 401–406.
121. *Walsh P.C., Donker P.J.* Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 128. — P. 492–497.
122. *Waselenko J.K., Dawson N.A.* Management of progressive metastatic prostate cancer // *Oncology.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1551–1560.
123. *Waymont B., Lynch T.H., Dunn J.A. et al.* Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 614–620.
124. *Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H., Cohen R.* Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1565–1569.

125. Wolff J.M. Intermittent androgen ablation as a treatment for prostate cancer // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 66–71.

126. Wolff J.M., Ittel T.H., Borchers H. et al. Metastatic work-up of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2653–2655.

127. Wolf J.S.Jr., Cher M., Dall'era M. et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 993–999.

128. Yoshizawa K., Willett W.C., Morris S.J. et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer // *J. Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90, N 16. — P. 1219–1224.

129. Zelefsky M.J., Hollister T., Raben A. et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1261–1266.

130. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer // *Ibid.* — 1998. — Vol. 41. — P. 491–500.

131. Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1850–1857.

132. Zlotta A.R., Djavan B., Marberger M., Schulman C.C. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction // *Ibid.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1315–1321.

133. Zlotta A.R., Raviv G., Schulman C.C. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 30, N 2. — P. 249–255.

РАК ПОЧКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опухоли почки составляют 2–3% всех новообразований, ежегодный прирост — 1,5–5,9% [9, 22, 26]. Средний возраст выявления около 60 лет. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. В России в 2002 г. злокачественные новообразования почки выявлены у 14 560 человек. Стандартизованный показатель заболеваемости мужчин за 10-летний период вырос на 39,8% и достиг 10,1 на 100 000 населения, у женщин — 5,2 на 100 000 населения. Умерли от рака почки в России в 2002 г. 7958 человек, из них 4815 мужчин и 3143 женщины. В 2003 г. в России грубый показатель заболеваемости раком почки составил 10,43, стандартизованный показатель — 7,335 на 100 000 населения. Прирост стандартизованного показателя составил 47,29%.

Рост заболеваемости раком почки обусловлен улучшением ранней диагностики с помощью трансабдоминального УЗИ и КТ. В настоящее время в 25–40% заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. У 25–30% больных раком почки при начальном обследовании выявляют метастазы [9, 22].

В ряде стран имеет место тенденция к повышению выживаемости. Выживаемость тесно связана с первоначальной стадией заболевания, 5-летняя выживаемость составляет 50–90% у больных с локализованным опухолевым процессом и снижается до 0–13% у больных с генерализованным процессом [9].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Курение — в ряде исследований показано возрастание риска на 30–60% у курящих по сравнению с некурящими.
- Ожирение увеличивает частоту заболеваемости раком почки на 20%.
- Артериальная гипертензия увеличивает риск развития заболевания на 20%.
- Лекарственные препараты — длительное применение мочегонных препаратов увеличивает риск развития рака почки на 30% и более.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана.

СКРИНИНГ

В настоящее время не проводится.

ДИАГНОСТИКА

Симптомы

На ранних стадиях рак почки протекает бессимптомно. Клинические симптомы рака почки, такие, как гематурия, пальпируемая опухоль, боли в поясничной области, в настоящее время встречаются относительно редко. Бессимптомно протекающие опухоли почки чаще всего выявляют случайно при УЗИ и/или КТ. При гематурии необходимо исключить опухоли мочеполовой системы другой локализации. У 15% больных отмечают артериальную гипертензию. При опухолевом тромбозе нижней поллой вены может возникать синдром удаления нижней поллой вены (отёки ног, расширение подкожных вен живота, тромбоз глубоких вен нижних конечностей).

Лабораторные исследования

Наиболее часто изменяются следующие лабораторные тесты [9, 22].

- Общий анализ мочи — микрогематурия (в осадке мочи гемоглобин и эритроциты).
- Биохимический анализ крови — повышение концентрации креатинина, щелочной фосфатазы (метастазы в печень, кости).

До проведения операции определяют концентрацию кальция в сыворотке крови (отмечают связь между ее изменением и паранеопластическими проявлениями, которые могут привести к неблагоприятному исходу).

Ультразвуковое исследование

Большинство опухолей выявляют при УЗИ, проводимом при профилактических осмотрах или в связи с другими заболеваниями.

Возможности УЗИ:

- Диагностика объёмного образования почки.
- Дифференциальная диагностика между кистозным образованием и солидной опухолью.
- Оценка состояния зон локорегионарного метастазирования.

- Интраоперационная оценка локализации, а также размеров новообразования при выполнении резекции почки.
- Определение протяжённости опухолевого тромбоза нижней полой вены, выявление распространённости поражения печени^А.

Точность УЗИ в выявлении малых (до 3 см) раковых опухолей почки составляет 79% по сравнению с 67% при экскреторной урографии [20].

Компьютерная томография

КТ — наиболее информативный метод обследования. Она позволяет оценить распространённость и локализацию процесса, состояние зон регионарного метастазирования, вовлечение чашечно-лоханочной системы, метастатическое поражение органов брюшной полости, распространение опухоли на почечную и нижнюю полую вены.

Точность КТ в диагностике рака почки составляет 95%. КТ позволяет визуализировать рак почки как мягкотканый узел, деформирующий корковый слой и проникающий в околопочечное пространство или полость лоханки [10]. Дифференциальную диагностику проводят с почечной ангиомиолипомой, патогномоничный признак которой — наличие жировых включений [39]. Увеличение размеров, дефекты заполнения почечной вены указывают на вовлечение её в опухолевый процесс. Одновременное контрастирование крови в нижней полой вене ограничивает использование КТ для выявления венозной инвазии. Общая точность КТ в диагностике опухолевого тромбоза составляет от 68 до 95%^А [13].

КТ грудной клетки выполняют при подозрении на метастатическое поражение лёгких.

Сцинтиграфия почек

Сцинтиграфия почек путём непрямой ангиографии позволяет оценить функцию почек, особенности кровоснабжения, визуализировать опухолевое образование.

Рентгенография грудной клетки

Рентгенографию грудной клетки выполняют для выявления метастатического поражения лёгких. При подозрении на метастатический процесс обследование включает сканирование костей, КТ головного мозга и грудной клетки.

Добавочные диагностические методы, такие, как МРТ, ангиография и игольная биопсия, имеют ограниченное применение, но могут быть полезны в отдельных случаях. Показания к ангиографии:

- планируемая эмболизация почечной артерии.

Безусловные плюсы МРТ — возможность хорошей визуализации протяжённых трубчатых структур, таких, как магистральные сосуды, что важно у больных с опухолевым тромбозом^А.

КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация (UICC)

T — первичная опухоль

- TX — первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 — нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T1 — опухоль ≤ 7 см, ограниченная почкой.
 T1a — опухоль ≤ 4 см.
 T1b — опухоль > 4 см, но менее 7 см.
- T2 — опухоль > 7 см, ограниченная почкой.
- T3 — опухоль распространяется в крупные вены или за пределы капсулы почки, но не распространяется за пределы фасции Герота.
 T3a — опухоль распространяется на надпочечник или паранефральную клетчатку, но в пределах фасции Герота.
 T3b — опухоль распространяется в почечную вену/почечные вены или в полую вену ниже диафрагмы.
 T3c Опухоль распространяется в полую вену выше диафрагмы.
- T4 — опухоль распространяется за пределы фасции Герота.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- N1 — метастаз в одном лимфатическом узле.
- N2 — метастазы в более чем одном лимфатическом узле.

M — отдалённые метастазы

- MX — отдалённые метастазы не могут быть оценены.
- M0 — отсутствие отдалённых метастазов.
- M1 — отдалённые метастазы.

В клинической практике часто используют классификацию Робсона (1969). Между классификацией Робсона и TNM-классификацией 2002 г. установлены следующие соответствия.

Классификация Робсона	TNM-классификация 2002 г.
Стадия I	T1–2
Стадия II	T3a
Стадия IIIa	T3b–c
Стадия IVa	T4
Стадия IIIb	N1–2
Стадия IVb	M1

Традиционно почечно-клеточный рак классифицировали в соответствии с ядерной или клеточной морфологией. Современные морфологические, цитогенетические и молекулярные исследования позволяют выделить 5 типов рака.

- Светлоклеточный — 60–85%.
- Хромофильный — 7–14%.
- Хромофобный — 4–10%.
- Онкоцитарный — 2–5%.
- Протоковый — 1–2%.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

Радикальная нефрэктомия

Радикальная нефрэктомия — основной метод лечения рака почки^А — распространена с начала XX века. Радикальная нефрэктомия включает удаление почки и околопочечной клетчатки, а также резекцию надпочечника. Преимущества по сравнению с простой нефрэктомией — уменьшение количества местных рецидивов [36].

Вовлечение надпочечника в опухолевый процесс со стороны поражения составляет 4% и чаще всего связано с поражением верхнего полюса почки или с местно-распространённым или метастатическим процессом [6, 37, 38]. Добавочное удаление надпочечника помогает вылечить менее 0,5% больных [37]. Степень вовлечения надпочечника может быть определена при помощи предоперационной КТ. Удаление надпочечника обязательно должно быть выполнено у больных с большими опухолевыми образованиями верхнего полюса почки^С.

Показания к нефрэктомии

- Локализованный процесс (T1–2N0M0), опухоль размером более 4 см.
- Местно-распространённый процесс (T3–4N0–1M0).
- Опухолевая инвазия почечной и нижней полой вен.

Паллиативная нефрэктомия показана больным диссеминированным раком почки с целью уменьшения интоксикации, снижения интенсивности болевого синдрома, купирования профузной макрогематурии, а также больным, получающим иммунотерапию или другую терапию модификаторами биологического ответа.

Выбор хирургического доступа при радикальной нефрэктомии

- Срединный лапаротомный, параректальный, трансректальный — физиологичное положение больного на столе, быстрота выпол-

нения, возможность ревизии и оперирования на всех отделах брюшной полости, малого таза и контралатеральной почке, а также выполнения лимфаденэктомии.

- Торакоабдоминальный и подрёберный (Шеврона) доступы обеспечивают лучшую экспозицию верхних отделов брюшной полости, особенно удобны при больших опухолях верхнего полюса почки. Основные недостатки доступа — большая продолжительность выполнения данного доступа и ушивания раны, травматичность, технические неудобства при больших опухолях нижнего полюса и невозможность выполнения манипуляций в малом тазу.

Лимфаденэктомия

Частота метастазирования в различные группы лимфатических узлов [8].

- При раке правой почки:
 - ◇ лимфатические узлы ворот почки — 30%;
 - ◇ латерокавальные лимфатические узлы — 13%;
 - ◇ прекавальные лимфатические узлы — 24%;
 - ◇ аортокавальные лимфатические узлы — 47%;
 - ◇ ретрокавальные лимфатические узлы — 27%.
- При раке левой почки:
 - ◇ лимфатические узлы ворот почки — 41%;
 - ◇ латероаортальные лимфатические узлы — 37%;
 - ◇ преаортальные лимфатические узлы — 19%;
 - ◇ аортокавальные лимфатические узлы — 11%;
 - ◇ ретроаортальные лимфатические узлы — 41%.

Границы лимфаденэктомии

Лимфаденэктомия — удаление всей жировой клетчатки с лимфатическими узлами, окружающей магистральные сосуды, от уровня ножек диафрагмы до бифуркации аорты и нижней полой вены. При операциях справа лимфаденэктомия должна включать удаление прекавальных, латерокавальных, ретрокавальных и аортокавальных лимфатических узлов. При операциях слева удаляют латероаортальные, преаортальные и ретроаортальные лимфатические узлы.

Лимфаденэктомию не выполняют у больных с опухолью размером менее 4 см.

Результаты лимфаденэктомии остаются спорными. У 10–20% больных регионарные лимфатические узлы вовлечены без клинически очевидных отдалённых метастазов^с [12, 23, 34]. Фактически у всех таких больных позже наступает генерализация процесса, несмотря на выполненную лимфаденэктомию^в [12].

Лапароскопическая нефрэктомия

Показание к лапароскопической нефрэктомии — рак почки T1–T2N0. Доступы трансперитонеальный и внебрюшинный [33]. При наличии в анамнезе вмешательств на органах брюшной полости внебрюшинный доступ предпочтительнее [32]. При достаточной квалификации хирурга операционное время при лапароскопической нефрэктомии не превышает время открытой операции при значительно меньшей травматичности эндоскопического доступа. Потребность в наркотических анальгетиках снижается (1–2 дня), и пациенты могут быть выписаны на 3–4-е сутки после операции. По качеству жизни в послеоперационном периоде лапароскопическая нефрэктомия имеет преимущества по сравнению со открытой нефрэктомией^В [31].

Органосохраняющее лечение при раке почки

Органосохраняющее лечение при раке почки включает энуклеацию и резекцию почки [1].

Резекция почки

Различают следующие виды резекции почки: клиновидная, плоскостная (резекция полюса), геминефрэктомия, экстракорпоральная резекция с аутотрансплантацией. При резекции почки необходимо соблюдать следующие общие принципы:

- минимальное время ишемии;
- удаление опухоли в пределах здоровых тканей;
- герметичное ушивание вскрытой собирательной системы почки;
- тщательный гемостаз;
- укрывание дефекта почечной паренхимы мышечно-фасциальным, жировым или брюшным лоскутом [14].

Показания к резекции почки:

- абсолютные:
 - ◇ опухоль единственной почки;
 - ◇ опухоли в обеих почках;
 - ◇ выраженная почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 250 мкмоль/л);
- относительные:
 - ◇ хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки 150–250 мкмоль/л);
 - ◇ адекватная функция почек при наличии другой урологической патологии (мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы);
- избирательные — нормальная функция контралатеральной почки.

Резекция почки — органосохраняющая операция. Количество локальных рецидивов составляет 4–10% [16, 17, 30, 42, 43]. Тем не менее общая выживаемость этих больных равна таковой больных со стадией T1–2N0M0, подвергшихся радикальной нефрэктомии [35, 41, 44]. Таким образом, органосохраняющее лечение оправдано у больных с небольшими опухолями (до 4 см) и нормальной контралатеральной функцией почки.

Наиболее частые осложнения после резекции почек:

- Кровотечение (2%), чаще в просвет чашечно-лоханочной системы или забрюшинное пространство.
- Формирование мочевого свища (17%) — следствие негерметичного ушивания чашечно-лоханочной системы почки. Свищ, как правило, закрывается в течение 5–7 дней по мере закрытия дефектов собирательной системы.
- Острая почечная недостаточность (ОПН; 13%) развивается довольно часто после резекции единственной почки. Она связана с последствиями ишемии, операционной травмой и уменьшением объёма функционирующей паренхимы. ОПН носит временный характер и разрешается при адекватной инфузионной терапии.
- Инфекционные осложнения (3%) обычно разрешаются самостоятельно при адекватном дренировании и отсутствии мочевой инфекции [3].

Энуклеация

Энуклеацию выполняют, если маленькие опухолевые узлы в почке окружены со всех сторон плотной соединительнотканной псевдокапсулой, которая позволяет удалить опухоль сравнительно бескровным способом с максимальным сохранением окружающей паренхимы. Энуклеация заключается в циркулярном разрезе паренхимы почки вокруг опухоли с последующей диссекцией тупым путём в слое между псевдокапсулой и окружающей паренхимой. Преимущество энуклеации заключается в удалении опухоли из любого сегмента почки. Основной недостаток — сомнительная радикальность из-за возможного прорастания псевдокапсулы опухолью и выхода за её пределы [2].

Малоинвазивные методы лечения

Малоинвазивные методы лечения малых опухолей почки включают абляцию *in situ* с помощью сфокусированной ультразвуковой волны высокой интенсивности, лазерную и микроволновую коагуляцию, крио- и радиочастотную абляцию.

Криоабляция

Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции, — быстрое охлаждение до температуры -35°C и медленное возвращение к нормальной температуре.

Доступы при криоабляции:

- Перкутанный — под контролем УЗИ, КТ или МРТ производят чрескожную пункцию, криодатчики устанавливают в опухоль почки.
- Лапароскопический — под контролем интраоперационного ультразвукового сканирования осуществляют контроль за ходом операции.
- Открытый доступ [15].

Рецидив заболевания наблюдался у 1 из 50 больных при сроке наблюдения более 3 лет^с [6].

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция приводит к выделению тепловой энергии и коагуляционному некрозу. Используют перкутанный, лапароскопический и открытый доступы. Основное преимущество радиочастотной абляции — возможность последующей резекции почки, особенно при экзофитных опухолях.

Рак почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней поллой вен

Хирургический доступ при нефрэктомии с тромбэктомией:

- правосторонний торакоабдоминальный;
- срединный лапаротомный;
- двусторонний подрёберный.

Почечно-клеточный рак имеет тенденцию к вовлечению почечной и нижней поллой вен, возможно распространение опухолевого тромба до уровня правого предсердия. При отсутствии метастатического поражения приблизительно у половины пациентов, у которых опухоли распространяются в нижнюю полую вену, хирургическое лечение повышает выживаемость [4, 18]. Вопрос о сердечно-лёгочном шунтировании с глубокой гипотермической остановкой сердца необходимо рассмотреть при распространении опухолевого тромба в полость сердца. Данная манипуляция позволяет провести визуальную экспертизу правого предсердия, уменьшает риск смертельных осложнений. Хирургическое лечение опухоли с вовлечением нижней поллой вены сложно, его необходимо выполнять в специализированных центрах. Интраоперационная летальность составляет 5–10%^в [5, 29].

Нефрэктомия у больных с метастатической болезнью

Нефрэктомию у больных с генерализованным процессом выполняют в плане комбинированного лечения для повышения эффективности иммунотерапии и улучшения качества жизни больных. Кроме того, при наличии единичного метастаза, одномоментно удаляют метастаз и производят нефрэктомию; 5-летняя выживаемость составляет около 30% [19, 45]. Возможно выполнять нефрэктомию после курса иммунотерапии у больных, которые имели частичный ответ, и удалять любую остаточную опухоль^D.

Хирургическое лечение солитарных единичных метастазов рака почки в лёгкие

Показания к данному методу — наличие солитарного метастаза, отсутствие первичной опухоли и местного рецидива, длительный безрецидивный период (не менее 1 года), динамическое наблюдение за метастазом не менее 3 мес^B [2].

Большинство метастазов в лёгкие расположены субплеврально. Адекватный метод лечения — клиновидная резекция; лобэктомию выполняют при больших центрально расположенных узлах. Торакоскопическую резекцию применяют при небольших числе и размере метастазов, локализующихся в периферическом отделах лёгких. После хирургического удаления метастазов в лёгкие 5-летняя выживаемость составляет 35,9–62,5%.

Лучевая терапия

Для рака почек характерно метастатическое поражение головного мозга. Хотя рак почки нечувствителен к лучевому лечению, лучевая терапия метастазов головного мозга улучшает качество жизни, контроль за опухолью и общую выживаемость^C [22]. Больные, у которых не проводят лучевое лечение при метастазах в головной мозг, в среднем живут 1 мес (или 2 мес при использовании глюкокортикоидов).

Системная терапия

К настоящему времени изучены различные виды системной терапии метастатического рака почки. При этом критерием эффективности считают объективный ответ — полное исчезновение опухоли (полный ответ) или сокращение размеров опухоли более чем на 50% (частичный ответ). Гормональная и химиотерапия не влияет на развитие отдалённых метастазов и выживаемость^B [27].

Иммунотерапия

Терапия интерфероном- α или интерлейкином-2 отдельно или в комбинации приводит к ответу у 10–20% больных с метастатическим поражением, подвергшихся нефрэктомии [21, 25, 28], чаще после первого курса [28]. При отсутствии ответа после 2 курсов иммунотерапии продолжать лечение нецелесообразно [28]. Иммунотерапия у больных, не подвергшихся нефрэктомии, неэффективна. Лечение иммуностимулирующими препаратами наиболее целесообразно проводить при светлоклеточном варианте рака почки. Терапия интерфероном- α метастатического рака почки эффективна у небольшого числа больных с хромофобной гистологией опухоли [24, 25].

Схемы применения интерферона- α в настоящее время окончательно не определены. Имеются сообщения об успешном применении интерферона- α в дозах 3–20 млн МЕ 3–5 раз в неделю подкожно или внутримышечно [2, 46]. По результатам проведенных исследований, разовые дозы менее 3 млн МЕ недостаточно эффективны, а доза более 10 млн МЕ не даёт дополнительных преимуществ [2].

Интерлейкин-2 вводят внутривенно или подкожно. При подкожном введении в 1 неделю цикла вводят 18 млн МЕ в течение 5 дней ежедневно, в последующие 3 недели в 1 и 2 дни — по 18 млн МЕ, в 3–5 дни — по 9 млн МЕ. После окончания цикла — перерыв в течение 1 недели, затем цикл повторяют. При внутривенном введении вводят 18 млн МЕ в виде 24-часовой внутривенной инфузии в течение 5 дней. При проведении иммунотерапии интерлейкином-2, а также с использованием комбинации интерлейкина-2, интерферона и 5-фторурацила удается достигать долгосрочной выживаемости больных: 16% — в течение 5 лет, 9% — в течение 13 лет^c [46].

Однозначного мнения об эффективности адъювантной иммунотерапии у больных с локализованным или местнораспространённым процессом после радикальной нефрэктомии нет. В настоящее время стандартом послеоперационного ведения больных этой группы считают динамическое наблюдение.

ПРОЛЕЙКИН (PROLEUKIN®)

1 флакон содержит 18 млн МЕ алдеслейкина (рекомбинантного интерлейкина-2). Алдеслейкин представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (рИЛ-2), полученный методом генной инженерии. Относится к противоопухолевым, иммуномодулирующим средствам группы цитокинов. Рекомбинантная форма ИЛ-2 имеет ряд структурных отличий от природного, однако обладает одинаковой биологической активностью. Пролейкин —

препарат выбора при терапии метастатического почечно-клеточно-го рака и меланомы. Подкожное введение препарата может осуществляться квалифицированным медицинским персоналом в амбулаторных условиях. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению. Более подробную информацию по препарату Вы можете узнать в компании «Си Эс Си Лтд»: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, Дом ученых РОНЦ, 2 эт., комн. А, телефон: (495) 324-2724, факс: (495)324-5508.

Однозначного мнения об эффективности адъювантной иммунотерапии у больных с локализованным или местно-распространённым процессом после радикальной нефрэктомии нет. В настоящее время стандартом послеоперационного ведения этих больных считают динамическое наблюдение.

Наиболее часто для лечения метастатического рака почки применяют цитостатик винбластин. По результатам клинических исследований, эффективность винбластина очень низка [27]. Ни один из химиотерапевтических препаратов не обладает эффективностью, которая оправдывала бы его использование в качестве единственного агента^c [20, 27].

Таким образом, почечно-клеточный рак является химио- и гормонрезистентной опухолью. На сегодняшний день стандарт лечения метастатического рака почки — иммунотерапия с использованием интерферона-α и интерлейкина-2 по отдельности или в сочетании. Суммарный ответ на иммунотерапию колеблется от 10 до 20%. Появление новых методов иммунотерапии позволяет надеяться на повышение эффективности лечения диссеминированного рака почки в будущем.

При диссеминированных формах опухоли иммунотерапия интерлейкином-2 является методом выбора. В основу фармакопейного способа применения Ронколейкина® положена схема применения, разработанная в ЦНИРРИ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В результате её применения удалось добиться положительных эффектов (полный и частичный ответ) в 44% случаев у пациентов как с единичными, так и с множественными метастазами. Медиана выживаемости при этом составила 18,6 мес.

Схема применения: 2,0 мг Ронколейкина® вводят в/в 3 раза в неделю в течение 3 нед в комбинации с рекомбинантным интерфероном-α в стандартных дозировках и препаратами из группы фторпиримидинов (5-фторурацил, Кселода). Повторение курса — через 3 нед.

Последующее наблюдение

Больным раком почки после хирургического лечения рекомендовано обследование для выявления регионального или отдалённого метастазирования и назначения лечения, когда это необходимо (см. таблицу) [9].

Таблица. Рекомендуемые схемы послеоперационного наблюдения [9]

Стадия	Визит	Обследование	Дополнительно	Цель
Все T	Через 4–6 нед	Осмотр, креатинин, гемоглобин	Щелочная фосфатаза	Исключить послеоперационные осложнения, оценить функцию почек, оценить восстановление после кровопотери
T1, T2	Каждые 6 мес в течение 3 лет Каждый год в течение 3–5 лет	Осмотр Рентгенография грудной клетки	Щелочная фосфатаза УЗИ или КТ	Исключить осложнения, месный рецидив или метастаз в лимфатических узлах Исключить метастаз в лёгких
T3, T4	Каждые 6 мес в течение 3 лет Каждый год в течение 3–10 лет	Рентгенография грудной клетки КТ забрюшинного пространства		Исключить метастазы в лёгких Выявить рецидив или контралатеральные метастазы

Постоянное повышение активности щелочной фосфатазы предполагает наличие отдалённых метастазов или рецидива опухоли. Повышение активности щелочной фосфатазы наряду с болями в костях позволяет с большой уверенностью предполагать наличие метастазов в костях.

Динамическое обследование включает:

- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства;
- КТ брюшной полости;
- при необходимости сканирование костей скелета, КТ головного мозга.

ПРОГНОЗ

Прогноз у больных раком почки зависит от стадии процесса [9]. У 20–30% больных с локализованным раком почки после радикальной нефрэктомии появляются отдалённые метастазы. Прогностические факторы выживаемости у больных с IV стадией заболевания включают общее состояние, уровень лактатдегидрогеназы, гемоглобина, скорректированного кальция, а также предшествующую нефрэктомию. У больных, не имеющих плохих прогностических факторов, средняя продолжительность жизни составляет 20 мес. При наличии 1 или 2 факторов риска выживаемость составляет 10 мес, 3 и более — 4 мес. В качестве прогностических факторов можно также применять различные иммуногистохимические маркёры и сосудистый эндотелиальный фактор роста, однако эти тесты пока не нашли широкого применения^В [22].

Литература

1. Мазо Е.Б., Артемова Л.Г., Герливанов Б.А. и др. Резекция почки при раке // Урол. и нефрол. — 1992. — Т. 4, № 6. — С. 6–10.
2. Опухоли почечной паренхимы // Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. — М., 2003. — С. 5–174.
3. Campbell S.C., Novick A.C., Streem S.B. et al. Complications of nephron-sparing surgery for renal tumors // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 1177.
4. Cherrie R.J., Goldman D.G., Lindner A., deKernion J.B. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma // J. Urol. — 1982. — Vol. 128. — P. 910–912.
5. Couillard D.R., deVere White R.W. Surgery of renal cell carcinoma. // Urol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 20. — P. 263–275.
6. Gill I.S., McClennan B.L., Kerbl K. et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography // J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 1082–1085.
7. Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors // Ibid. — 1990. — Vol. 143. — P. 468–474.
8. Giuliani L., Giberti C., Oneto F. // Prog. Clin. Biol. Res. — 1992. — Vol. 378. — P. 153–160.
9. Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma // Curr. Opin. Oncol. — 2001. — Vol. 13. — P. 199–203.
10. Gohji K., Yamashita C., Ueno K. et al. Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting // J. Urol. — 1994. — Vol. 152.

11. *Herr H.W.* Partial nephrectomy for renal cell carcinoma with a normal opposite kidney // *Cancer*. — 1994. — Vol. 73. — P. 160–162.
12. *Herrlinger A., Schrott K.M., Schott G., Sigel A.* What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 1224–1227.
13. *Horan J.J., Robertson C.N., Choyke P.L. et al.* The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: a prospective comparison of venocavagraphy and magnetic resonance imaging // *Ibid.* — 1989. — Vol. 142. — P. 943–948.
14. *Klein E.A., Novick A.C.* Partial nephrectomy for renal cell carcinoma // *Adv. Urol.* — 1999. — Vol. 25.
15. *Lee D.I., McGinnis D.E., Feld R., Strup S.E.* Retroperitoneal laparoscopic cryoablation of small renal tumors: intermediate results // *Urology*. — 2003. — Vol. 61, N 1. — P. 83–88.
16. *Licht M.R., Novick A.C., Goormastic M.* Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 39–42.
17. *Marberger M., Pugh R.C.B., Auvert J. et al.* Conservation surgery of renal carcinoma: the EIRSS experience // *Br. J. Urol.* — 1981. — Vol. 53. — P. 528–532.
18. *Marshall F.F., Dietrick D.D., Baumgartner W.A., Reitz B.A.* Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins // *J. Urol.* — 1988. — Vol. 139. — P. 1166–1172.
19. *McCaffrey J.A., Motzer R.J.* What is the role of nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 19–20.
20. *McCleannan B.L., Deyoe L.A.* The imaging evaluation of renal cell carcinoma, diagnosis and staging // *Radiol. Clin. North Am.* — 1994. — Vol. 32. — P. 55–69.
21. *Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al.* Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1214–1222.
22. *Mickisch G., Carballido J., Hellsten S. et al.* Guidelines on renal cell cancer // *Eur. Urol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 252–255.
23. *Moll V., Becht E., Ziegler M.* Kidney preserving surgery in renal cell tumors: indications, techniques and results in 152 patients // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 319–323.
24. *Motzer R.J.* Renal cell carcinoma: a priority malignancy for development and study of novel therapies // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1193–1194.
25. *Motzer R., Bacik J., Murphy B.A. et al.* Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against renal cell carcinoma // *Ibid.* — 2002. — Vol. 20. — P. 289–296.

26. *Motzer N.J., Bander N.H., Nanus D.M.* Renal cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 865–875.
27. *Motzer R.J., Lyn P., Fischer P. et al.* Phase I/II trial of dexverapamil plus vinblastine for patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1958–1965.
28. *Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al.* Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma // *Ibid.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1928–1935.
29. *Novick A.C.* Current surgical approaches, nephron-sparing surgery, and the role of surgery in the integrated immunologic approach to renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 29–33.
30. *Novick A.C., Streem S.B., Montie J.E. et al.* Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 141. — P. 835–839.
31. *Pace K.T., Dyer S.J., Stevart R.J. et al.* Health-related quality of life after laparoscopic and open nephrectomy // *Surg. Endosc.* — 2003. — Vol. 17, N 1. — P. 143–152.
32. *Parsons J.K., Jarrett T.J., Chow G.K., Kavoussi L.R.* The effect of intra-abdominal adhesions at laparoscopy for urological tumors // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 168, N 6. — P. 2387–2390.
33. *Pautler S.E., Phillips J.I., Walther M.M.* Assessment of risk for intra-abdominal adhesions at laparoscopy for urological tumors // *Ibid.* — P. 2391–2394.
34. *Phillips P.E., Messing E.M.* Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma // *Urology.* — 1993. — Vol. 41. — P. 9–15.
35. *Provet J., Tessler A., Brown J. et al.* Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 472–476.
36. *Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W.* The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *Ibid.* — 1969. — Vol. 101. — P. 297–301.
37. *Sagalowsky A.I., Kadesky K.T., Ewalt D.M., Kennedy T.J.* Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma // *Ibid.* — 1994. — Vol. 151. — P. 1181–1184.
38. *Shalev M., Cipolla B., Guille F. et al.* Is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy // *Ibid.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1415–1417.
39. *Sherman J.L., Hartman D.S., Friedman A.C. et al.* Angiomyolipoma: computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases // *AJR.* — 1981. — Vol. 137. — P. 1221–1226.
40. *Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillion C.D. et al.* Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases // *Cancer.* — 1971. — Vol. 28. — P. 1165–1177.

41. *Steinbach F., Stockle M., Hohenfellner R.* Current controversies in nephron-sparing surgery for renal-cell carcinoma // *World J. Urol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 163–165.
42. *Steinbach F., Stockle M., Muller S.C. et al.* Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 24–29.
43. *Thrasher J.B., Robertson J.E., Paulson D.F.* Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma // *Urology.* — 1994. — Vol. 43. — P. 160–168.
44. *Whang M., O'Toole K., Bixon R. et al.* The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 968–971.
45. *Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D.* Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993 // *Semin. Oncol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 42–60.

РАК ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

ВВЕДЕНИЕ

Рак полового члена — относительно редкое заболевание, частота возникновения от 0,1 до 7,9 случая на 100 000 мужчин. Заболеваемость им существенно различается в разных географических регионах. В Европе заболеваемость составляет 0,1–0,9 случая на 100 000 мужского населения, в США — 0,7–0,9. В некоторых странах Азии, Африки и Южной Америки заболеваемость достигает 19 на 100 000 мужчин, в этих регионах рак полового члена составляет 10–20% всех онкологических заболеваний у мужчин. В то же время в странах с мусульманским вероисповеданием рак полового члена встречается крайне редко [2, 22, 30].

Первичная опухоль чаще всего локализуется на головке полового члена — 48%, крайней плоти — 21%, одновременно на головке и крайней плоти — 9%, в области венечной борозды — 6%, на теле полового члена — менее чем 2%. Увеличенные лимфатические узлы пальпируются в среднем у 58% больных (20–96%). Из этих пациентов у 17–45% определяется метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, в то время как у остальных больных увеличение лимфатических узлов связано с присоединением вторичной инфекции. В то же время почти у 20% больных имеются микрометастазы в паховых лимфатических узлах без явных признаков их увеличения. Наличие метастазов определяется такими факторами, как глубина инвазии, уровень дифференцировки опухоли, инвазия в лимфатические или кровеносные сосуды, вовлечение в процесс пещеристых тел, а также факторами роста или совокупностью данных факторов^А [7, 22, 24, 30, 34].

Чаще всего рак полового члена метастазирует по лимфатическим путям посредством фиксации раковых эмболов в регионарных лимфатических узлах. Отдалённые метастазы возникают крайне редко и являются результатом гематогенной диссеминации. Метастазирование, как правило, происходит ступенчато: сначала появляются метастазы в паховых лимфатических узлах, затем — во внутритазовых (подвздошно-обтураторная зона). Дистанционные метастазы появляются на заключительном этапе заболевания. Таким образом,

поражение внутритазовых лимфатических узлов и отдалённые метастазы без признаков метастатического поражения паховых лимфатических узлов встречаются крайне редко [32].

При раке полового члена 5-летняя выживаемость в среднем составляет 52%. Она колеблется от 66% у больных без поражения регионарных лимфатических узлов до 27% с метастазами в паховых лимфатических узлах^В. При наличии метастазов во внутритазовых лимфатических узлах 5-летняя выживаемость составляет 0–38,4%^В. Смерть при раке полового члена чаще возникает в результате развития всевозможных осложнений, таких, как присоединение вторичной инфекции, кровотечение из эрозированной поверхности опухоли, либо из изъязвлённых метастазов [28, 33].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время не выявлено какой-либо одной достоверной причины, приводящей к развитию рака полового члена. Считают, что такие факторы, как фимоз, хроническое раздражение из-за плохой гигиены полового члена, вызывают скопление смегмы в препуциальном мешке и часто сочетаются с раком полового члена. Канцерогенными свойствами при этом обладает не сама смегма — физиологический субстрат, продуцируемый здоровым организмом, а продукты её распада, образующиеся в результате длительного застоя. В то же время иссечение крайней плоти (обрезание) — обязательный обряд в некоторых странах с мусульманским и иудаистским вероисповеданием, предохраняет от возникновения данного заболевания^В. Отмечена взаимосвязь между персистенцией вируса папилломы человека типов 16 и 18 и развитием рака полового члена: инвазивный рак полового члена сочетается с наличием вируса в 50% случаев^В, а сочетание карциномы *in situ*, плоских и остроконечных кондилом с персистенцией данных вирусов составляет более 90%^В [2, 12, 30, 34].

СКРИНИНГ

Скрининг РПЧ не проводится.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные мероприятия по профилактике развития рака полового члена:

- устранение фимоза как основной причины застоя смегмы в препуциальном мешке;
- ежедневная гигиена и туалет наружных половых органов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Основная гистологическая форма рака полового члена — плоско-клеточный рак, который составляет 95% всех новообразований полового члена. Значительно реже встречаются злокачественная меланома и базально-клеточный рак. Мезенхимальные опухоли (саркома Капоши, ангиосаркома, эпителиоидная гемагиоэндотелиома) встречаются очень редко — менее 3% [30, 34].

Предопухолевые заболевания полового члена можно разделить на факультативные (с низким риском развития рака полового члена) и облигатные (с высоким риском развития рака полового члена). К факультативным предопухолевым заболеваниям относятся кожный рог и папилломы полового члена. Облигатными заболеваниями считаются внутриэпителиальная неоплазия полового члена — эритроплазия Квейрата (Queyrat), болезнь Боуэна (Bowen) и облигерирующий балантит [29].

Классификация TNM

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — нет первичной опухоли.
- Tis — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- Ta — неинвазивная бородавчатая карцинома.
- T1 — опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань.
- T2 — опухоль распространяется на губчатое или пещеристое тело.
- T3 — опухоль распространяется на уретру или предстательную железу.
- T4 — опухоль распространяется на другие окружающие структуры.

N — регионарные лимфатические узлы (поверхностные и глубокие паховые и тазовые лимфатические узлы)

- NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастаз в одном поверхностном паховом лимфатическом узле.
- N2 — метастазы в нескольких поверхностных паховых лимфатических узлах или метастазы обеих сторон.
- N3 — метастазы в глубоких паховых лимфатических узлах или метастазы в лимфатическом узле (узлах) таза с одной или обеих сторон.

М — отдалённые метастазы

- **МХ** — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- **М0** — нет признаков отдалённых метастазов.
- **М1** — имеются отдалённые метастазы.

G — гистологическая градация (уровень дифференцировки клеток опухоли)

- **GX** — недостаточно данных о дифференцировке клеток опухоли.
- **G1** — высокодифференцированная опухоль.
- **G2** — умереннодифференцированная опухоль.
- **G3–4** — низко- или недифференцированная опухоль.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Стадия III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадия IV	T4	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
	Любая T	Любая N	M1

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поскольку опухоль развивается на наружных половых органах, их диагностика не вызывает особых трудностей. У больных без врождённого сужения препуциального мешка в начальном периоде болезни преобладают жалобы на появление на головке полового члена или внутренней поверхности крайней плоти патологических образований: эрозий, язвочек, папиллом, узелков, трещин или уплотнений бледного или красноватого цвета. Появившиеся образования могут быть покрыты сероватым налётом, коркой, выделять серозную жидкость. Мужчины с врождённым фимозом как первое проявление болезни отмечают гнойные выделения из закрытого препуциального мешка, прощупываемое внутри его уплотнение. Особенностью рака полового члена является то, что опухолевый процесс практически во всех случаях сопровождается воспалением, начиная с ранних стадий рака.

Патологическое образование может быть безболезненным. При этом, даже несмотря на наличие плотного, заметного на глаз образования, больные редко обращаются к врачу. Настораживают мужчин симптомы, возникающие при дальнейшем росте рака полового члена. При прорастании опухоли мочеиспускательного канала или пещеристых тел возникают расстройство мочеиспускания, приапизм. Больные предъявляют жалобы на напряжённое мочеиспускание, слабость или узость струи, её разбрызгивание, зуд, жжение, неприятные ощущения во время мочеиспускания, длительную эрекцию.

Общее состояние пациентов длительное время остаётся вполне удовлетворительным. При распаде опухоли заметно усиливается параканкротное воспаление, которое усугубляет течение болезни. При этом обращают на себя внимание обильные серозно-гнойные выделения из препуциального мешка с неприятным запахом, изъязвление крайней плоти с образованием свищевых ходов. Встречаются также перфорации препуциального мешка с разрастающимися опухолевыми тканями. Кахексия возникает лишь на самых поздних стадиях рака полового члена, когда распаду подвергается не только первичный опухолевый очаг, но и регионарные метастазы.

ДИАГНОСТИКА

В целях детальной диагностики рака полового члена важно принимать во внимание особенности первичного очага опухоли, регионарных и отдалённых метастазов.

Первичный очаг

Пациенты с любыми изменениями покровного эпителия полового члена должны пройти тщательное физикальное обследование. Этого часто бывает достаточно для того, чтобы не только поставить диагноз, но и провести дифференциальную диагностику по стадии и определить первоначальный план лечения. При первичном осмотре необходимо определить:

- размер первичного очага или подозрительной области;
- локализацию опухоли на половом члене;
- число опухолевых образований;
- внешний вид — сосочковые, узловые, в виде язвы или плоские;
- связь с другими структурами — подслизистой основой, пещеристыми либо губчатыми телами, уретрой;
- цвет, форму очагов, а также наличие возможных наложений (фибрин, корки, гнойное или серозное отделяемое).

Гистологическое или цитологическое исследования абсолютно необходимы для выбора тактики лечения. Цель данных исследований — не только установление патоморфологического диагноза, но и определение уровня дифференцировки опухолевых клеток, что чрезвычайно важно для выбора лечебной тактики. Можно использовать различные методы биопсии — инцизионную, щипковую, игольчатую аспирацию, взятие мазков-отпечатков. Эксцизионная биопсия (удаление всего очага) также может быть использована для взятия материала при его небольших размерах и расположении на визуализируемых достигаемых участках [26, 27].

УЗИ, а также МРТ могут быть полезны для определения уровня опухолевой инвазии, особенно в случае инфильтрации кавернозных тел^с. При диагностике микроскопической инвазии кавернозных тел результаты УЗИ следует интерпретировать осторожно.

Регионарные лимфатические узлы

Обязательна пальпация паховых лимфатических узлов, которая может дать следующие результаты.

Непальпируемые лимфатические узлы. Нет ориентиров для гистологического исследования или методик визуализации (УЗИ, МРТ), если лимфатические узлы не увеличены и не пальпируются. Если в первичной опухоли прогностические факторы были плохие (низкий уровень дифференцировки, глубокая инвазия опухоли), рекомендуют провести инцизионную биопсию паховых лимфатических узлов при помощи лимфосцинтиграфии. Для этого в область первичного поражения вводят раствор красителя (метиленового синего) и через 20–24 ч удаляют лимфатические узлы, накопившие краситель, с их гистологическим исследованием. Также можно использовать радиоизотопную лимфосцинтиграфию. В данной ситуации применяют коллоидный раствор препарата, меченного изотопом ^{99m}Tc. Лимфатические узлы, накопившие радиофармпрепарат, обнаруживают при помощи счетчика гамма-квантов. Последний метод диагностики предпочтительнее, так как показал 100% специфичность при чувствительности 78–80%^в [1, 18, 23, 35].

Пальпируемые лимфатические узлы. При наличии пальпируемых лимфатических узлов необходимо определить:

- диаметр лимфатических узлов (или конгломерата);
- уни- или билатеральную локализацию;
- число лимфатических узлов в каждой паховой области;
- подвижность или несмещаемость лимфатических узлов (или конгломерата);
- связь с другими структурами (кожей, паховой связкой);
- наличие отёка на нижней конечности и/или на мошонке.

Как правило, у больных с пальпируемыми паховыми узлами в 50% случаев выявляют реактивно изменённые лимфатические узлы. При динамическом наблюдении за больным после проведённого лечения все появившиеся увеличенные паховые лимфатические узлы являются метастатическими^В. Таким образом, наблюдение за регионарными лимфатическими узлами необходимо продолжать ещё несколько недель после окончания лечения первичной опухоли с тем, чтобы прошёл период, необходимый для регрессии воспалительного процесса [10, 21, 25].

Для морфологического исследования регионарных лимфатических узлов следует выполнить игольчатую аспирационную или открытую инцизионную биопсию. В случае отрицательного результата биопсии при наличии клинически подозрительных лимфатических узлов показана повторная биопсия. Для получения более точного результата биопсии следует применять лучевые методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) [3, 18].

Отдалённые метастазы

Диагностику отдалённых метастазов необходимо проводить у тех больных, у которых доказано наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах^В. КТ органов таза и брюшной полости выполняют для определения состояния внутритазовых и забрюшинных лимфатических узлов у больных с наличием паховых метастазов. Рентгенографию грудной клетки также необходимо выполнить у лиц с наличием метастазов в паховых лимфатических узлах. Сцинтиграфия скелета показана только при наличии соответствующих симптомов (боль в костях, спонтанные переломы) [24, 25, 30].

Алгоритм диагностики

Алгоритм диагностики рака полового члена можно представить следующим образом.

Распространённость процесса	Обязательные методы исследования	Рекомендуемые методы исследования	Дополнительные методы исследования
1	2	3	4
Первичная опухоль	Физикальное обследование, биопсия с цитологической или гистологической верификацией	УЗИ (при подозрении на инвазию пещеристого тела)	МРТ (при неэффективности УЗИ)

1	2	3	4
Регионарные метастазы, пальпируемые	Лечение Интраэпителиальная неоплазия полового члена (Tis) При раке in situ показано органосохраняющее лечение. Рекомендуются следующие методики [8, 15, 30]: ■ локальная лазеротерапия (CO ₂ лазер или Nd:YAG-лазер); ■ криодеструкция; ■ фотодинамическая терапия; ■ локальная эксцизия очага; ■ местное применение химиопрепаратов (крем с 5-фторурацилом). Выбор того или иного воздействия зависит от предпочтений самого хирурга и больного, размеров очага, глубины инвазии и наличия необходимых оборудования.	Реконструктивно-пластическая операция (при необходимости паховых метастазов) КТ малого таза (при наличии паховых метастазов) КТ брюшной полости (при наличии метастазов) Рентгенография грудной клетки (при наличии регионарных метастазов)	Рекомендуется скелетная радионуклеидная диагностика (сцинтиграфия, PET-КТ, ПЭТ-МРТ) при наличии симптомов поражения костной ткани. Сцинтиграфия скелета (при наличии симптомов поражения костной ткани).
Отдалённые метастазы	Опухоли T_a-1G1-2 Больным, за которыми после лечения проводят регулярное наблюдение, показаны органосохраняющие методики лечения, к ко-	Реконструктивно-пластическая операция (при необходимости паховых метастазов) КТ малого таза (при наличии паховых метастазов) КТ брюшной полости (при наличии метастазов) Рентгенография грудной клетки (при наличии регионарных метастазов)	Сцинтиграфия скелета (при наличии симптомов поражения костной ткани).

Рак полового члена

торым относятся лазерная деструкция опухоли, локальная эксцизия с реконструктивной операцией, дистанционная лучевая терапия или брахитерапия, ампутация головки полового члена. При частичной ампутации необходимо отступить не менее чем на 2 см от края опухоли, размер, на который нужно отступить, может варьировать в зависимости от уровня дифференцировки опухоли. Так, при G1 10 мм резерва будет вполне достаточно, а при G3 — только не менее 15 мм резерва сможет гарантировать отсутствие опухоли по краю резекции^В. При использовании лучевой или лазеротерапии вероятность излечения с органосохраняющим эффектом составляет 55–84%^В. Вероятность возникновения локального рецидива при использовании дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и лазерного воздействия составляет 15–25%. При применении традиционной хирургии вероятность локальных рецидивов составляет 11–50%. Гистологический контроль за состоянием краёв резекции позволяет снизить этот показатель до 9–24%^В. Регулярное дальнейшее наблюдение строго обязательно, так как очень важно своевременно диагностировать локальный рецидив рака полового члена и начать его лечение. Как правило, локальные рецидивы при их своевременной диагностике и лечении не ухудшают показатели 5-летней выживаемости^С. Больным, у которых невозможно провести тщательное дальнейшее наблюдение в динамике, следует рекомендовать частичную ампутацию полового члена [5, 8].

Лечение опухолей T1G3, T≥2

Стандартный метод лечения — частичная или полная ампутация полового члена или эмаскуляция в зависимости от объёма поражения^В. Только у больных с распространением опухоли не более чем на половину головки полового члена возможно проведение органосохраняющего лечения с обязательным строгим динамическим наблюдением^В [22, 25, 31].

Локальный рецидив

Если после проведения органосохраняющего лечения развивается локальный рецидив, проведение повторного органосохраняющего лечения возможно только при исключении опухолевой инвазии кавернозных тел^В. При наличии глубокой опухолевой инвазии (инвазия кавернозного тела и глубже) или большого опухолевого очага показано частичная или полная ампутация полового члена. Основные факторы при выборе органосохраняющей тактики лечения рака полового члена на начальной стадии — простота, удобство

выполнения, личный опыт хирурга, а также наличие необходимой аппаратуры [31].

Лучевая терапия

Лучевую терапию можно использовать как самостоятельный метод лечения на начальных стадиях заболевания. Близкофокусная рентгенотерапия и брахитерапия позволяют достичь хороших результатов в лечении опухолей диаметром до 4 см. Развитие отдалённых осложнений (рубцевание, некроз кожи) встречается редко. Использование отдельной методики позволяет достичь лучших результатов по сравнению с комбинацией дистанционной лучевой терапии и брахитерапии^В [5, 19, 36].

Применяют близкофокусную рентгенотерапию или воздействие пучком электронов в разовой дозе 2–5 Гр до суммарной очаговой дозы не менее 60 Гр. При назначении брахитерапии очень важный момент — выполнение циркумцизии перед данной процедурой [5].

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

При раке полового члена успех в лечении, а также прогноз зависят от состояния лимфатических узлов. Радикальная лимфаденэктомия — стандартное лечение больных с метастазами в лимфатических узлах^В [22]. При этой операции границы резекции следующие: паховая связка, приводящая мышца, портняжная мышца, а также бедренная вена и артерия. Однако её выполнение сопряжено с высоким риском развития осложнений вплоть до смертельного исхода (30–50%) даже при использовании современных методик вмешательства. При лимфаденэктомии рекомендуют закрывать бедренные сосуды влажными салфетками во избежание некроза их стенки. На бедренную артерию нужно положить салфетку, смоченную 0,25% раствором прокаина, во избежание спазма артерии и развития аортального тромбоза. Лучше использовать негрубые ретракторы для кожи во избежание её некроза. После выполнения лимфаденэктомии сосудисто-нервный пучок удобнее закрывать портняжной мышцей. Как до, так и после операции показано назначение антикоагулянтной терапии.

Непальпируемые лимфатические узлы

Анализ данных показал наличие трёх групп риска возникновения регионарных метастазов^В [28, 31, 32].

1. Низкий риск развития регионарных метастазов. К данной группе относят больных с характеристикой первичного очага pTis,

- pTaG1–G2, pT1G1. Вероятность возникновения метастазов у этих больных составляет менее 16,5%. Больным данной группы, у которых невозможно проводить динамическое наблюдение в силу различных обстоятельств, показана паховая лимфаденэктомия.
2. Средний риск развития регионарных метастазов. К данной группе относят больных с характеристикой первичного очага pT1G2. Риск наличия регионарных метастазов в данной группе достигает 30%^B. У больных без признаков сосудистой или лимфатической инвазии опухоли по данным гистологического исследования первичного очага рекомендуют тщательное обследование. При инвазии опухоли в лимфатические или кровеносные сосуды показана паховая лимфаденэктомия. Если возможно дальнейшее динамическое обследование, больным данной группы можно выполнить биопсию лимфатических узлов под контролем радиоизотопной лимфосцинтиграфии с ^{99m}Tc. При отсутствии признаков метастазирования по данным биопсии рекомендуют выжидательную тактику в отношении лимфаденэктомии под контролем обязательного динамического наблюдения.
 3. Высокий риск регионарного метастазирования. В эту группу входят больные с характеристиками опухолевого очага pT≥2 или G3. Риск определения метастазов в лимфатических узлах составляет 68–73%^B. В данном случае обязательно выполнение радикальной паховой лимфаденэктомии, которая может быть расширена до тазовой (может быть выполнена лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия) при наличии метастазов в лимфатических узлах при плановом гистологическом исследовании. Границы тазовой лимфаденэктомии: сверху – бифуркация подвздошных сосудов, медиально – obturatorный нерв, латерально – подвздошно-паховый нерв.

Пальпируемые лимфатические узлы

При определении позитивных лимфатических узлов (по данным биопсии) обязательно выполнение паховой лимфаденэктомии. Выполнение отсроченной или одновременной тазовой лимфаденэктомии показано при обнаружении 2 и более метастазов в паховых лимфатических узлах или инвазии опухоли за пределы капсулы лимфатического узла. В данной ситуации вероятность наличия метастазов в тазовых лимфоузлах повышается до 30%^B. Так, при наличии 2–3 метастазов в паховых лимфатических узлах вероятность тазового метастазирования составляет 23%, при наличии более 3 поражённых паховых лимфатических узлов – 56%. В данном случае вероятность излечения снижается до 14–54%^B [32].

С контралатеральной стороны при отсутствии пальпируемых лимфатических узлов лимфаденэктомию следует выполнять изначально, и она может быть расширена до тазовой при обнаружении метастазов в паховых лимфатических узлах при плановом гистологическом исследовании.

Фиксированные паховые конгломераты или позитивные тазовые лимфатические узлы (по данным КТ и МРТ)

При наличии объёмных образований паховых областей (метастазы) или увеличенных лимфатических узлах таза (по данным КТ и МРТ) показана адъювантная химиотерапия, которая может привести к частичной или полной регрессии опухоли в 21–60% случаев^B [13]. Паллиативная пахово-подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия — обязательный метод лечения. Другим вариантом лечения в данной ситуации является предоперационная лучевая терапия с последующей лимфаденэктомией. Однако необходимо учитывать статистически достоверное повышение смертности больных от лимфаденэктомии после лучевой терапии^C [36].

Появление пальпируемых лимфатических узлов в период динамического наблюдения

Если при очередном обследовании у больного выявляют увеличенные паховые лимфатические узлы, это свидетельствует об их метастатическом поражении практически в 100% случаев. В данной ситуации показаны следующие методы лечения [4]:

- Двусторонняя радикальная лимфаденэктомия по вышеописанным критериям.
- Паховая лимфаденэктомия на стороне позитивных лимфатических узлов при наличии длительной ремиссии. Метастазирование в паховые области происходит синхронно с двух сторон или с небольшим интервалом. Таким образом, если в процессе длительного наблюдения за пациентом у него появляются метастазы в паховых лимфатических узлах с одной стороны, то вероятность их развития с контралатеральной стороны по истечении значительного времени ничтожно мала — 10%^C [4]. В данном случае может быть рекомендована унилатеральная лимфаденэктомия с последующим тщательным наблюдением. Однако при наличии метастазов более чем в одном лимфатическом узле с одной стороны вероятность возникновения микрометастазов с контралатеральной стороны увеличивается до 30%^C [4, 10]. В данной ситуации показана билатеральная лимфаденэктомия.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Адювантная терапия показана при поражении 2 и более лимфатических узлов либо при инвазии опухоли за пределы капсулы лимфатического узла, так как у данной группы больных прогноз значительно ухудшается по сравнению с больными, у которых определяется метастатическое поражение только одного лимфатического узла^В. Результаты второй фазы рандомизированных исследований, проводимых в настоящее время в США и посвященных данной проблеме, говорят в пользу назначения адьювантной химиотерапии^В [11, 14]. Данных по использованию адьювантной лучевой терапии в настоящее время крайне мало, что не позволяет судить о её эффективности^С [36].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Комбинированная терапия включает химиолучевое воздействие и хирургическое вмешательство. У пациентов с первично диагностированным раком полового члена с наличием метастатического поражения тазовых лимфатических узлов показана неоадьювантная химиотерапия. Радикальную или паллиативную операцию либо лучевую терапию проводят с учётом ответа опухоли на химиотерапию. При плохом ответе на химиотерапию паллиативное оперативное лечение может быть применено у выборочной группы больных (соматически сохранённые, с большой ожидаемой продолжительностью жизни).

ХИМИОТЕРАПИЯ

Химиотерапию рака полового члена используют как в различных сочетаниях с другими методами, так и в качестве самостоятельного метода лечения, особенно при наличии отдалённых метастазов. Так, химиотерапию комбинируют с лучевым методом при фимозе (после циркумцизии). Её также сочетают с лучевым лечением и криодеструкцией или лазерным воздействием [11, 13].

■ Адьювантная химиотерапия. Наиболее целесообразны следующие режимы адьювантной химиотерапии: блеомицин 15 мг в/в или в/м 3 раза в неделю через день + винкристин 1,5–2 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни. Длительность курса 3 нед, повторение через 3 нед. Или адриамицин 50 мг/м² в/в в 1 и 21-й дни + метотрексат 20 мг/м² в/в в 1, 8, 15 и 21-й дни + блеомицин 15 мг/м² в/в или в/м в 1, 8, 15 и 21-й дни. Повторение через 4 нед. Также можно назначать 5-фторурацил в комбинации с цисплатином.

- Неоадьювантную химиотерапию назначают по тем же схемам, что и адьювантную.
- Самостоятельную химиотерапию при наличии отдалённых метастазов проводят комбинацией цисплатина с 5-фторурацилом либо используют стандартные схемы воздействия.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевую терапию проводят как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими методами лечения. При комбинации лучевой терапии с оперативным методом облучению подвергают первичный опухолевый очаг, а также зоны пахово-бедренных лимфатических узлов. При дистанционной лучевой терапии положение больного на спине, ноги разведены. Облучение полового члена производят с пахово-бедренного поля или, при его деформации, — с отдельного поля. Из-за опасности усиления отёка и обострения воспаления рекомендуют использовать классическое фракционирование.

- Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения проводят при незначительных (до 4 см) размерах первичной опухоли и хорошем прогнозе (методика была описана выше). Наиболее частыми осложнениями данного метода являются рубцевание (15–30%), стриктуры уретры (20–35%), телеангиэктазии (более 90%), а также поздние лучевые изменения в виде некрозов, которые зачастую бывает сложно дифференцировать с рецидивом опухоли [5, 19, 36].
- Неоадьювантную лучевую терапию назначают с целью уменьшения размеров опухоли образования. Однако последние данные говорят о её нежелательном назначении ввиду повышения смертности пациентов от лимфаденэктомии после неоадьювантной лучевой терапии^С.
- Адьювантную лучевую терапию проводят с целью снижения вероятности локальных рецидивов в зоне операции. Её назначают в суммарной дозе 40–60 Гр.

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ РАКА ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Общий алгоритм терапии рака полового члена может быть представлен следующим образом.

- Первичный очаг:
 - ◇ Стадия Tis — органосохраняющая тактика.

- ◇ Стадия Ta–1 G1–2 – органосохраняющая тактика. У больных с невозможностью проведения динамического наблюдения показана частичная ампутация^B [8, 22].
- ◇ Стадия T1 G3, T≥2 – частичная или тотальная ампутация либо эмаскуляция в зависимости от локализации и размеров опухоли^B. Консервативная терапия возможна только у ограниченной выборочной группы больных с обязательным динамическим наблюдением^B [8].
- ◇ Локальный рецидив при консервативной терапии – повторный курс консервативной терапии при отсутствии инвазии опухоли в кавернозные тела^B. При большом рецидиве и наличии инвазии кавернозных тел показана частичная или полная ампутация полового члена^B [17].
- Непальпируемые лимфатические узлы.
 - ◇ Низкий риск регионарного метастазирования (pTis, pTaG1–G2, pT1G1) – динамическое наблюдение. Для больных, у которых невозможно провести плановое обследование через фиксированный промежуток времени, показана паховая лимфаденэктомия^B [4, 22].
 - ◇ Средний риск регионарного метастазирования (pT1G2) – при возможности показана радиоизотопная лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc с последующей биопсией лимфатических узлов, накопивших радиофармпрепарат. При обнаружении метастатического поражения лимфатических узлов показано их удаление. При невозможности выполнить радиоизотопную лимфосцинтиграфию показана паховая лимфаденэктомия. Отказ от паховой лимфаденэктомии возможен только у строго отобранной группы больных с обязательным тщательным динамическим наблюдением. Паховую лимфаденэктомию необходимо дополнить тазовой при наличии 2 и более метастазов в паховых лимфатических узлах или экстракапсулярной инвазии [22, 32].
 - ◇ Высокий риск регионарного метастазирования (pT≥2 или G3) – радикальная паховая лимфаденэктомия, которая может быть дополнена тазовой при соответствующих гистологических находках.
- Метастатическое поражение пальпируемых лимфатических узлов.
 - ◇ Показана радикальная паховая лимфаденэктомия, которая может быть расширена до тазовой при соответствующих гистологических находках. Больным с массивными паховыми конгломератами или с увеличенными тазовыми лимфатическими узлами (по данным КТ и МРТ) показана предоперационная химио- или лучевая терапии. Однако неоадьювантная лучевая

терапия статистически достоверно повышает смертность пациентов при последующей лимфаденэктомии. В случае появления лимфатических узлов в процессе динамического наблюдения показано выполнение паховой лимфаденэктомии с возможностью расширения до тазовой при соответствующих гистологических находках [22].

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При дальнейшем наблюдении за больным раком полового члена рекомендуются придерживаться следующих алгоритмов.

- Первичная опухоль. Пациентов, которым проведена консервативная терапия, необходимо обследовать каждые 2 мес в течение первых 2 лет, затем каждые 3 мес в течение 1 года, затем каждые 6 мес. Больной должен иметь навыки самообследования. Больных, которым выполнена частичная либо тотальная ампутация, обследуют каждые 4 мес в течение первых 2 лет, затем каждые 6 мес.
- Регионарные лимфатические узлы и отдалённые метастазы:
 - ◇ После удаления первичного очага при намеченном динамическом наблюдении показано регулярное обследование каждые 2 мес в течение первых 2 лет, затем каждые 3 мес в течение последующего года, затем каждые 6 мес в последующие 2 года.
 - ◇ После паховой лимфаденэктомии (pN0) показано контрольное обследование каждые 4 мес в течение первых 2 лет, затем каждые 3 мес в течение 1 года. Дальнейшее наблюдение при отсутствии признаков метастазирования можно не проводить.
 - ◇ После паховой лимфаденэктомии (pN1–3) показано тщательное обследование (КТ малого таза, МРТ, рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, малого таза) каждые 2 мес по меньшей мере в течение 2 лет. Сканирования костей показаны только при наличии симптомов поражения костной ткани [4, 10].

ПРОГНОЗ

Прогноз при раке полового члена зависит от стадии заболевания. При начальных формах заболевания прогноз вполне благоприятный — можно добиться стойкого излечения практически в 100% случаев. При II–III стадии процесса при комбинированном лечении 5-летняя выживаемость больных достигает 60–70%. При IV стадии выживаемость гораздо ниже. Без лечения больные живут в среднем около 3 лет [22, 30, 32].

Литература

1. Akduman B., Fleshner N.E., Ehrlich L., Klotz L. Early experience in intermediate-risk penile cancer with sentinel node identification using the gamma probe // *Urology*. — 2001. — Vol. 58. — P. 65–68.
2. Bezerra A.L., Lopes A., Landman G. *et al.* Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 673–678.
3. Burgers J.K., Badalament R.A., Drago J.R. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging // *Urol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 19. — P. 247–256.
4. Colberg J.W., Andriole G.L., Catalona W.J. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis // *BJU*. — 1997. — Vol. 79. — P. 54–57.
5. Crook J., Grimard L., Tsihlias J. *et al.* Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167. — P. 506–511.
6. Culkin D.J., Beer T.M. Advanced penile carcinoma // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 359–365.
7. d'Ancona C.A., de Lucena R.G., Querne F.A. *et al.* Long-term follow-up of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. Division of Urology, Faculdade de Ciencias Medicas da Universidade Estadual de Campinas. — Sao Paulo, Brazil.
8. Davis J.W., Schellhammer P.F., Schlossberg S.M. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma // *Urology*. — 1999. — Vol. 53. — P. 386–392.
9. Demkow T. The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases // *Int. Urol. Nephrol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 525–531.
10. Derakshani P., Neubauer S., Braun M. *et al.* Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis // *Urol. Int.* — 1999. — Vol. 62. — P. 238–244.
11. Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella A. *et al.* Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 1284–1287.
12. Dillner J., von Krogh G., Horenblas S., Meijer C.J. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis // *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* — 2000. — Vol. 205. — P. 189–193.
13. Eisenberger M.A. Chemotherapy for carcinoma of the penis and urethra // *Urol. Clin. North Am.* — 1992. — Vol. 19. — P. 333–338.
14. Fisher H.A., Barada J.H., Horton J. Neoadjuvant therapy with cisplatin and 5-fluorouracil for stage III squamous cell carcinoma of the penis // *Acta Oncol.* — 1990. — Vol. 27A. — P. 653 (abstract 352A).

15. *Frimberger D., Hungerhuber E., Zaak D. et al.* Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 2418–2421.
16. *Horenblas S.* Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penile. Part 2: the role and technique of lymph node dissection // *BJU Int.* — 2001. — Vol. 88. — P. 473–483.
17. *Koch M.O., Smith J.A.Jr.* Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis // *Urol. Clin. North Am.* — 1994. — Vol. 21. — P. 739–743.
18. *Laniado M.E., Lowdell C., Mitchell H., Christmas T.J.* Squamous cell carcinoma antigen: a role in the early identification of nodal metastases in men with squamous cell carcinoma of the penis // *BJU Int.* — 2003. — Vol. 92. — P. 248–250.
19. *Mahlmann B., Doehn C., Feyerabend T.* Radiochemotherapy of penis carcinoma // *Urologe A* — 2001. — Vol. 40. — P. 308–312.
20. *Maiche A.G., Pyrhonen S., Karkinen M.* Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new score system // *Br. J. Urol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 522–526.
21. *Montie J.E.* Follow-up after penectomy for penile carcinoma // *Urol. Clin. North Am.* — 1994. — Vol. 21. — P. 725–727.
22. *Ornellas A.A., Seixas A.L.C., Marota A. et al.* Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151. — P. 1244–1249.
23. *Pettaway C.A., Pisters L.L., Dinney C.P.N. et al.* Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience // *Ibid.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1999–2003.
24. *Ravi R.* Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis // *Br. J. Urol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 817–819.
25. *Sarin R., Norman A.R., Steel G.G., Horwich A.* Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38. — P. 713–722.
26. *Senthil Kumar M.P., Ananthakrishnan N., Prema V.* Predicting regional node metastasis in carcinoma of the penis: a comparison between fine-needle aspiration cytology, sentinel lymph node biopsy and medial inguinal lymph node biopsy // *BJU.* — 1998. — Vol. 81. — P. 453–457.
27. *Skoog I., Collins B.T., Tani E., Ramos R.R.* Fine-needle aspiration cytology of penile tumors // *Acta Cytol.* — 1998. — Vol. 42. — P. 1336–1340.
28. *Slaton J.W., Morgenstern N., Levy D.A. et al.* Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 165. — P. 1138–1142.
29. *Sobin L.H., Wittekind Ch.* TNM Classification of Malignant Tumors. — 6th ed. — N.Y. : Wiley-Liss, 2002.

30. *Solsona E., Agaba F., Horenblas S. et al.* Guidelines on penile cancer. Recommendations of European Association of Urology, 2004.
31. *Solsona E., Iborra I., Ricos J.V. et al.* Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma // *Eur. Urol.* — 1992. — Vol. 22. — P. 115–118.
32. *Solsona E., Iborra I., Rubio J. et al.* Prospective validation of the association of local tumor stage grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 165. — P. 1506–1509.
33. *Soria J.C., Fizazi K., Piron D. et al.* Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 1089–1098.
34. *Stancik I., Holtl W.* Penile cancer: review of the recent literature // *Curr. Opin. Urol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 467–472.
35. *Tanis P.J., Lont A.P., Meinhardt W. et al.* Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 76–80.
36. *Zouhair A., Coucke P.A., Jeanneret W. et al.* Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis // *Eur. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 37. — P. 198–203.

ОПУХОЛИ ЯИЧКА И ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опухоли яичка составляют 5% всех урологических злокачественных образований у мужчин 14–44 лет и являются основной причиной смерти от онкологических заболеваний в этой возрастной группе [21, 27, 29]. Увеличение заболеваемости раком яичка было отмечено в 70–80-е годы XX столетия, особенно в странах Северной Европы. В последние 30 лет в большинстве промышленно развитых стран отмечают существенные различия в частоте заболеваемости в различных географических зонах: Северной и Южной Америке, Европе и Океании, неожиданными были различия в заболеваемости в соседних странах [15]. В США в периоде с 1973 по 1998 г. отмечалось увеличение риска заболеваемости раком яичка [24], при этом в 1–2% случаев наблюдался двусторонний процесс. В гистологической структуре 90–95% составляют герминогенные опухоли [27]. Наибольший риск развития рака яичка у молодых людей в возрасте 20–30 лет. Отмечена высокая вероятность развития рака яичка у ближайших родственников [24].

В России в 2003 г. рак яичка выявлен у 1249 больных, стандартизованный показатель заболеваемости равен 1,613 на 100 000 мужского населения. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 3,25%, прирост заболеваемости в период 1993 по 2003 г. — 44,58%.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития рака яичка:

- крипторхизм выявляют у 22% больных с опухолью яичка;
- травма яичка в анамнезе отмечают 20% больных раком яичка;
- орхит;
- синдром Клайнфельтера;
- генетическая предрасположенность — высокая вероятность развития рака яичка у ближайших родственников [3];
- контралатеральная опухоль или интратубулярная (внутрипротоковая) герминогенная опухоль;

- гормональный дисбаланс — у большинства больных герминогенными опухолями отмечено снижение концентрации половых гормонов и повышение концентрации гонадотропинов [7, 26].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия не разработаны.

СКРИНИНГ

Хотя не было наблюдений, показывающих преимущество скрининговых программ, прогноз прямо связан с ранней диагностикой. Регулярное обследование показано больным с факторами риска в анамнезе [21].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патогистологическая классификация (ВОЗ, 1998, с модификациями) [21]

Герминогенные опухоли

- Интратубулярная герминогенная неоплазия.
- Семиномы (включая случаи с синцитиотрофобластическими клетками).
- Сперматоцитарная семинома (если есть, упоминается саркоматозный компонент).
- Эмбриональная карцинома.
- Опухоль желточного мешка:
 - ◇ ретикулярная, солидная, поливезикулярная;
 - ◇ париетальная, интестинальная, гепатоидная, мезенхимальная дифференцировка.
- Хориокарцинома.
- Тератома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом).
- Опухоль более чем одного гистологического типа (указывать процент индивидуальных компонентов).

Опухоли стромы полового тяжа

- Опухоли клеток Лейдига.
- Опухоли клеток Сертоли (типичная, склерозирующая, гигантоклеточная, кальцифицирующая).
- Гранулёзно-клеточная (взрослая и ювенильная).
- Смешанная.
- Неклассифицируемая.

Смешанные опухоли (содержащие герминативные клетки и клетки стромы полового тяжа)

ДИАГНОСТИКА

Клиническое обследование

На ранних стадиях рак яичка протекает бессимптомно, однако у 20% больных первым симптомом может быть боль в мошонке. Наличие опухоли в яичке часто больной выявляет самостоятельно. Иногда выявлению опухоли способствует травма мошонки. Могут развиваться также гинекомастия (7%) и боль в спине (11%) [34]. У 10% больных опухоль может протекать под маской эпидидимита, что затрудняет своевременное установление диагноза. Физикальное обследование с пальпацией опухоли должно всегда сопровождаться общим осмотром, при котором можно выявить метастазы в надключичные лимфатические узлы, пальпируемое образование брюшной полости, гинекомастию.

Методы лучевой диагностики

УЗИ применяют для подтверждения наличия образования яичка, исследования контралатерального яичка, оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости. Чувствительность метода при выявлении опухолей яичка составляет 100% [8]. УЗИ также следует выполнять у молодых мужчин без пальпируемого образования в мошонке, но имеющих забрюшинные и висцеральные образования или повышенные концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) или α -фетопротеина (АФП) в сыворотке крови [2, 11, 16, 30].

КТ выполняют для оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости, лёгких.

МРТ обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем УЗИ [17] и способностью дифференцировать семинозные и несеминозные опухоли.

Опухолевые маркёры

У больных раком яичка необходимо определять следующие маркёры [19]: АФП (продуцируется клетками желточного мешка), β -ХГ (вырабатывается клетками трофобласта), лактатдегидрогеназу (ЛДГ; маркёр тканевой деструкции). Концентрация опухолевых маркёров повышена более чем у 51% больных раком яичка.

Орхифуникулэктомия

Орхифуникулэктомию выполняют у всех больных после гистологического исследования производят стадирование по символу Т.

Диагностика карциномы in situ

Биопсию контралатерального яичка необходимо выполнить у пациентов в группе высокого риска с объёмом яичка менее 12 мл, анамнезом крипторхизма и у лиц моложе 30 лет [12, 13]. При наличии рака in situ метод выбора — локальная лучевая терапия.

СТАДИРОВАНИЕ

Необходимо оценить концентрацию опухолевых маркёров после орх-фуникулэктомии, состояние надключичных и абдоминальных лимфатических узлов и печени, наличие или отсутствие вовлечения лимфатических узлов средостения и метастазов в лёгкие, состояние головного мозга и костей, если подозревается их метастатическое поражение.

Диагностические тесты в настоящее время включают повторное исследование крови на опухолевые маркёры, рентгенографию органов грудной клетки, КТ брюшной полости и органов грудной клетки, УЗИ, МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и другие методы диагностики по необходимости [21].

Рекомендации по использованию диагностических тестов с учётом уровня достоверности представлены в табл. 1.

Классификация опухолей яичка по TNM приведена в табл. 2.

Таблица 1. Диагностические тесты, применяемые для стадирования опухолей яичка (EAU, 2004) [21]

Тест	Рекомендации уровня В	Рекомендации уровня С
Сывороточные опухолевые маркёры	α -Фетопротеин β -ХГ ЛДГ	
КТ брюшной полости	Все пациенты	Худые юноши
Рентгенография грудной клетки	Семинома	
КТ органов грудной клетки	Несеминозные герминогенные опухоли	
УЗИ яичек	Подозрение на опухоль яичка, норма при пальпации мошонки	
МРТ	Неопределённый результат КТ	Все случаи
ПЭТ	Последующее наблюдение при семиноме	Последующее наблюдение при семиноме
Другие	При необходимости	

Таблица 2. TNM-классификация опухолей яичка (UICC, 2002) [21]

pT – первичная опухоль
pTx – первичная опухоль не может быть оценена
pT0 – нет гистологических доказательств первичной опухоли
pTis – интратубулярная герминогенная неоплазия
pT1 – опухоль ограничена яичком и придатком, нет инвазии в лимфатические сосуды
pT2 – опухоль ограничена яичком и придатком, есть инвазия венозных и лимфатических сосудов
pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с или без вовлечения венозных и лимфатических сосудов
pT4 – опухоль прорастает мошонку с или без вовлечения венозных и лимфатических сосудов
N – регионарные лимфатические узлы (клинические признаки)
Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром не более 2 см
N2 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром от 2 до 5 см
N3 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром более 5 см
pN – гистологические признаки
pNx – лимфатические узлы не могут быть оценены
pN0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
pN1 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром не более 2 см
pN2 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром от 2 до 5 см
pN3 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром более 5 см
M – отдалённые метастазы
Mx – отдалённые метастазы не могут быть оценены
M0 – нет отдалённых метастазов
M1 – отдалённые метастазы
M1a – нерегинарные лимфатические узлы или лёгкие
M1b – другие органы

Окончение табл. 2

S – сывороточные опухолевые маркёры			
Sx – исследование сывороточных маркёров не проводилось			
S0 – концентрации сывороточных маркёров в норме			
	ЛДГ, Ед/л	β-ХГ, Ед/мл	АФП, нг/мл
S1	<1,5×ВГН	<5000	<1000
S2	1,5–10×ВГН	5000–50 000	1000–10 000
S3	>10×ВГН	>50 000	>10 000

В 1997 г. Международная группа по изучению герминогенных опухолей яичка (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) предложила систему стадирования с разделением на прогностические группы (табл. 3).

Таблица 3. Система стадирования опухолей яичка (IGCCCG, 1997) [21]

Группа с хорошим прогнозом
Несеминозные опухоли
56% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

Семиномы
90% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

Группа с промежуточным прогнозом
Несеминозные опухоли
28% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

<i>Семиномы</i>	<i>Любой из перечисленных критериев</i>
10% всех случаев	Любая первичная локализация
5-летнее безрецидивное течение – 67%	Внелегочные метастазы во внутренние органы
5-летняя выживаемость – 72%	АФП в норме
	β -ХГ – любой уровень
	ЛДГ – любой уровень
<i>Группа с плохим прогнозом</i>	<i>Любой из перечисленных критериев</i>
<i>Несеминозные опухоли</i>	Медиастинальная локализация
16% всех случаев	Внелегочные метастазы во внутренние органы
5-летнее безрецидивное течение – 41%	АФП > 10 000 нг/мл, или
5-летняя выживаемость – 48%	β -ХГ > 50 000 МЕ/л, или
	ЛДГ > 10×ВГН
<i>Семиномы</i>	
Нет пациентов с плохим прогнозом	

Рекомендации по диагностике и стадированию опухолей яичка с учётом их достоверности представлены ниже (цит. [21]).

- Физикальное обследование может быть достаточным для диагностики рака яичка^B.
- УЗИ яичек следует проводить в обязательном порядке, если есть подозрение на опухоль яичка, а пальпация мошонки не выявляет отклонений от нормы или если есть сомнения после физикального обследования^B.
- Орхифуникулэктомия и гистологическое исследование яичек необходимы для подтверждения диагноза и определения стадии первичной опухоли (pT)^B.
- Концентрацию опухолевых маркёров (АФП, β -ХГ, ЛДГ) следует определять до и после орхифуникулэктомии для установления стадии и оценки прогноза^B.
- Состояние забрюшинных, медиастинальных и надключичных лимфатических узлов и внутренних органов обязательно следует оценивать у больных раком яичка^B.

ЛЕЧЕНИЕ

Первый этап лечения всех опухолей яичка — орхифуникулэктомия.

Цели орхифуникулэктомии:

- удаление первичного очага;
- морфологическая верификация опухоли;
- стадирование процесса по символу Т;
- определение тактики лечения в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Орхифуникулэктомия — удаление яичка с семенным канатиком. Операцию выполняют через паховый доступ. Семенной канатик необходимо выделять и отсекают у внутреннего пахового кольца.

Через 5–7 дней после орхифуникулэктомии определяют концентрацию опухолевых маркёров. Сохранение повышенного уровня маркёров после орхифуникулэктомии может быть единственным признаком наличия субклинических метастазов.

Чистая семинома

Чистая семинома составляет примерно 50% всех герминогенных опухолей. Для чистой семиномы нехарактерно повышение концентрации опухолевых маркёров, однако в 20% случаев отмечают повышенный уровень β -ХГ. Так как чистая семинома высокочувствительна к лучевой и химиотерапии, в 90% случаев прогноз лечения хороший.

Семинома I стадии

На первом этапе выполняют орхифуникулэктомию. Учитывая наличие у 15–20% больных субклинических микрометастазов в регионарных лимфатических узлах [32], с профилактической целью проводят дистанционную лучевую терапию на парааортальные и ипсилотеральные тазовые лимфатические узлы. Суммарная очаговая доза составляет 20–24 Гр. Однако проводили рандомизированные исследования, в которых у больных облучали только парааортальные зоны, в результате значительно снизилось число побочных эффектов, а число рецидивов выросло всего на 2%^А [9, 18].

Осложнения профилактической лучевой терапии:

- анорексия;
- тошнота, рвота;
- диарея;
- повышение риска возникновения вторичных опухолей желудочно-кишечного тракта, лейкозов [14, 33, 35].

Профилактическая химиотерапия

В ряде работ отмечают высокую эффективность профилактической химиотерапии (цисплатин 50 мг/м², 2 курса), которую реко-

мендуют как альтернативу адъювантной лучевой терапии [1, 36]. Однако профилактическая химиотерапия как стандарт лечения чистой семиномы I стадии не может быть рекомендована до окончания проводимых в настоящее время рандомизированных исследований^В.

Динамическое наблюдение

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет 82,3%. Пятилетняя выживаемость — 97–100%, смертность — 0,6%. Большинство рецидивов возникало в забрюшинных лимфатических узлах. Для развития рецидива неблагоприятными считают следующие прогностические факторы [28]:

- размер первичной опухоли более 4 см;
- наличие сосудистой инвазии;
- возраст пациентов старше 34 лет.

Распространённая семинома

Лучевая терапия

Лучевая терапия рекомендована больным со Па–Пв стадией заболевания. Облучают парааортальные и ипсилатеральные тазовые лимфатические узлы^А. Суммарная очаговая доза составляет 46–40 Гр. Лучевая терапия позволяет добиваться положительных результатов у больных с конгломератом забрюшинных лимфатических узлов размером менее 10 см: безрецидивная 2-летняя выживаемость составляет до 91%, а общая выживаемость — 95%. При размере забрюшинной опухоли более 10 см в 38–50% случаев развивается рецидив заболевания.

Химиотерапия

Показание к химиотерапии — II стадия заболевания или наличие отдалённых метастазов. Стандартом считают проведение 3 курсов химиотерапии в режиме ВЕР (блеомицин 30 мг на 2, 9 и 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3, 5-й дни или 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день) [5, 22, 31]. Интервал — строго 22 дня, увеличение интервала возможно только в случае тяжёлых осложнений. При наличии противопоказаний к применению блеомицина проводят 4 курса по схеме ЕР (этопозид, цисплатин). Безрецидивная выживаемость у больных, перенёсших химиотерапию, достигает 90%^А.

При прогрессировании заболевания проводят 4 курса химиотерапии второй линии РЕІ (цисплатин, этопозид, ифосфамид) или высокодозную химиотерапию.

Неблагоприятными прогностическими факторами у больных, получающих химиотерапию, являются:

- большие размеры забрюшинных метастазов;
- наличие отдалённых метастазов;
- повышение содержания ЛДГ в сыворотке крови.

Остаточная опухоль после химиотерапии, постепенно уменьшаясь в размерах, исчезает, хирургически её не удаляют. При отрицательной динамике (увеличение резидуальной опухоли) выполняют биопсию для исключения несеминомного компонента.

Несеминомные герминогенные опухоли яичка I стадии

У 30% больных с I стадий заболевания имеются субклинические микрометастазы в забрюшинных лимфатических узлах.

Забрюшинную лимфаденэктомию выполняют у больных с высоким риском забрюшинных метастазов^A.

Показания к забрюшинной лимфаденэктомии:

- сосудистая и лимфатическая инвазия в опухоли яичка [19, 20];
- стойкое повышение концентрации опухолевых маркёров после орхифуникулэктомии;
- элементы эмбрионального рака в опухоли яичка;
- отсутствие элементов опухоли желточного мешка в первичной опухоли.

Границы лимфаденэктомии:

- нижняя — глубокое паховое кольцо;
- верхняя — почечные сосуды;
- латеральная — мочеточник;
- медиальная, при операции:
 - ◇ слева — передняя полуокружность нижней полой вены;
 - ◇ справа — передняя полуокружность аорты.

Осложнения забрюшинной лимфаденэктомии:

- интраоперационные: ранение магистральных сосудов, кровотечение, ранение мочеточника;
- послеоперационные: кишечная непроходимость, перитонит, образование лимфоцеле, ретроградная эякуляция, бесплодие.

В связи с пересечением во время операции постганглионарных эфферентных симпатических волокон, располагающихся в межаортокавальном пространстве ниже уровня отхождения нижней брыжеечной артерии, у больных развиваются ретроградная эякуляция и бесплодие. Для их устранения разработана и выполняется нервосберегающая техника операции.

Возможно выполнение лапароскопической забрюшинной лимфаденэктомии, преимущества её следующие:

- лучшая визуализация операционного поля;
- малая травматичность;
- меньшее число послеоперационных осложнений;
- снижение сроков послеоперационной реабилитации.

Выживаемость в группе больных после хирургического лечения:

- у больных, не имевших метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, до 95%;
- при наличии микрометастазов от 50 до 75%.

Химиотерапия

В ряде работ отмечают эффективность проведения двух курсов химиотерапии по схеме ВЕР или ЕР у больных с высоким риском рецидива заболевания [9, 24]. Количество рецидивов составило 2,7% [33].

Динамическое наблюдение

Под динамическим наблюдением могут находиться больные с низким риском развития рецидива. Учитывая, что до 80% рецидивов возникает в 1-й год наблюдения, 12% — на 2-й и 6% — в течение 3-го года, больные в 1-й и 2-й годы наблюдения должны быть под постоянным тщательным контролем^В. Динамическое наблюдение включает:

- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства;
- рентгенографию лёгких;
- определение концентрации опухолевых маркёров;
- при необходимости КТ брюшной и грудной полостей.

Следует иметь в виду, что у 35% больных с рецидивом опухолевого процесса повышения концентрации опухолевых маркёров может не происходить.

Несеминозные герминогенные опухоли яичка II стадии

При наличии метастатического поражения лимфатических узлов больным проводят комбинированное лечение в одном из двух вариантов:

- индукционная химиотерапия + забрюшинная лимфаденэктомия;
- забрюшинная лимфаденэктомия + адъювантная химиотерапия.

Достоверных различий в выживаемости у больных со IIa–IIb стадией при применении этих вариантов лечения не отмечено. У больных со IIc стадией рекомендована индукционная химиотерапия с последующей забрюшинной лимфаденэктомией.

Индукционная химиотерапия + забрюшинная лимфаденэктомия

Общеприняты следующие схемы первой линии индукционной химиотерапии.

- ВЕР (блеомицин 30 мг на 2, 9 и 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни или 100 мг/м² в 1–5-й день; цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 3 курса;
- ЕР (этопозид 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 4 курса.

При сравнении 4 курсов ЕР и 3 курсов ВЕР доказана их одинаковая эффективность.

При неэффективности химиотерапии первой линии проводят химиотерапию в следующих режимах.

- Монохимиотерапия препаратами этопозид, ифосфамид.
- Полихимиотерапия по схемам ЕР (этопозид, цисплатин), РЕИ (ифосфамид, цисплатин, этопозид), VeIP (цисплатин, винбластин, ифосфамид) [6, 23].

Неблагоприятный прогностический признак у больных после индукционной химиотерапии — сохранение повышенной концентрации опухолевых маркёров.

Забрюшинную лимфаденэктомию выполняют у больных, у которых не достигнут полный эффект после индукционной химиотерапии (остаточная опухоль размером более 1 см). При гистологическом исследовании удалённого препарата фиброзно-некротические массы выявляют в 40%, жизнеспособные раковые клетки — в 10%, зрелую тератому — в 50% [37].

Индукционная химиотерапия позволяет достичь ремиссии и избежать хирургического вмешательства при IIa стадии у 87%, при IIb стадии у 67% больных.

Забрюшинная лимфаденэктомия + адъювантная химиотерапия

При изолированном хирургическом лечении у 25 и 50% больных со IIa и IIb стадией соответственно процесс прогрессирует. В связи с этим проводят 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Эффективность данной методики высока, рецидивы возникают в 3–4% случаев^А.

Несеминомные герминогенные опухоли с отдалёнными метастазами

Больным проводят индукционную химиотерапию по схемам ВЕР (блеомицин 30 мг во 2, 9, 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3, 5-й

дни или 100 мг/м² в 1–5-й день; цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 3 курса, ЕР (этопозид 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 4 курса. В дальнейшем оправдан агрессивный хирургический подход с выполнением забрюшинной и/или медиастинальной лимфаденэктомии, удалением солитарных метастазов, попыткой удаления всех опухолевых очагов^А. После хирургического этапа проводят ещё 4 курса полихимиотерапии. При неэффективности схемы ВЕР проводят химиотерапию второй линии.

Негерминогенные опухоли

Негерминогенные опухоли составляют до 3% всех опухолей яичка, из них до 90% являются доброкачественными опухолями:

- опухоли стромы полового тяжа;
- гонадобластомы;
- мезенхимальные опухоли;
- смешанные негерминогенные опухоли.

В основном лечение негерминогенных опухолей заключается в выполнении орхифуникулэктомии и динамическом наблюдении. При развитии забрюшинных метастазов производят забрюшинную лимфаденэктомию. В редких случаях возможно органосохраняющее лечение.

Динамическое наблюдение

Точных рекомендаций по стандартам и периодичности динамического обследования из-за отсутствия рандомизированных исследований нет.

В первые 2 года после лечения обследование должно проводиться не реже 1 раза в 3 мес, в дальнейшем — не реже 1 раза в год.

Контрольное обследование должно включать:

- определение концентрации опухолевых маркёров;
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, контралатерального яичка;
- КТ брюшной полости;
- рентгенографию лёгких, КТ грудной клетки (не реже 1 раза в 6 мес);
- при подозрении на наличие отдалённых метастазов КТ головного мозга, сканирование костей скелета.

Прогноз

Прогноз зависит от гистологической структуры опухоли, стадии заболевания, возраста больного, концентрации опухолевых маркёров. Наиболее благоприятный прогноз у семиномы, менее благоприятный у эмбрионального рака и тератобластомы, наихудший у

хорионэпителиомы и смешанных опухолей с элементами хорион-эпителиомы. Саркомы яичка протекают очень агрессивно. Плохой прогностический признак — стойкое повышение концентрации опухолевых маркёров, отсутствие изменения в процессе лечения. Прогноз у людей молодого возраста хуже, чем у лиц старшего возраста^{В, С}.

Литература

1. Aparicio J., Garcia del Muro X., Maroto P. et al. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 867–872.
2. Bockrath J.M., Schaeffer A.J., Kiess M.S., Nieman H.L. Ultrasound Identification of Impalpable testicle tumor // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 355–356.
3. Bosl G.J., Motzer R.J. Testicular germ-cell cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 242–253.
4. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1106–1113.
5. de Wit R., Stoter G., Kaye S.B. et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group // *Ibid.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1837–1843.
6. Debono D.J., Heilman D.K., Einhorn L.H., Donohue J.P. Decision analysis for avoiding post-chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. // *Ibid.* — P. 1455–1464.
7. Dieckmann K.P., Loy V., Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia // *Br. J. Urol.* — 1993. — Vol. 71. — P. 340–345.
8. Doherty F.J. Ultrasound of the nonacute scrotum // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* / eds H.W. Raymond et al. — N.Y. : W.B. Saunders, 1991. — P. 131–156.
9. Fossa S.D., Horwich A., Russell J.M. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1146–1154.
10. Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A. et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80. — P. 1392–1399.

11. Friedrich M., Claussen C.D., Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology // Radiology. — 1981. — Vol. 141. — P. 235–237.
12. Harland S.J., Cook P.A., Fossa S.D. et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group // J. Urol. — 1998. — Vol. 160. — P. 1353–1357.
13. Heidenreich A., Moul J.W. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? // Semin. Urol. Oncol. — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 234–238.
14. Horwich A., Bell J. Mortality and cancer incidence following treatment for seminoma of the testis // Radiother. Oncol. — 1994. — Vol. 30. — P. 193–198.
15. Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review // J. Urol. — 2003. — Vol. 170, N 1. — P. 5–11.
16. Glazer H.S., Lee J.K.T., Melson G.L., McClennan B.L. Sonographic detection of occult testicular neoplasm // Am. J. Roentgenol. — 1982. — Vol. 138. — P. 673–675.
17. Johnson H.O., Mattrey R.F., Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumors by MRI // Ibid. — 1990. — Vol. 154. — P. 539–543.
18. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M. et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18) // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. S 157 (abstract 572).
19. Klein E.A. Tumor markers in testis cancer // Urol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 20. — P. 67–73.
20. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1038–1044.
21. Laguna M.P., Klepp O., Horwich A. et al. Guidelines on testicular cancer // Update March, 2004.
22. Lashley D.B., Lowe B.A. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25. — P. 405–423.
23. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2500–2504.
24. McGlynn K.A., Devesa S.S., Sigurdson A.J. et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States // Cancer. — 2003. — Vol. 97, N 1. — P. 63–70.
25. Oliver R.T.D., Raja M.A., Ong J., Gallagher C.J. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients // J. Urol. — 1992. — Vol. 148. — P. 1453–1456.
26. Osterlind A., Berthelsen J.G., Abildgaard N. et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960–1984 // J. Natl Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 1391–1395.

27. *Richie J.P.* Neoplasms of the testis // Campbell's Urology. — 7th ed. / eds P.C. Walsh et al. — Philadelphia : W.B. Saunders, 1997. — P. 2411–2452.
28. *Saxman S., Finch D., Gonin R., Einhorn L.H.* Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 702–706.
29. *Schottenfeld D., Warshauer M.E., Sherlock S. et al.* The epidemiology of testicular cancer in young adults // Am. J. Epidemiol. — 1980. — Vol. 112. — P. 232–246.
30. *Shawker T.H., Javadpour N., O'Leary T. et al.* Ultrasonographic detection of burned-out primary testicular germ cell tumors in clinically normal testes // J. Ultrasound Med. — 1983. — Vol. 2. — P. 477–479.
31. *Shelley M.D., Burgon K., Mason M.D.* Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review // Cancer Treat. Rev. — 2002. — Vol. 28. — P. 237–253.
32. *Sternberg C.N.* The management of stage I testis cancer // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 435–449.
33. *Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al.* Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer // J. Natl Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1429–1439.
34. *Wanderas E.H., Tretli S., Fossa S.D.* Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955–1992 // Eur. J. Cancer. — 1995. — Vol. 31A. — P. 2044–2048.
35. *Warde P., Jewett M.A.S.* Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25. — P. 425–433.
36. *Warde P., Specht L., Horwich A. et al.* Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20, N 22. — P. 4448–4452.
37. *Xiao H., Mazumdar M., Bajorin D.F. et al.* Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin // Ibid. — 1997. — Vol. 15. — P. 2553–2558.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на визуальную локализацию, наличие сформировавшихся классических подходов в профилактике, диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) остаётся одной из самых актуальных проблем современной онкогинекологии.

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируют около 370 000 новых заболеваний, умирают от них 190 000 женщин. Большинство (78%) случаев РШМ приходится на развивающиеся страны, что соответствует 15% всех злокачественных опухолей и 2-й по частоте причине смерти, тогда как в развитых странах РШМ выявляют в 4,4%.

В общей структуре заболеваемости в России РШМ составляет около 20% и занимает 6-е место, а среди органов репродуктивной системы — 3-е место после рака молочной железы и эндометрия. В нашей стране в течение последних 20 лет ежегодно регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших РШМ, что составляет около 7% общего числа онкологических больных.

В России зарегистрировано увеличение заболеваемости РШМ. При этом чётко прослеживается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Особенно заметно повышение заболеваемости женщин до 29 лет, составляющее около 7% в год. Это свидетельствует как о низком уровне медико-просветительской работы, проводимой среди населения, так и о недостаточном внимании, уделяемом лечению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у пациенток указанных групп. У врачей-гинекологов практически отсутствует онкологическая настороженность во время осмотра молодых женщин. Факт увеличения числа заболевших в этой возрастной группе — прямое отражение низкого уровня сексуальной культуры населения, связанного с отсутствием должной информации о роли контрацептивных средств в профилактике инфекций, передающихся половым путём.

В последние годы на острие проблемы вирусного канцерогенеза шейки матки переместилась папилломовирусная инфекция чело-

века, по распространённости в развитых странах расцениваемая как наиболее частый вид инфекции, передающаяся половым путём, уровень инфицированности которой превосходит таковую гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией.

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ). На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак типы ВПЧ сгруппированы следующим образом: вирусы низкого онкологического риска — 6, 11, 40, 42–44, 61; среднего риска — 30, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58; высокого риска — 16, 18, 31, 33.

Вирусы низкого онкологического риска выявляют преимущественно при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке. Вирусы высокого онкологического риска обнаруживают в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки.

При плоскоклеточном раке чаще всего (более чем в 50% наблюдений) находят ВПЧ типа 16, при аденокарциноме и низкодифференцированном раке шейки матки — ВПЧ типа 18.

Сравнительное изучение зависимости возраста и стадии РШМ показало, что средний возраст при I стадии составляет 47,6 года, при II — 57,7, при III — 55,9, при IV — 59,8 года. Соотношение выявляемых стадий рака шейки матки следующее: I стадия — 37,9%, II стадия — 32,1%, III стадия — 25,7%, IV стадия — 4,3%. Около 30% больных с инвазивными формами рака шейки матки составляют женщины молодого возраста.

Выживаемость пациенток непосредственно связана со стадией заболевания, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, при II — 74%, при III — 51,4%, при IV — 7,8%, при всех стадиях — 81,9%. После комбинированного лечения 5-летняя выживаемость больных РШМ достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, а также соблюдением принципов дифференцированного подхода к выбору метода лечения. Вместе с тем степень распространения опухолевого процесса остаётся одним из основных прогностических факторов. Поэтому улучшение результатов лечения достигают в основном за счёт увеличения продолжительности жизни больных раком I и II стадии, в то время как показатели таковой при III стадии остаются стабильными.

ПРОФИЛАКТИКА

Основной способ профилактики РШМ — своевременное выявление фоновых, особенно предраковых, процессов и их лечение.

Наиболее подвержены РШМ пациентки с предраковыми заболеваниями (РІ–РІІ), инфицированные ВПЧ. Эти больные требуют не только лечения дисплазии, но и проведения противовирусной терапии. Не менее важно использование барьерных средств контрацепции, препятствующих распространению инфекций, передающихся половым путём, к которым относят и папилломовирусную инфекцию. Лечение её, проводимое в настоящее время, нельзя признать вполне удовлетворительным, так как используемые подходы лишены противовирусной специфичности и заключаются в проведении иммунокорригирующей терапии и локальном воздействии (деструкция, удаление) на очаг поражения.

СКРИНИНГ

Локализация РШМ удовлетворяет всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено, имеет длительный период развития, существуют необходимые возможности для верификации диагноза и методы эффективного лечения. Цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала — надёжный скрининг-тест. Применение скрининговых программ обследования населения позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальной форме рака. Решающую роль в постановке точного диагноза имеет правильное проведение диагностических процедур. Цитологическая диагностика впервые была предложена в 1928 г. итальянским врачом Бадисом. В дальнейшем наиболее широкое распространение за рубежом получил метод диагностики по Папаниколау. В нашей стране используют одну из модификаций данного метода (окраска гематоксилин-эозином). Материал для цитологического исследования получают с влажной порции шейки матки, из зоны переходного эпителия, из цервикального канала таким образом, чтобы в нём оказались клетки не только поверхностного, но и подлежащих слоёв. Перед взятием мазка шейку матки необходимо легко протереть ватой, предметные стекла должны быть обезжирены. Полученный материал переносят на предметное стекло, тщательно контролируют распределение мазка и умеренную степень его толщины. Соблюдение данных условий позволяет выполнить полноценное цитологическое исследование. Следует помнить о возможных ошибках, встречающихся на различных этапах цитологического исследования: патологические клетки не попадают в соскоб; шпатель не захватывает зону поражения; патологические клетки не попадают со шпателя на предметное стекло; ошибочная интерпретация цитологической картины цитологом.

Результаты цитологического исследования обычно классифицируют по 5-балльной системе Папаниколау (1943), принятой во многих странах.

Чувствительность мазка по Папаниколау при РШМ составляет 85–95%^А.

Скрининг РШМ необходимо начинать после первого полового контакта. Периодичность скрининга: ежегодно в течение первых 2 лет, при отрицательных мазках далее каждые 2–3 года. Прекращение скрининга возможно у женщин 70 лет и старше с интактной шейкой матки, имевших 3 и более зарегистрированных последовательных отрицательных результатов цитологических исследования в последние 10 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (2002)

Т – первичная опухоль		
TNM	FIGO	Характеристика
TX		Первичная опухоль не может быть оценена
T0		Нет очевидных признаков первичной опухоли
Tis	0	Карцинома in situ
T1	I	Карцинома шейки ограничена маткой (нет перехода карциномы на тело матки)
T1a*	IA	Инвазивная карцинома, диагностируемая только микроскопически. Стромальная инвазия с максимальной глубиной не более 5 мм, горизонтально не более 7 мм. Вовлечение кровеносных или лимфатических сосудов не влияет на классификацию
T1a1	IA1	Измеряемая стромальная инвазия 3 мм или менее, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1a2	IA2	Измеряемая стромальная инвазия более 3 мм, но менее 5 мм, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T1b	IB	Клинически определяемое поражение, ограниченное шейкой матки, или микроскопическое поражение, превышающее T1a/IA2
T1b1	IB1	Клинически определяемое поражение 4 см или менее в максимальном измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемое поражение более 4 см в максимальном измерении
T2	II	Карцинома, распространяющаяся за пределы шейки матки, но без вовлечения стенок таза и нижней трети влагалища
T2a	IIA	Опухоль без инфильтрации параметрия
T2b	IIB	Опухоль с инфильтрацией параметрия
T3	III	Опухоль инфильтрирует параметрий до стенок таза, и/или вовлечена нижняя треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз либо афункциональную почку

T3a	IIIA	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенки таза
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на стенки таза и/или вызывает гидронефроз либо афункциональную почку
T4	IVA	Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза

* Все макроскопически определяемые поражения (даже с поверхностной инвазией) относят к стадии T1b/IV.

N – регионарные лимфатические узлы		
NX		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0		Не выявлено изменений в регионарных лимфатических узлах
N1		Выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах
M – отдалённые метастазы		
MX		Отдалённые метастазы не могут быть оценены
M0		Нет признаков отдалённых метастазов
M1	IVB	Имеются отдалённые метастазы

Гистопатологические типы

- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени.
- Плоскоклеточная карцинома in situ.
- Плоскоклеточная карцинома:
 - ◇ инвазивная;
 - ◇ ороговевающая;
 - ◇ неороговевающая;
 - ◇ веррукозная.
- Аденокарцинома in situ.
- Инвазивная аденокарцинома.
- Эндометриоидная аденокарцинома.
- Светлоклеточная аденокарцинома.
- Аденоплоскоклеточная аденокарцинома.
- Аденокистозная карцинома.
- Аденоидная базальная карцинома.
- Мелкоклеточная карцинома.
- Нейроэндокринная опухоль.
- Недифференцированная карцинома.

Степень дифференцировки

- G0 – степень дифференцировки не может быть определена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – умеренная степень дифференцировки.

- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированная опухоль.

ДИАГНОСТИКА

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению рака шейки матки на ранних стадиях заболевания. Применение скрининговых программ обследования населения (цитологическое исследование мазков с шейки матки и из цервикального канала) позволяет выявлять заболевание на стадии предрака или в начальной стадии.

Следующий этап диагностики — кольпоскопическое исследование, которое позволяет изучать состояния эпителия шейки матки при 7,5–40-кратном увеличении. Особое внимание уделяют зоне трансформации. Для повышения информативности исследования используют ряд специфических проб. Одна из них — аппликация 3–5% раствора уксусной кислоты, позволяющая оценить состояние терминальной сосудистой сети, питающей эпителий шейки матки. В норме сосудистая сеть представлена разнокалиберными, постепенно ветвящимися сосудами. Атипия проявляется в виде хаотически расположенных неанастомозирующих сосудов причудливой формы (возникает в результате бурного роста эпителия, задержки развития сосудистой сети). При обработке уксусной кислотой сокращения атипических сосудов не происходит. Сосудистая атипия — гораздо более подозрительный признак малигнизации, чем участки ороговевающего эпителия.

Широко используют пробу Шиллера (обработка шейки матки 2–3% раствором Люголя), основанную на способности зрелых клеток многослойного плоского эпителия, богатых гликогеном, окрашиваться в темно-коричневый цвет. Нередко только с помощью этой пробы возможно выявление патологически измененного эпителия в виде йоднегативных участков.

Правильно оцененная кольпоскопическая картина позволяет выявить зону поражения и выполнить прицельную биопсию подозрительного участка. При проведении биопсии необходимо соблюдать ряд условий: биопсию выполняют после кольпоскопии и сопровождают выскабливанием шеечного канала, которому предшествует цервикоскопия, позволяющая визуально оценить эндоцервикс. С помощью этих манипуляций при наличии рака определяют уровень поражения (инвазию) и стадию опухолевого процесса. Биопсию необходимо производить скальпелем, так как при использовании конхотома происходит деформация взятого материала и, как правило,

не удаётся получить необходимый объём подлежащих тканей. При выполнении биопсии нужно по возможности удалить весь подозрительный участок, отступая от его границ, не повреждая эпителиальный пласт, захватывая строму шейки матки не менее чем на 5 мм.

В диагностический алгоритм, определяющий стадию опухолевого процесса, входят УЗИ, рентгенография лёгких, цистоскопия, ирригоскопия, определение уровня опухолевого маркера SCC. В качестве уточняющей диагностики выполняют КТ, МРТ.

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Всех больных с подозрением на РШМ необходимо направить на консультацию онколога (онкогинеколога) для проведения уточняющего обследования.

При установленном диагнозе РШМ до начала лечения необходима консультация онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта для выработки плана лечения. После направления на консультацию или лечение в специализированный центр необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

При начальных стадиях РШМ у лиц молодого репродуктивного возраста проводят органосохраняющее лечение. Основная цель органосохраняющих операций — излечение опухоли с соблюдением принципов онкологической радикальности и сохранением репродуктивной функции. Радикальное лечение предполагает полное выздоровление пациентки в результате использования хирургического или комбинированного воздействия.

При распространённом процессе или возникновении метастазов может быть достигнуто продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения, химиотерапии, лучевой терапии, комбинированного лечения и в ряде случаев сложных диагностических исследований. Лучевая терапия и химиотерапия могут проводиться амбулаторно.

Оперативное лечение

При РШМ IaI стадии (без неблагоприятных прогностических факторов) у пациенток молодого репродуктивного возраста, соматичес-

ки отягощённых больных может быть выполнена высокая конусовидная ампутация шейки матки [20]. При проведении операции в пределах здоровых тканей показано строгое динамическое наблюдение. Мазки по Папаниколау выполняют через 4 мес, через 10 мес, затем ежегодно, если оба предыдущих мазка были отрицательны^В.

Экстирпацию матки или экстирпацию матки с придатками рекомендуют при РШМ стадии IA1 у пациенток с законченной репродуктивной функцией или находящихся в периоде пери- и постменопаузы [18].

При поражении шейки матки, соответствующей стадии T1A2, частота поражения регионарных лимфатических узлов возрастает до 12%, поэтому тазовую лимфаденэктомию необходимо включить в протокол лечения [7, 34]. Рекомендуют выполнять операцию Вертгейма или расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников^С.

При необходимости сохранения репродуктивной функции возможно удаление шейки матки с околошейной клетчаткой, с забрюшинной или лапароскопической тазовой лимфаденэктомией (стадии Ia, с неблагоприятными факторами прогноза, Ia2, Ib1) [4, 22].

При динамическом наблюдении мазки по Папаниколау берут через 4 и 10 мес, далее при 2 нормальных мазках — ежегодно.

Стандартное хирургическое лечение стадии IB1 — расширенная экстирпация матки с придатками.

У больных репродуктивного возраста яичники могут быть сохранены и транспозированы за пределы таза при вероятном проведении послеоперационной лучевой терапии. Транспозиция яичников может быть выполнена при плоскоклеточном раке высокой и умеренной степени дифференцировки и отсутствии сосудистой эмболии [11].

Комбинированное и лучевое лечение

Ранние стадии рака шейки матки (IB1, IIA, размеры опухоли менее 4 см) имеют хороший прогноз и могут быть излечены с использованием как хирургического метода в сочетании с брахитерапией, так и сочетанной лучевой терапии [6, 13]. Выбор метода лечения зависит от возраста, соматического статуса, мнения больной. Пациентку необходимо информировать об альтернативном лечении, о его побочных эффектах и ожидаемых результатах. Стандартная лучевая терапия при IB1/IIA стадии (опухоль менее 4 см в диаметре) — дистанционное тазовое облучение плюс брахитерапия. Рекомендуемые дозы, включая дистанционную и внутрисполостную радиацию, составляют 55–65 Гр. Доза от дистанционного компонента на область таза 40–45 Гр. Соответственно дозы при брахитерапии необходимо определять согласно биологической эквивалентности.

Первичное лечение РШМ IB2–IIA стадии (опухоль размером более 4 см) включает:

- химиолучевое лечение [21];
- расширенную экстирпацию матки и послеоперационную лучевую (химиолучевую) терапию;
- неоадьювантную химиотерапию (3 курса химиотерапии на основе препаратов платины), сопровождающуюся расширенной экстирпацией матки, и/или послеоперационную лучевую или химиолучевую терапию [25].

Химиолучевое лечение

Рекомендуют сочетание дистанционной лучевой терапии и внутриматочной лучевой терапии с параллельно проводимой химиотерапией на основе препаратов платины (5-фторурацил + цисплатин или только цисплатин) [19]. Суммарные дозы лучевой нагрузки должны составлять 80–85 Гр, в точке В 50–65 Гр [9, 16, 33]^А.

Расширенная экстирпация матки и послеоперационная лучевая (химиолучевая) терапия

Выполняемая на первом этапе расширенная экстирпация матки обладает преимуществом хирургического стадирования с одновременным удалением опухоли. Становится возможной оценка прогностических факторов, а именно сосудистой эмболии, выраженности инвазивного роста, вовлечения регионарных лимфатических узлов [3, 10]. После операции проводят сочетанное лучевое или химиолучевое лечение^С. Риск рецидива повышен у пациенток с невовлечёнными узлами, большим объёмом опухоли, периваскулярной и васкулярной инвазией, а также глубоким инфильтративным ростом, превышающим 1/3 цервикальной стромы [5]. Послеоперационная лучевая терапия на область таза улучшает показатели выживаемости по сравнению с таковыми у пациенток, леченных только хирургически^А [26]. Использование адьювантного химиолучевого лечения (5-фторурацил + цисплатин или только цисплатин) при обнаружении опухоли в крае резекции улучшает показатели выживаемости больных по сравнению со стандартным вариантом лучевого воздействия^А.

Неоадьювантная химиотерапия, которая сопровождается расширенной экстирпацией матки

Лечение РШМ IB2–IIA стадии (опухоль размером более 4 см) заключается в химиотерапевтическом воздействии в неоадьювантном режиме (3 курса химиотерапии на основе препаратов плати-

ны), которое сопровождается расширенной экстирпацией матки, послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией^С [25, 28].

Частота осложнений при проведении комбинированного лечения выше, чем при использовании только хирургического воздействия. Снижению числа осложнений без ухудшения онкологических результатов способствует некоторое уменьшение полей облучения, включающих влагалищную трубку, ткани параметрия с верхней границей, располагающейся на уровне SI–II, а не LV–SI^С [12, 17].

Местно-распространённый РШМ включает стадии IIB, III (параметральный, влагалищный варианты) и IVA. Первичное лечение предполагает проведение дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и химиотерапии [21, 35] (химиолучевое лечение)^А. При высокой эффективности проводимого воздействия возможно осуществление операции Вертгейма с последующим продолжением лучевой терапии с учётом ранее подведённых доз. У больных репродуктивного возраста до начала специального лечения может быть выполнена транспозиция яичников с целью сохранения гормонального гомеостаза.

Первичную тазовую эвисцерацию выполняют при IVA стадии, отсутствии перехода опухоли на стенку таза, обнаружении пузырно-влагалищного или прямокишечно-влагалищного свища. На втором этапе рекомендуют химиолучевое лечение^С.

Лечение **РШМ IVB стадии и рецидивов** заболевания является наиболее сложным и малорезультативным. Рецидивы подразделяют на тазовые, отдалённые и смешанные. Большинство рецидивов развивается в течение первых 2 лет после установления диагноза. У большинства пациенток прогноз заболевания неблагоприятный из-за неконтрольного прогрессирования опухолевого процесса [32]. Средняя продолжительность жизни составляет 7 мес.

Ведение больных с рецидивом болезни после первичного лечения должно быть основано на соматическом статусе пациентки, локализации рецидива и/или метастазов и предшествующем лечении.

Для воздействия на локальный рецидив после хирургического лечения применяют различные хирургические подходы — от удаления собственно рецидивной опухоли вплоть до тазовой эвисцерации. Радикальное облучение (и/или химиотерапия) — эффективный способ терапии изолированного тазового рецидива после первичного хирургического лечения [31].

При метастатическом характере прогрессирования заболевания в тазу или продолженном росте опухоли после первичного воздей-

ствия может быть использована химиотерапия с паллиативной или симптоматической целью. Цисплатин — наиболее активный препарат для лечения РШМ. Среднее ожидаемое время до прогрессирования или смерти 3–7 мес [1, 30].

Вариантами лечения **местного рецидива после радикальной лучевой терапии** может быть выполнение расширенной экстирпации матки с придатками или тазовой эквисцерации (в зависимости от объёма рецидивной опухоли). Проводят тщательный отбор больных, куда входят пациентки с центральной локализацией рецидива, вовлечением мочевого пузыря и/или прямой кишки, без признаков интраперитонеального или дополнительного тазового распространения, без вовлечения в процесс стенок таза [23].

Прогноз благоприятнее у больных с безрецидивным интервалом, превышающим 6 мес, диаметром рецидивной опухоли 3 см или менее и отсутствием вовлечения боковой стенки таза [8, 24, 27, 29]. Пятилетняя выживаемость пациенток, отобранных для тазовой эквисцерации, составляет 30–60%.

В лечении РШМ IVB стадии и рецидивного метастатического рака немаловажную роль играет системная химиотерапия. Наиболее активный агент — цисплатин^В [1, 30].

Местное лучевое воздействие на отдалённые метастазы используют в целях достижения симптоматического эффекта, снижения проявлений болевого синдрома, являющегося результатом метастазов в кости [15], устранения нарушений, связанных с поражением головного мозга [2].

Ввиду сокращённого ожидаемого периода жизни пациенток с метастатическим цервикальным раком паллиативную лучевую терапию необходимо проводить большими фракциями, за короткие периоды времени реализуя радикальные курсы воздействия [14].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Ряд больных нуждаются в проведении длительного лечения, что требует освидетельствования в МСЭК с учётом наличия функциональных нарушений и клинико-трудового прогноза. При неблагоприятном прогнозе (запущенные стадии заболевания) оформление группы инвалидности возможно и до истечения 4 мес нетрудоспособности.

После завершения первичного лечения пациентка должна проходить специальное обследование. Динамическое наблюдение должно включать сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, цитологическое исследование мазков с культи шейки матки и из

цервикального канала (органосохраняющее лечение) или из купола влагалища, определение уровня опухолевых маркёров (SCC), проведение ультразвукографии и/или КТ (в зависимости от ранее использованного метода) с периодичностью 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, 1 раз в 6 мес в течение 3, 4 и 5-го года или до прогрессирования заболевания. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо проводить каждые 6 мес^А.

При возникновении рецидива больных направляют к онкологу для выработки плана лечения.

Литература

1. *Bonomi P., Blessing J.A., Stehman F.B. et al.* Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — №8. — P. 1079–1085.
2. *Borgett B., Gelber R., Larson M. et al.* Ultra rapid high dose schedules for palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — Vol. 7. — P. 1633–1638.
3. *Boronow R.C.* The bulky 6-cm barrel-shaped lesion of the cervix: primary surgery and postoperative chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78. — P. 313–317.
4. *Dargent D.* A new future for Shauta's operation through a presurgical retroperitoneal pelviscopy // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 8. — P. 292–296.
5. *Delgado G., Bundy B., Zaino et al.* Prospective surgical-pathological study on disease-free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecological Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 38. — P. 352–357.
6. *Eifel P.J., Morris M., Wharton J.T., Oswald M.J.* The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 29, N 1. — P. 9–16.
7. *Elliot P., Copleston M., Russel P. et al.* Early invasive (FIGO Stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2000. — Vol. 10. — P. 42–52.
8. *Estape R., Angeoli R.* Surgical management of advanced and recurrent cervical cancer // *Semin. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 16. — P. 236–241.
9. *Grigsby P.W., Lu J.D., Mutch D.G. et al.* Twice-daily fractionation of exter-positive para-aortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 817–822.

10. *Hacker N.F., Wain G.V., Nicklin J.L.* Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1995. — Vol. 5. — P. 250–256.
11. *Hatch K.D., Hallum A.V. III., Nour M.* New surgical approaches to treatment of cervical cancer // *J. Natl Cancer. Inst. Monogr.* — 1996. — Vol. 21. — P. 71–75.
12. *Kridelka F.K., Berg D.O., Neuman M. et al.* Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high-risk Stage IB node negative cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a pilot study // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86. — P. 2059–2065.
13. *Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al.* Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 535–540.
14. *Larson D., Copeland L.J., Stringer C.A. et al.* Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* — 1988. — Vol. 30. — P. 381–387.
15. *McQuay H.J., Carroll D., Coore R.A.* Radiotherapy for painful bony metastases // *Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 150–154.
16. *Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared to pelvic and para aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1137–1143.
17. *Ohara K., Tsunoda M., Nishida M. et al.* Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in post operative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13. — P. 170–176.
18. *Ostor A.G.* Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 1993. — Vol. 12. — P. 193–207.
19. *Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, N 8. — P. 1606–1613.
20. *Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I. et al.* Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen // *Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 759–764.
21. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.T. et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1144–1153.
22. *Roy M., Plante M.* Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — P. 1491–1496.
23. *Rutledge S., Carey M.S., Pritchard H. et al.* Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52. — P. 353–359.

24. Rutledge F., Smith J.P., Wharton J.T., O'Quinn A.G. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1975. — Vol. 121. — P. 907.
25. Sardi J., Sananes C., Giaroli A. *et al.* Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 49. — P. 156–165.
26. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M. *et al.* A randomized trial of pelvic radiation versus no further therapy in selected patients with Stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study // *Ibid.* — 1999. — Vol. 73. — P. 177–183.
27. Shingleton H., Seng-Jaw S., Gelder M. *et al.* Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 73. — P. 1027–1034.
28. Stewart L.A., Tierney J.F. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervix cancer. A meta-analysis using individual patient data from randomized control trials // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2002. — Vol. 12. — P. 579 (abstr).
29. Symonds R., Pratt J., Webb M. Exenterative operations: experience with 198 patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1975. — Vol. 121. — P. 907.
30. Thigpen T., Shingleton H., Homesley H. *et al.* Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecological Oncology Group // *Cancer.* — 1981. — Vol. 48. — P. 899–903.
31. Thomas G.M., Dembo A.J., Black B. *et al.* Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery // *Gynecol. Oncol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 254–260.
32. Van Nagell J.R., Rayburn W., Donaldson E.S. *et al.* Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of uterine cervix. // *Cancer.* — 1979. — Vol. 44. — P. 2354–2361.
33. Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. *et al.* Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-Fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 42, N 5. — P. 1015–1023.
34. Webb J.C., Key C.R., Qualls C.R., Smith H.O. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 701–706.
35. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. *et al.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin vs. hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: A Gynecological Oncology Group and Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1339–1348.

РАК ТЕЛА МАТКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак эндометрия, или рак тела матки, — одно из наиболее распространённых заболеваний женской половой сферы. В течение последних 3 десятилетий во всех экономически развитых странах отмечен неуклонный рост заболеваемости раком эндометрия.

Так, в России в 1970 г. заболеваемость раком тела матки составила 6,4 на 100 000 женского населения, а в 1980 г. — 9,8, т.е. за 10 лет заболеваемость раком тела матки возросла на 53% [1–4]. Ещё в 1988 г. В.Т. Ткешелашвили и соавт. [10] на основании математических расчётов пришли к выводу, что к 2000 г. заболеваемость раком эндометрия должна возрасти по сравнению с серединой 80-х годов XX века на 25%. Реальный прирост заболеваемости превзошёл все прогнозы. В настоящее время она составляет 19,5 на 100 000 женского населения, т.е. за последние 30 лет заболеваемость раком тела матки возросла в 3 раза [5, 6, 8, 9, 22]. В США рак эндометрия занимает 1-е место среди онкологических заболеваний женской половой сферы. В 2004 г. там было зарегистрировано 40 320 новых случаев болезни и 7090 смертельных исходов от неё [14], из них $\frac{1}{6}$ погибают в год обнаружения болезни.

В нашей стране рак эндометрия занимает 2-е место среди онкологических болезней женщин, уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место среди опухолей женской половой сферы.

Наблюдается неуклонное увеличение числа женщин молодого возраста среди заболевших раком эндометрия [6, 7, 9, 12].

Количество женщин, заболевших раком эндометрия в репродуктивном и перименопаузальном возрасте, составляет почти 40% общего числа больных [6, 46]. Анализ по возрастной заболеваемости раком эндометрия проводится с 1989 г., так как ранее эта нозологическая форма не была включена в отчётные материалы официальной онкологической статистики. Значительный рост заболеваемости раком эндометрия отмечается в возрасте 40–49 (29,24%) и 50–59 лет (34,9%). В последние годы наибольший прирост заболеваемости отмечают среди женщин до 29 лет — за 10 лет на 50% [6, 7, 9].

Рак тела матки относится к гормонально-зависимым опухолям, так как эндометрий, являясь тканью-мишенью для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Последние, вызывающие в норме пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии физиологического влияния прогестерона вызывают в нём гиперпластические изменения. Однако причина возникновения предрака и рака на этом фоне остаётся и до настоящего времени не совсем ясна.

ФАКТОРЫ РИСКА

Увеличение заболеваемости гормонально-зависимыми опухолями определяется не одним, а суммой факторов — генетических, метаболических, гормональных и некоторых других, создающих фон, благоприятствующий развитию опухолей. Сопоставление ряда клинических признаков у больных с патологией тела матки и выявление корреляций между ними позволяют выделить факторы риска, имеющие патогенетическое значение и, следовательно, являющиеся важными для разработки мероприятий по профилактике и лечению предрака и рака эндометрия.

Факторы риска развития рака эндометрия

Факторы риска	Риск повышен	Риск снижен
<i>Относительный риск > 4,0</i>		
Возраст	60–65 лет	<40 лет
Место проживания	Европа, Северная Америка	Азия, Африка
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	Да	Нет
<i>Относительный риск 2,1–4,0</i>		
Масса тела	Ожирение	Худые
Роды	Отсутствовали	≥ 4
Возраст наступления менопаузы	≥ 55 лет	< 40 лет
Комбинированные оральные контрацептивы	Нет	≥ 4 лет
Медروксипрогестерон	Нет	Да
Тамоксифен	Да	Нет

Главная причина повышения частоты гиперпластических процессов связывают с нарастанием в женской популяции таких бо-

лезней, как хроническая гиперэстрогения на фоне недостаточности прогестина, ановуляция, эндокринное бесплодие [32, 40], СПКЯ, генетическая предрасположенность, возможный приём тамоксифена, предсуществующая атипичная гиперплазия эндометрия, а также удлинение репродуктивного периода за счет раннего менархе и поздней менопаузы, ожирение, сахарный диабет [21, 47, 50]. Указанные факторы риска определяют эндокринную зависимость и гормональную чувствительность атипичной гиперплазии эндометрия и рака эндометрия.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патоморфологи, онкологи и гинекологи руководствуются Международной гистологической классификации опухолей матки (2-е издание, 1994, R.E. Scully et al.) [28, 41, 51].

В соответствии с последней выделены следующие **морфологические формы рака эндометрия**:

- аденокарцинома;
- светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома;
- плоскоклеточный рак;
- железисто-плоскоклеточный рак;
- недифференцированный рак.

В соответствии с анатомическим строением роста опухолей выделяют экзофитную, встречающуюся наиболее часто (95%), эндофитную (5%) и смешанную. Различные анатомические формы опухоли отражают динамику её роста: экзофитные опухоли в процессе своего развития переходят в смешанные и эндофитные. Частота лимфогенного метастазирования при экзофитных опухолях вдвое ниже, чем при смешанных и эндофитных.

Важный прогностический фактор в определении прогноза заболевания — степень дифференцировки новообразования.

По **степени дифференцировки** аденокарциному эндометрия разделяют на 3 основных варианта:

- G1 — высокодифференцированная аденокарцинома: 95% опухоли представлено железистыми структурами, 5% и менее — солидными участками;
- G2 — умереннодифференцированная аденокарцинома: не менее 50% опухоли представлено железистыми структурами, 6–50% — солидными;
- G3 — солидная (недифференцированная) аденокарцинома: более 50% солидных структур, но определяются и железистые.

Степень дифференцировки	Выявляемость, %	Способность к инвазивному росту	Способность к лимфогенному метастазированию	Пятилетняя выживаемость, %
G1	66	Низкая	Низкая	85–90
G2	20	Умеренная	Умеренная	65–70
G3	9	Высокая	Высокая	45–50

Анализируя данные 5-летней выживаемости пациенток с неоплазиями разной степени дифференцировки, необходимо отметить, что чем ниже степень дифференцировки, тем хуже прогноз заболевания и тем более агрессивную терапию необходимо назначать.

Тщательная морфологическая оценка рака эндометрия имеет большое значение при выборе метода лечения и суждении о прогнозе у данной конкретной больной. Кроме степени дифференцировки, большую роль играет стадия распространения опухолевого процесса.

Классификация рака тела матки по стадиям позволяет объективно оценить эффективность различных методов лечения.

Клиницисты-онкологи всё чаще в своей практике используют классификацию хирургического стадирования Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 1988) [17, 23, 43].

Стадия	Характеристика
Стадия IA G 1, 2, 3	Опухоль ограничена эндометрием
Стадия IB G 1, 2, 3	Инвазия до $1/2$ миометрия
Стадия IC G 1, 2, 3	Инвазия $1/2$ миометрия и глубже, до серозной оболочки матки
Стадия IIA G 1, 2, 3	Вовлечение только эндоцервикальных желёз
Стадия IIB G 1, 2, 3	Инвазия в строму цервикального канала
Стадия IIIA G 1, 2, 3	Опухоль прорастает серозную оболочку матки, и/или поражает придатки, и/или имеются положительные цитологические смывы из брюшной полости
Стадия IIIB G 1, 2, 3	Имеются метастазы во влагалище
Стадия IIIC G 1, 2, 3	Имеются метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
Стадия IVA G 1, 2, 3	Истинное прорастание опухоли в мочевой пузырь и/или прямую кишку
Стадия IVB G 1, 2, 3	Наличие отдалённых метастазов, включая интраабдоминальные и/или паховые лимфатические узлы

В настоящее время в онкологии широко применяют две классификации: FIGO и по системе TNM, в которой распространённость поражения регистрируют на основании клинического исследования, включающего все виды диагностики.

Классификация рака тела матки – TNM и FIGO

TNM- категории	FIGO- стадии	Характеристика
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (карцинома in situ)
T1	I	Опухоль ограничена телом матки
T1a	IA	Опухоль ограничена эндометрием
T1b	IB	Опухоль распространяется не менее чем на половину миометрия
T1c	IC	Опухоль распространяется более чем на половину миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки
T2a	IIA	Вовлечены только эндоцервикальные железы
T2b	IIB	Инвазия стромы шейки
T3 и/или N1	III	Местное и/или регионарное распространение как в T3a, b, N1 и FIGO IIIA, B, C ниже
T3a	IIIA	Опухоль вовлекает серозную оболочку и/или яичник (прямое распространение или метастазы) и/или раковые клетки в асцитической жидкости или промывных водах
T3b	IIIB	Опухоль распространяется на влагалище (прямое или метастазы)
N1	IIIC	Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
T4	IVA	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки
M1	IVB	Отдалённые метастазы (исключая метастазы во влагалище, серозную оболочку таза и яичник, включая метастазы во внутриабдоминальные лимфатические узлы, кроме парааортальных и/или паховых)

Примечание. Присутствие буллёзного отёка недостаточно для отнесения опухоли к стадии T4.

ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто встречающийся симптом — маточное кровотечение — непатогномоничен для рака эндометрия, поскольку характерен также для многих гинекологических заболеваний, особенно у женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Больные детородного возраста чаще обращаются за помощью в женскую консультацию и длительное время наблюдаются и лечатся у гинекологов по поводу дисфункциональных нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что является частой ошибкой в диагностике рака эндометрия у молодых ввиду отсутствия онкологической настороженности врачей поликлинического звена.

Основными клиническими симптомами, по поводу которых молодые женщины обращаются к врачу, являются первичное бесплодие, ациклические маточные кровотечения, дисфункция яичников.

Только для женщин в постменопаузальном периоде симптом кровотечения является классическим, который побуждает врача провести целенаправленное обследование. Однако большинство больных обращаются к врачу с опозданием, т.е. когда уже имеются признаки распространённости опухолевого процесса, что связано с низким уровнем медико-просветительной работы и отсутствием профилактических осмотров населения. Поэтому только массовый или селективный скрининг в группах риска может по-настоящему решить проблему ранней диагностики.

Важное значение имеет разработка относительно простых, неинвазивных, но достаточно информативных методов исследования, которые можно было бы использовать в качестве скрининга при массовых обследованиях населения, а также для контроля за эффективностью проводимого лечения по поводу атипической гиперплазии или рака эндометрия.

Цитологический метод диагностики рака эндометрия

При скрининговом обследовании женщин, а также для контроля за результатами лечения широко используют цитологический метод исследования мазков (ПАП-тест) и содержимого матки, полученного путем аспирации [33]. Следует отметить, что ПАП-тест не стал методом скрининга в диагностике рака тела матки [19, 39].

Цитологическое исследование эндометрия (микрокюретаж)

- С помощью этого исследования можно определить состояние эндометрия, например при дисфункциональных маточных кровотечениях.

- Исследование легко выполнить даже в учреждениях первичной медицинской помощи. Информативность его возрастает в сочетании с трансвагинальным УЗИ^А.

Показания

- Постменопаузальное кровотечение у больной с нечётким анамнезом заболевания («коричневые выделения в небольшом количестве»). При наличии у женщины явного маточного кровотечения рекомендуют провести кюретаж полости матки.
- Единственный эпизод незначительного дисфункционального маточного кровотечения у женщины до 40 лет.
- Кровотечение у женщины, принимающей прогестинсодержащие таблетки или использующей внутриматочные средства, содержащие гормоны.
- Оценка состояния эндометрия при длительной заместительной гормональной терапии.

Техника

Используют как одноразовые, так и многоразовые канюли. Необходимости в проведении анестезии нет.

- Для определения положения матки проводят влагалищное исследование.
- При необходимости обрабатывают свод влагалища и шейку матки раствором хлоргексидина.
- Шейку матки берут на пулевые щипцы и мягко тянут на себя таким образом, чтобы выпрямить угол между шейкой и телом матки для облегчения введения зонда.
- Вводят зонд в полость матки и измеряют её длину.
- Затем вводят канюлю для взятия материала в полость матки и, совершая ею круговые движения внутри полости, одновременно набирают в 20-миллилитровый шприц аспират, после чего шприц освобождают от канюли во избежание попадания клеток эндометрия в полученный материал.
- Полученный материал помещают в контейнер с формалином для гистологического исследования.

При наличии скудного материала или по желанию патолога материал для цитологического исследования можно поместить в контейнер с этанолом.

Дополнительные сведения

Письменное извещение больной и напоминание врачом общей практики увеличивают частоту исследования по Папаниколау^А.

Оценка совокупности анамнестических, клинических и цитологических данных помогает при формировании вероятностного диагноза. Но, к сожалению, этот метод не даёт чёткого представления

о характере гиперпластического процесса, так как отсутствуют специфические цитологические критерии как для атипичной гиперплазии эндометрия, так и для рака. Дело в том, что аспирационный метод позволяет получать для цитологического исследования лишь клетки поверхностного слоя эндометрия. Кроме того, сопутствующее воспаление само по себе вызывает значительные изменения клеточных структур. Ретроспективный анализ показал, что информативность аспирационной биопсии эндометрия при распространенных формах рака достигает свыше 90%, а при начальных не превышает 36,1%. Кратность исследования увеличивала ценность метода до 54%, что, конечно, не могло удовлетворять требованиям скрининг-теста.

На ранних стадиях развития рака не происходит увеличения матки, поэтому пальпаторное бимануальное исследование оказывается малоэффективным.

Ультразвуковая диагностика рака эндометрия

С появлением ультразвуковой биолокации возможности выявления заболеваний женской половой сферы, в том числе опухолей тела матки, заметно расширились. УЗИ обладает достаточно высокой информативностью, относительной быстротой исследования и простотой использования, а также безвредностью и безболезненностью, что обеспечивает возможность его многократного применения. Все перечисленные достоинства сонографии позволяют применять её практически без ограничений независимо от возраста и при наличии сопутствующих заболеваний в качестве метода отбора больных с факторами риска рака эндометрия [24].

Высокая информативность данного метода при опухолях эндометрия, подслизистой миоме матки, внутреннем эндометриозе, внематочной беременности, опухолях яичников и динамической оценке фолликулогенеза делают его основным в диагностике гинекологической патологии. Диагностическая ценность трансвагинальной эхографии при определении патологии (гиперплазии) эндометрия колеблется от 78 до 100% [24].

Стандартные показатели эффективности (чувствительность, специфичность, точность) при трансабдоминальной эхографии составили 79, 76 и 78,6%, а при трансвагинальной — 91, 66,7 и 87,8% соответственно. Преимущества трансвагинальной эхографии особенно проявляются на ранних стадиях болезни, при размере опухоли до 2 см и поверхностной инвазии до 0,5 см. По мере увеличения размера опухоли и нарастания глубины инвазии возможности обоих методов эхографии сближаются.

На основании сравнительной характеристики эхографии и МРТ пришли к выводу, что, учитывая простоту, неинвазивность, широкую доступность и низкую стоимость трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии при её высокой информативности, эти методы следует использовать в целях как скрининга, так и углублённой диагностики рака эндометрия (оценка объёма поражения полости матки и глубины инвазии). При подозрении на параметральную инвазию (метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов и смежных органов), а также при сопутствующей миоме матки, затрудняющей визуализацию полости матки при трансвагинальной эхографии, методом выбора становится МРТ.

При подозрении на рак матки особое значение придают размерам срединного маточного эха (М-эхо), учитывая наибольшую прогностическую ценность данного критерия при патологической трансформации эндометрия. Для различных возрастных групп величина М-эха различна. В репродуктивном периоде максимальное значение неизменённого М-эха варьирует в пределах 10–16 мм, а в постменопаузе не должно превышать 3–4 мм. Толщину М-эха до 5 мм в перименопаузе следует рассматривать как нормальную и рекомендовать в такой ситуации ежегодное УЗИ. Подозрительным следует считать размер М-эха 6–7 мм, при этом показаны динамическое наблюдение с интервалом 3–6 мес и дополнительное обследование, включая цветное доплеровское картирование [44]. Существенную помощь в диагностике раннего РЭ оказывает ультразвуковое сканирование с использованием цветного доплеровского картирования (ЦДК) с измерением кровотока в сосудах матки. Этот метод, допускающий визуализацию мельчайших сосудов, помогает более точно установить и диаметр опухоли, и глубину инвазии в мышечную стенку — один из главных прогностических факторов в лечении рака тела матки. Однако данный метод применяется пока лишь в крупных лечебно-диагностических центрах.

Гистероскопия с прицельной биопсией

Большое достижение в диагностике патологии эндометрия — внедрение в гинекологическую практику гистероскопии с прицельной биопсией.

Гистероскопия позволяет последовательно осмотреть всю полость матки, уточнить топографию и распространение процесса; у больных с ациклическими кровотечениями дифференцировать атрофию, атипичную гиперплазию и рак; произвести прицельную биопсию и избежать многочисленных выскабливаний полости матки. Точность гистероскопии, по данным разных авторов, приближается к 100%.

Гистероскопия почти всегда в гинекологии сопровождается **раздельным диагностическим выскабливанием матки**.

Заключительный и решающий этап диагностики рака эндометрия — гистологическое исследование полного его соскоба, позволяющее определить характер морфоструктурных изменений. Во всех случаях при подозрении на рак эндометрия необходимо произвести раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки. Эффективность выскабливания во многом зависит от тщательности выполнения. Частая ошибка — нарушение его поэтапного выполнения, в результате которого не происходит дифференцированной оценки слизистой оболочки эндоцервикса, что принципиально важно при планировании лечения. Отсутствие морфологической верификации не исключает наличия неоплазии. Информативность первичного выскабливания при начальных стадиях рака, когда отмечается ограниченное поражение, локализованное преимущественно в верхнем сегменте матки (дно, трубные углы), составляет 78%, а при распространённом опухолевом процессе достигает 100%.

Все вышеперечисленные методы должны быть представлены в комплексе, последовательность их применения зависит от информативности предыдущего.

Таким образом, оптимальное сочетание необходимых диагностических мероприятий при раке эндометрия — ультразвуковое сканирование с цветным доплеровским картированием, аспирационная биопсия эндометрия, цервикогистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, морфологическая верификация соскобов из цервикального канала, полости матки. Для более точной оценки распространённости процесса проводят КТ и МРТ.

Все методы обследования направлены на выявление опухоли на ранних стадиях развития, что даёт возможность прогнозирования и патогенетического подхода к терапии.

Диагностика предрака и начального рака эндометрия достаточно трудна, индивидуальна и требует подключения многих видов обследования, т.е. комплексного подхода, для того чтобы на дооперационном этапе определить распространение опухоли по полости, глубину инвазии её в мышечную ткань и составить план оптимального лечения в зависимости от факторов прогноза.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

При раке эндометрия течение заболевания у большинства больных осложняется сопутствующей патологией. Кроме того, у мно-

гих пациенток имеются возрастные и эндокринно-обменные нарушения: 7,9% больных старше 70 лет, 59,2% страдают артериальной гипертензией (нередко суб- или декомпенсированная), 23,2% — клинически выраженным инсулинонезависимым сахарным диабетом, трудно поддающимся коррекции после операции, 28,7% — ожирением III или IV степени. Следовательно, выбор метода лечения у больных раком тела матки — сложная и ответственная задача.

Методы лечения рака эндометрия

В настоящее время в России в основном лечение рака эндометрия комплексное (от 60 до 73%), включающее хирургический, лучевой и лекарственный методы. Последовательность и интенсивность каждого из них определяются степенью распространения заболевания и биологическими особенностями опухолевого процесса. Известны преимущества хирургического, комбинированного и комплексного лечения рака тела матки, при которых достигаются высокие показатели 5-летней выживаемости (80–90%), что на 20–25% выше, чем при лучевой терапии.

Один из важных прогностических факторов, влияющих на тактику лечения, — состояние регионарных лимфатических узлов.

Пути метастазирования рака эндометрия

Выделяют 3 основных пути метастазирования рака тела матки: лимфогенный, гематогенный и имплантационный.

Наиболее часто встречающийся **лимфогенный путь** метастазирования включает лимфатические узлы таза (наружные, общие, внутренние подвздошные и obturatorные) и зависит от распространённости первичного очага (какой сегмент матки поражён, есть ли переход на цервикальный канал), дифференцировки опухоли, глубины инвазии.

Вероятность возникновения лимфогенных метастазов при расположении первичного очага в верхней трети матки во многом определяется глубиной инвазии опухоли и степенью её дифференцировки. Если опухоль располагается в дне, в пределах слизистой оболочки матки и по структуре соответствует G1 (высокодифференцированная аденокарцинома) или G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), то частота метастазирования составляет 0–1%. Если имеется поверхностная инвазия, т.е. менее $\frac{1}{3}$ мышечной стенки матки, и по структуре опухоль соответствует G1 (высокодифференцированная аденокарцинома) или G2 (умереннодифференцированная аденокарцинома), частота метастазирования

составляет 4,5–6%. Если опухоль занимает большую площадь поражения с глубиной инвазии более $\frac{1}{3}$ мышечной стенки или переходит на цервикальный канал, то частота метастазирования резко увеличивается — до 15–25%, а по некоторым данным, до 30% [48, 49]. Наибольшая частота метастатического поражения тазовых лимфатических узлов характерна при переходе опухоли на канал шейки матки. Подвздошные лимфатические узлы чаще поражаются при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, а парааортальные — при локализации процесса в дне и средневерхнем сегменте матки [34, 37]. При распространённости опухоли на шейку матки вступают в силу закономерности лимфогенного метастазирования, характерные для рака шейки матки.

Гематогенный путь чаще всего сочетается с поражением лимфатических узлов и включает лёгкие, печень, кости.

При **имплантационном пути** в процесс вовлекается париетальная и висцеральная брюшина при прорастании опухоли миометрия, париметрия и серозной оболочки матки; при прохождении клеток опухоли через маточные трубы в брюшную полость поражаются маточные трубы и яичники, что часто приводит к метастазированию в большой сальник, особенно при низкодифференцированных опухолях.

Прогностические факторы течения рака эндометрия

Прогностические факторы определяют целесообразность тех или иных лечебных воздействий.

Прогностические факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Стадия заболевания	I	III–IV
Гистологическая структура рака	Эндометриальный вариант АДК	Светлоклеточная АДК, железисто-плоскоклеточный серозный, муцинозный рак
Дифференцировка опухоли	G1	G2, G3
Глубина инвазии в миометрий	$\leq \frac{1}{3}$ миометрия	$> \frac{1}{3}$ миометрия
Опухолевая эмболия	Нет	Наличие раковых эмболов в сосудах
Площадь поражения	Ограниченное поражение (дно, трубные углы)	Распространённое поражение, $> 50\%$ переход на шейечный канал

Прогностические факторы определяют индивидуальность лечения. Выраженность неблагоприятных факторов требует более агрессивной терапии.

В настоящее время при лечении рака эндометрия используют хирургический, лучевой, лекарственный, комбинированный и комплексный методы или их комбинации.

Хирургический метод

Хирургический метод — ведущий в комплексном и комбинированном лечении. Объём лапаротомии зависит от наличия определённых прогностических факторов и планируется заранее на основании данных диагностического поиска. Сегодня при благоприятных прогностических факторах выполняют экстирпацию матки с придатками, а при неблагоприятных — расширенную экстирпацию матки с придатками, однако при наличии у больной тяжёлой экстрагенитальной патологии (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия) ограничиваются простой экстирпацией матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией. При этом общие и наружные подвздошные, запирательные и внутренние подвздошные узлы иссекают единым блоком. Дискутабельным остаётся вопрос о парааортальной лимфаденэктомии, не входящей в стандартный план лечения при раке эндометрия. В случае обнаружения при ревизии увеличенных парааортальных лимфатических узлов их следует пунктировать и только при получении результатов срочного цитологического исследования с указанием на поражение последних — удалять.

Лучевая терапия

Второй компонент комбинированного лечения при распространённых формах рака тела матки — лучевая терапия. Большинство эпителиальных опухолей высокочувствительны к воздействиям ионизирующего излучения. Адьювантная лучевая терапия предусматривает обработку области малого таза, влагалищной трубки и зон регионарного метастазирования после лапаротомии, зависит от прогностических факторов и назначается индивидуально.

Показания к адьювантной лучевой терапии

- Показания к дистанционной лучевой терапии:
 - ◇ инвазия в миометрий на $\frac{1}{3}$ и более;
 - ◇ локализация опухоли в верхнесреднем сегменте матки;
 - ◇ высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли (G1–G2).

■ Показания к сочетанной лучевой терапии (при повышенном риске рецидивов и метастазирования):

- ◇ локализация опухоли в нижнем сегменте матки с переходом на цервикальный канал;
- ◇ глубокая инвазия в миометрий;
- ◇ низкая степень дифференцировки неоплазии (G3).

Лучевая терапия как самостоятельный этап — метод выбора у больных раком тела матки с тяжёлыми соматическими заболеваниями (сахарный диабет, ожирение II—III степени, гипертоническая болезнь III стадии, атеросклероз, сердечная недостаточность), являющимся противопоказаниями для выполнения лапаротомии, а также у больных преклонного возраста и при III стадии заболевания (распространение опухоли на влагалище, поражение параметральной клетчатки и связочного аппарата).

Химиотерапия

Химиотерапия при раке эндометрия в целом остаётся нерешённой проблемой и требует дальнейшего многопланового изучения и проведения совместных исследований с хирургами, химиотерапевтами и радиологами для разработки чётких критериев применения, новых программ и методов лечения. В настоящее время наиболее часто используемые лекарственные препараты — доксорубицин и цисплатин. Новые лекарственные средства находятся в процессе исследования. В настоящий момент не доказано положительного влияния химиотерапии на выживаемость и качество жизни. Наиболее распространённая схема ПХТ для лечения рака тела матки — САР. Химиотерапия входит в состав комплексного лечения III стадии.

Гормонотерапия

С применением синтетических прогестагенов появилась возможность патогенетической терапии рака эндометрия. Опыт первых исследователей показал способность гормонов «нормализовать» опухолево-изменённые клетки эндометрия.

Была доказана возможность улучшения отдалённых результатов комплексного лечения при использовании прогестагенов и увеличения длительности ремиссий при рецидивах [1, 4, 5]. Таким образом, гормонотерапию при раке эндометрия в основном применяют как этап в комбинированном лечении. Адъювантная гормонотерапия больным с начальными формами высокодифференцированной аденокарциномы не показана. В послеоперационном периоде гормональное лечение рекомендуют больным с неблагоприятными

прогностическими факторами и проводят медروксипрогестероном в течение 2–3 лет. В течение 1-го года после операции больные получают медроксипрогестерон по схеме: 3 мес по 500 мг 3 раза в неделю, затем 6 мес по 500 мг 2 раза в неделю и оставшиеся 3 мес по 500 мг 1 раз в неделю, таким образом, в течение 1-го года пациентка получает около 50 г (можно до 70 г, что зависит от суммы прогностических факторов) прогестagens. В последующие 2 и 3-й годы наблюдения больные получают поддерживающую гормональную терапию по схеме: 6 мес по 500 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и 6 мес по 250 мг медроксипрогестерона 1 раз в неделю и т.д. При длительной адъювантной гормонотерапии необходимы тщательное наблюдение за показателями гомеостаза и при необходимости их коррекция. Перед решением вопроса о целесообразности адъювантной гормонотерапии необходимо убедиться в чувствительности опухоли к прогестagens, обращая внимание на степень дифференцировки опухоли, содержание рецепторов эстрогенов и прогестеронов и патогенетический тип заболевания. В настоящее время после длительного перерыва вновь начал дискутироваться вопрос о целесообразности адъювантной гормональной терапии больных раком эндометрия. Единого мнения по этому вопросу пока нет [4, 11].

Гормонотерапия как самостоятельный метод лечения рака эндометрия

У ограниченного числа больных раком эндометрия гормональное лечение применяют как самостоятельный метод при противопоказаниях как к хирургическому, так и лучевому лечению (чаще всего это касается пациенток преклонного возраста с тяжёлой сопутствующей патологией) или у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции.

Проведение самостоятельной гормонотерапии атипичной гиперплазии эндометрия и начального рака эндометрия у женщин в репродуктивном периоде во многом зависит от медицинских и социальных критериев отбора. Лечение следует начинать после получения информированного согласия больной на предложенный курс терапии.

Самостоятельную гормонотерапию можно проводить гестагенами, антиэстрогенами, их сочетанием, а также на определённых этапах комбинированными эстроген-гестагенными препаратами, включая коррекцию имеющихся метаболических нарушений.

Опыт лечения больных атипичной гиперплазией эндометрия и раком эндометрия в МНИОИ им. П.А. Герцена позволяет рекомендовать результативную двухэтапную схему терапии.

На первом этапе больным молодого возраста с атипичной гиперплазией эндометрия вводят 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната по 500 мг в/м 3 раза в неделю в течение 2 мес (так называемая доза достижения эффекта) — 14–15 г препарата. Затем производят забор материала эндометрия во время гистероскопии для оценки чувствительности опухоли по степени гормонального патоморфоза (полученный биоптат сравнивают с исходным до лечения). Если степень патоморфоза достаточно выражена, считают, что опухоль гормоночувствительна и лечение прогностически эффективно. Следующие 2 мес больная получает по 500 мг 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната в/м 2 раза в неделю. Данный этап лечения завершают последующим ещё двухмесячным введением 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната по 500 мг в/м уже 1 раз в неделю. Всего на курс лечения больная получает 23–28 г 17-оксипрогестерона капроната (с учётом дозы достижения эффекта).

В качестве лекарственных препаратов может быть использован не только 12,5% раствор 17-оксипрогестерона капроната, но и медроксипрогестерон. Наиболее удобны в применении таблетированные формы медроксипрогестерона. Одна таблетка этого средства содержит 500 мг медроксипрогестерона ацетата, таким образом, дозы в схемах лечения остаются теми же.

Первый этап лечения заканчивается излечением онкологического заболевания, что должно быть подтверждено проведением гистероскопии и получением атрофии эндометрия в морфологическом заключении соскоба матки.

Следующий этап направлен на восстановление нормальных овуляторных менструальных циклов. В течение 6 мес искусственно создают менструальный цикл при помощи комбинированных гормональных препаратов I и II поколения, что позволяет восстановить функциональную активность эндометрия. В дальнейшем возможна реабилитация яичниковой функции по индивидуальной программе.

У ряда больных овуляторные менструальные циклы восстанавливаются без медикаментозной терапии, иногда необходима индукция овуляции. При наличии синдрома склерокистозных яичников, подтверждённого эндоскопически, выполняют клиновидную резекцию яичников (лапаротомическим или лапароскопическим доступом).

Схема лечения больных с начальными формами рака эндометрия отличается более интенсивным режимом. Первый этап лечения длится около года. Больные ежедневно в течение 2 мес по-

лучают по 500 мг 12,5% раствора 17-оксипрогестерона капроната в/м (доза достижения эффекта — 25–30 г), после чего оценивают чувствительность опухоли по морфологическим критериям и определяют прогноз гормонального лечения. Затем лечение оксипрогестерона капронатом продолжают по 500 мг в/м через день в течение 2 мес до достижения суммарной дозы 40–45 г (с учётом ранее полученной дозы достижения эффекта). После этого интенсивность гормонотерапии постепенно снижают таким образом, чтобы курсовая доза за год лечения составила 60–70 г оксипрогестерона капроната.

Второй этап гормонотерапии при раке эндометрия проводят по той же схеме, что и при атипичной гиперплазии эндометрия у лиц репродуктивного возраста.

В ходе органосохраняющего лечения опухолей любой локализации проводят тщательное динамическое наблюдение. Пациенток, которые закончили оба этапа лечения по поводу атипичной гиперплазии эндометрия или начального рака эндометрия, необходимо оставлять под постоянным наблюдением лечащего врача онкологического учреждения совместно с гинекологом-эндокринологом. Полноценность гормональной реабилитации подтверждают у таких больных восстановлением фертильности или наступлением овуляторных менструальных циклов. Ведение беременности и родов обеспечивают акушеры-гинекологи в соответствии с акушерской ситуацией.

СТАНДАРТЫ В ЛЕЧЕНИИ

Рекомендуемые стандарты в лечении рака тела матки в зависимости от стадии заболевания и дифференцировки опухоли (A. Bremond, C. Bailly, L. Thomas, B. Fervers British standart Cancer, 2001).

I стадия [13, 17, 18, 20, 26, 27, 31, 36, 37, 45]

Стадия Ia G1 или G2:

- стандарт — экстирпация матки с придатками;
- вариант при Ia G3 — внутриматочная лучевая терапия (при локализации опухоли в нижнем сегменте матки, вблизи внутреннего зева или площади поражения более 50%).

Стадия Ib G1 или G2:

- стандарт — экстирпация матки с придатками;
- вариант — внутриматочная лучевая терапия.

Стадия Ib G3, стадия Ic любая G:

- стандарт — расширенная экстирпация матки с придатками или экстирпация матки с придатками с тазовой лимфаденэктомией;
- варианты:
 - ◇ сочетанная лучевая терапия;
 - ◇ внутриволокнистая лучевая терапия на культю влагалища.

II стадия

- Стандарты:
 - ◇ расширенная экстирпация матки с придатками;
 - ◇ тазовая лимфаденэктомия.
- Варианты:
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ сочетанная лучевая терапия + тотальная гистерэктомия с придатками.

Адьювантное лечение (если не проводилась предоперационная лучевая терапия)

IIA стадия

- Стандарты:
 - ◇ инвазия миометрия < 50% G1и G2 — внутриволокнистая лучевая терапия;
 - ◇ инвазия миометрия >50% G3 — сочетанная лучевая терапия.

IIIB стадия

- Стандарт — сочетанная лучевая терапия.
- При III стадии заболевания, помимо оперативного вмешательства, лучевой, гормональной терапии, показано проведение химиотерапии.

III стадия [15, 25]

Хирургическое лечение

- Стандарт — экстирпация матки с придатками и лимфаденэктомией.
- Варианты:
 - ◇ оментэктомия;
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ при невозможности радикального лечения циторедуктивная операция или гистерэктомия.

Адьювантное лечение

Стадия IIIA:

- Варианты:
 - ◇ дистанционная лучевая терапия;

- ◇ дистанционная лучевая терапия на малый таз и парааортальную область;
 - ◇ химиотерапия.
 - Стадия IIIB:
 - Стандарт — сочетанная лучевая терапия.
 - Стадия IIIC с вовлечением тазовых узлов:
 - Стандарт — сочетанная лучевая терапия.
 - Варианты:
 - ◇ дистанционная лучевая терапия на малый таз и парааортальную область;
 - ◇ сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).
 - Стадия IIIC с вовлечением парааортальных узлов:
 - Стандарт — сочетанная лучевая терапия (тазовая и парааортальная).
- При IV стадии заболевания проводят симптоматическое лечение, возможна паллиативная лучевая и гормональная терапия.

IV стадия [16, 29, 35, 42]

- Стандарт — тазовая экзентерация с лимфаденэктомией.
- Варианты:
 - ◇ сочетанная лучевая терапия;
 - ◇ парааортальная лимфаденэктомия;
 - ◇ попытка гормоно- или химиотерапии.

Выполнение экзентерации тазовых органов проблематично из-за высокой травматичности вмешательства, приводящего к крайней степени инвалидности. Операция сопряжена с многочисленными осложнениями и обуславливает высокую летальность.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При отсутствии специфических симптомов рецидива показано общее и гинекологическое обследование. Достаточным считают обследование 1-й год 1 раз в 4 мес, на 2-й год 1 раз в 6 мес, в последующие годы 1 раз в год (стандарт). Рентгенологический контроль органов грудной клетки следует проводить не реже 1 раза в год. В качестве рутинного метода обследования определение СА125 не рекомендуется.

РЕЦИДИВЫ

Эффективность лечения оценивают по числу случаев рецидивирования и прогрессирования заболевания. Наиболее часто (75%) рецидивы рака эндометрия выявляют в течение первых 3 лет после

окончания первичного лечения. В более поздние сроки частота их резко снижается (10–15%). Рецидивы преимущественно локализируются во влагалище (42%), лимфатических узлах таза (30%), отдалённых органах (28%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки после комбинированного лечения достигает высоких цифр, что связано с совершенствованием методов терапии, соблюдением принципов дифференциального подхода к выбору данного лечения. Степень распространённости опухолевого процесса и его дифференцировка — одни из основных прогностических факторов. Улучшение результатов лечения достигают в основном за счёт увеличения продолжительности жизни больных раком I и II стадии, в то время как данный показатель при III и IV стадии остаётся стабильным. Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки I стадии составляет 86–98% , II стадии — 70–71%, III стадии — 32,1%, IV стадии — 5,3%.

Литература

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. — Ташкент : Медицина, 1985. — 304 с.
2. Бохман Я.В. Арсенова Л.В., Никонов А.А. Гормональное лечение больных атипической гиперплазией эндометрия // Гормонотерапия рака эндометрия / под ред. Я.В. Бохмана, Я. Бонтэ, А.С. Вишневого и др. — СПб. : Гиппократ, 1992. — С. 50–57.
3. Бохман Я.В., Лоскутова Г.П., Сафронникова Н.Р. и др. Системный подход к скринингу опухолей репродуктивной системы // Тезисы Всесоюзного симпозиума “Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведение органосохраняющего лечения”, Кострома, 5–6 июня 1991. — Л., 1991. — С. 7–8.
4. Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневский А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб., 1992.
5. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями / под ред. В.И. Чиссова. — М. : Медицина, 1989.
6. Новикова Е.Г., Ременник Л.В., Чулкова О.В. и др. Заболеваемость злокачественными образованиями женских половых органов в Российской Федерации и ряде ее территорий и состояние специализированной онкологической помощи // Сборник статистических материалов. — М., 1995. — С. 102–118.
7. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. — М. : ВИДАР-М, 2000. — 108 с.

8. Рыбников. В.И. Эпидемиология рака женских половых органов в Западной Сибири. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1987. — 199 с.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2001 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М., 2002. — 176 с.
10. Ткешелашвили В.Т., Гвамичава Д.А., Чачанидзе Н.И. и др. Карцинома эндометрия. — Тбилиси, 1988. — С. 19–21.
11. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 41–51.
12. Чиссов В.И., Новикова Е.Г., Антошечкина М.А., Чулкова О.В. Возможность сохранения репродуктивной функции после излечения начальных форм рака шейки матки, эндометрия и яичников // Вопр. онкол. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 107–111.
13. Aalders J., Abeler V., Kolstad P. et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 56, N 4. — P. 419–427.
14. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2004. — Atlanta: American Cancer Society, 2004.
15. Axelrod J.H. Gynecologic Oncology Group: Phase II Study of Whole-Abdominal Radiotherapy in Patients with Papillary Serous Carcinoma and Clear Cell Carcinoma of the Endometrium or with Maximally Debulked Advanced Endometrial Carcinoma (Summary Last Modified 05/91), GOG-94, Clinical trial, Closed.
16. Ball H.G., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 62, N 2. — P. 278–281.
17. Corpus uteri // American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. — 5th ed. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 195–200.
18. Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // Lancet. — 2000. — Vol. 355, N 9213. — P. 1404–1411.
19. Eddy D. ACS report on the cancer-related health check-up // CA Cancer J. Clin. — 1980. — Vol. 30, N 4. — P. 193–240.
20. Eltabbakh G.H., Piver M.S., Hempling R.E. et al. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 38, N 2. — P. 373–380.
21. Enriori C.L., Reforzo-Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review // Gynecol. Oncol. — 1984. — Vol. 17, N 1. — P. 1–21.

22. Fernandez P.R., Ramos P.G., Garcia A.S. *et al.* Evaluation de diversos antigenos tumorales an la patologia del aparato genital feminina // Gine-dips. — 1990. — Vol. 21, N 3. — P. 150–157.
23. FIGO staging for corpus cancer // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99, N 5. — P. 440.
24. Fleischer A.C., Wheeler J.E., Lindsay I. *et al.* An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 184, N 2. — P. 70–75.
25. Greven K.M., Curran W.J.Jr., Whittington R. *et al.* Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17, N 1. — P. 35–39.
26. Greven K.M., Lanciano R.M., Herbert S.H. *et al.* Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation // Ibid. — 1991. — Vol. 21, N 4. — P. 919–923.
27. Grigsby P.W., Kuske R.R., Perez C.A. *et al.* Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone // Ibid. — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 483–488.
28. Gusberg S.B. Virulence factors in endometrial cancer // Cancer. — 1993. — Vol. 71, N 4. — P. 1464–1466.
29. Hancock K.C., Freedman R.S., Edwards C.L. *et al.* Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium // Cancer Treat. Rep. — 1986. — Vol. 70, N 6. — P. 789–791.
30. Hendrickson M., Ross J., Eifel P.J. *et al.* Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. Pathology review and analysis of prognostic variables // Gynecol. Oncol. — 1982. — Vol. 13, N 3. — P. 373–392.
31. Homesley H.D., Kadar N., Barrett R.J. *et al.* Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 167, N 5. — P. 1225–1230.
32. Kalandidi A., Tzonou A., Lipworth L. *et al.* A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables // Oncology. — 1996. — Vol. 53, N 5. — P. 354–359.
33. Koss L.G., Schreiber K., Oberlander S.G. *et al.* Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women // Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 64, N 1. — P. 1–11.
34. Lanciano R.M., Corn B.W., Schultz D.J. *et al.* The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma // Radiother. Oncol. — 1993. — Vol. 28, N 3. — P. 189–196.
35. Lentz S.S. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy // Semin. Oncol. — 1994. — Vol. 21, N 1. — P. 100–106.

36. Marchetti D.L., Caglar H., Driscoll D.L. *et al.* Pelvic radiation in stage I endometrial adenocarcinoma with high-risk attributes // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 37, N 1. — P. 51–54.
37. Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J. *et al.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 55–65.
38. Nori D., Hilaris B.S., Tome M. *et al.* Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: an analysis of prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 489–497.
39. Pritchard K.I. Screening for endometrial cancer: is it effective? // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 110, N 3. — P. 177–179.
40. Salazar-Martinez E., Lazcano-Ponce E.C., Gonzalez Lira-Lira G. *et al.* Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59, N 15. — P. 3658–3662.
41. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. *et al.* World Health Organization-Histologic typing of tumors of the female genital tract. — Heidelberg : Springer-Verlag, 1994. — P. 26–28.
42. Seski J.C., Edwards C.L., Herson J. *et al.* Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 59, N 2. — P. 225–228.
43. Shepherd J.H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 96, N 8. — P. 889–892.
44. Smith-Bindman R., Kerlikowske K., Feldstein V.A. *et al.* Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280, N 17. — P. 1510–1517.
45. Stokes S., Bedwinek J., Kao M.S. *et al.* Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1986. — Vol. 12, N 3. — P. 339–344.
46. Sturgeon S.R., Sherman M.E., Kurman R.J. *et al.* Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1998. — Vol. 7, N 3. — P. 231–235.
47. Swanson C.A., Potischman N., Wilbanks G.D. *et al.* Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution // *Ibid.* — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 321–327.
48. Takeshima N., Hirai Y., Tanaka N. *et al.* Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 88, N 2. — P. 280–282.
49. Tornos C., Silva E.G., el-Naggar A. *et al.* Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma // *Cancer.* — 1992. — Vol. 70, N 4. — P. 790–798.

50. *Weiderpass E., Persson I., Adami H.O. et al.* Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden) // *Cancer Causes Control*. — 2000. — Vol. 11, N 2. — P. 185–192.

51. *Zaino R.J., Kurman R., Herbold D. et al.* The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68, N 10. — P. 2293–2302.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли яичников (неэпителиальные опухоли и собственно рак яичников) в онкологической заболеваемости женского населения России занимают стабильно 7-е место (5%). Среди новообразований органов репродуктивной системы на долю злокачественных опухолей яичников приходится около 13,8%. Заболеваемость этой нозологической формой в России составляет 15,6 на 100 000, смертность — 9,8 на 100 000 женщин в год. Средний возраст заболевших раком яичников 63 года, злокачественными неэпителиальными опухолями яичников 43 года. Пик заболеваемости раком яичников приходится на 7–8-ю декады жизни, заболеваемость женщин в возрасте 65–75 лет составляет 37,3 на 100 000 человек в год. В то же время пик заболеваемости неэпителиальными опухолями яичников приходится на 3–4-ю декады жизни, причём от злокачественных опухолей яичников ежегодно умирает больше женщин, чем от рака шейки матки и рака эндометрия вместе взятых. Приблизительно в 5–10% случаев рак яичников является наследуемой формой заболевания (семейный рак яичников). Выделяют 3 формы семейного рака: собственно рак яичников, рак яичников в сочетании с раком молочной железы и рак яичников в сочетании с колоректальным раком (синдром Линча). При выявлении мутаций в BRCA-1 и BRCA-2 риск развития рака яичников повышается от 16 до 60%. Значимым фактором риска эпителиальных опухолей яичников являются такие особенности репродуктивного статуса женщины, как повышение возраста первой беременности, снижение числа беременностей, укорочение сроков лактации, удлинение периода активности яичника. Беременность в раннем возрасте, ранняя менопауза, увеличение числа беременностей и сроков лактации, использование пероральных контрацептивов снижают риск развития рака яичников.

Многофакторные исследования показали, что наиболее значимыми благоприятными факторами в течении злокачественных опухолей яичников можно считать следующие:

- возраст глубокой постменопаузы;

- хороший общесоматический статус;
- определённые морфологические формы опухоли: эпителиальные — все, кроме светлоклеточной и опухоли Бреннера, неэпителиальные — чистые дисгерминомы, высокодифференцированные опухоли стромы полового тяжа, незрелая тератома G1;
- ранние стадии процесса;
- высокая дифференцировка опухоли;
- отсутствие асцита;
- минимальный размер остаточной опухоли после оперативного вмешательства.

Высокая степень дифференцировки, отсутствие спаек между опухолью и окружающими тканями, отсутствие асцита, подстадия процесса а/б в сравнении с подстадией с, определённые морфологические формы опухоли считают благоприятными прогностическими факторами для больных с I стадией болезни.

СКРИНИНГ

В настоящее время нет эффективных скрининговых программ по выявлению злокачественных опухолей яичников. У женщин с «обычным» риском развития этой нозологической формы заболевания достаточно бимануального осмотра с обязательной оценкой состояния ректовагинальной перегородки, УЗИ малого таза и определения уровня опухолевого маркера СА 125. Пациенткам с наличием в анамнезе семейного рака яичников необходимо проводить генетическое тестирование для определения мутаций BRCA-1 и BRCA-2 [25, 44].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Стадирование процесса осуществляют по системам TNM и FIGO [10, 32, 42].

Стадия I	Процесс ограничен яичниками
Ia	Процесс ограничен одним яичником
Ib	Процесс ограничен двумя яичниками
Ic	Повреждение капсулы, опухоль выходит за пределы капсулы или позитивные смывы
Стадия II	Опухоль распространяется на структуры малого таза
IIa	Вовлечение матки и маточных труб
IIb	Распространение на другие структуры малого таза
IIc	Позитивные смывы или асцит

Окончание таблицы

Стадия III	Опухоль распространяется на брюшную полость и/или регионарные лимфатические узлы
IIIa	Микроскопические перитонеальные метастазы
IIIb	Макроскопические перитонеальные метастазы размером менее 2 см
IIIc	Макроскопические перитонеальные метастазы размером более 2 см и/или вовлечение регионарных лимфатических узлов
Стадия IV	Отдалённые метастазы за пределами брюшной полости

N-регионарные лимфатические узлы

- NX — нет достоверных данных о состоянии регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M-отдалённые метастазы

- MX — нет достоверных данных об отдалённых метастазах.
- M0 — нет отдалённых метастазов.
- M1 — есть отдалённые метастазы (исключая метастатическое поражение брюшины, метастатическое поражение капсулы печени).

Группировка по стадиям

- Стадия IA — T1aN0M0.
- Стадия IB — T1bN0M0.
- Стадия IC — T1cN0M0.
- Стадия IIA — T2aN0M0.
- Стадия IIB — T2bN0M0.
- Стадия IIC — T2cN0M0.
- Стадия IIIA — T3aN0M0.
- Стадия IIIB — T3bN0M0.
- Стадия IIIC:
 - ◇ T3cN0M0;
 - ◇ любая TN1M0.
- Стадия IV — любая T любая N M1.

Морфологическая классификация опухолей яичников разработана экспертами ВОЗ (пересмотр 1996 г.) [40]. Классификацию по степени дифференцировки производят в соответствии с количеством недифференцированных клеток в опухоли.

	Степень дифференцировки опухоли	Количество недифференцированных клеток в опухоли, %
G1	Высокодифференцированная	0–25
G2	Умереннодифференцированные	26–50
G3	Низкодифференцированные	51–75
G4	Недифференцированные	76–100

Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 1996)

- Эпителиальные:
 - ◇ серозные;
 - ◇ муцинозные;
 - ◇ светлоклеточные;
 - ◇ опухоли Бреннера;
 - ◇ плоскоклеточные;
 - ◇ смешанные эпителиальные;
 - ◇ недифференцированные карциномы;
 - ◇ неклассифицированные эпителиальные.
- Опухоли стромы полового тяжа:
 - ◇ гранулёзостромальные;
 - ◇ андробластомы;
 - ◇ гинандробластомы;
 - ◇ неклассифицированные опухоли стромы полового тяжа.
- Липидно-клеточные (липоидно-клеточные).
- Герминогенные:
 - ◇ дисгерминомы;
 - ◇ опухоли эндодермального синуса;
 - ◇ полиэмбриомы;
 - ◇ хориокарциномы;
 - ◇ тератомы;
 - ◇ смешанные герминогенные опухоли.
- Гонадобластомы.
- Опухоли мягких тканей, неспецифичные для яичников.
- Неклассифицированные опухоли.
- Вторичные (метастатические) опухоли.
- Опухоли неясного генеза.
- Опухоли сети яичника.
- Опухелевидные процессы.

ДИАГНОСТИКА

Успех проводимого лечения зависит от ранней диагностики заболевания. Однако в связи с бессимптомностью течения злокачественные опухоли яичников в 70–80% случаев выявляют в распространённой (III–IV) стадии болезни. Патогномоничных симптомов для неоплазий гонад не существует. Наиболее часто выявляют следующие симптомы:

- боли и чувство дискомфорта в брюшной полости;
- диспепсия и другие нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта;
- нарушения менструального цикла (чаще при гормонально-активных опухолях) [11];
- увеличение размеров живота за счёт как асцита, так и опухолевых масс в брюшной полости и малом тазу;
- респираторные симптомы (одышка, кашель) за счёт транссудации жидкости в плевральную полость, а также за счёт увеличения внутрибрюшного давления (нарастание асцита и массы опухоли).

Диагностический алгоритм обследования

- Прецизионный сбор анамнеза (с учётом наследственных и других факторов риска).
- Полное физикальное обследование пациентки (с обязательной оценкой состояния молочных желёз).
- Бимануальное ректовагинальное исследование с цитологическим контролем состояния шейки матки и эндометрия, целесообразно проведение пункции заднего свода влагалища для верификации характера опухолевого процесса (при условии соблюдения правил асептики).
- Лабораторные тесты, включая развёрнутые биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи.
- Рентгенологическое исследование грудной клетки.
- Абдоминальная (чувствительность 62–100%) и трансвагинальная (чувствительность 100%, специфичность 97%) ультрасонография с использованием цветной доплерометрии или КТ (в процессе диагностики, лечения и мониторинга используют один и тот же метод визуализации). Возможно в качестве уточняющего метода диагностики использование МРТ.
- Обследование органов желудочно-кишечного тракта (эндоскопическое или рентгенологическое).
- Исследование уровня опухолевых маркёров:
 - ◇ для эпителиальных опухолей — СА 125;

- ✧ для муцинозных опухолей — СА 72-4 и СА 19-9;
- ✧ для герминогенных опухолей — ХГЧ, АФП;
- ✧ для гранулёзоклеточных опухолей — ингибин [39].

Определение уровня опухолевых маркёров рекомендуют для оценки эффективности проводимого лечения и дальнейшего мониторинга.

Для постановки окончательного диагноза необходимо хирургическое вмешательство [5, 10, 31], т.е. проведение адекватного хирургического стадирования опухолевого процесса [20, 38]. При подозрении на злокачественный характер процесса показана только нижнесрединная лапаротомия с последующей тщательной ревизией брюшной полости. Необходимы следующие манипуляции:

- смывы или мазки с печёночной поверхности диафрагмы, с брюшины латеральных каналов и малого таза;
- субтотальная резекция большого сальника;
- выборочная лимфаденэктомия или биопсия тазовых и парааортальных лимфатических узлов;
- биопсия и/или резекция всех подозрительных повреждений, опухолевых образований;
- выборочная биопсия неизменённой брюшины, включая поддиафрагмальную брюшину, брюшину латеральных каналов и малого таза;
- экстирпация матки с двусторонним удалением придатков или органосохраняющая операция в объёме удаления придатков со стороны поражения и резекцию контралатерального яичника;
- аппендэктомия (при муцинозных опухолях), так как высок риск поражения вследствие близости расположения в малом тазу и имплантационного пути метастазирования.

При обнаружении плеврального выпота, внутриорганных объёмных образований показана биопсия с целью адекватного стадирования. Вмешательство необходимо проводить в специализированном стационаре^В [42].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА

Все больные с подозрением на злокачественные опухоли яичников должны быть консультированы онкологом (онкогинекологом) для проведения уточняющего обследования.

При установленном диагнозе злокачественной опухоли яичника до начала лечения необходима консультация онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта для выработки плана лечения. После на-

правления для консультации или лечения в специализированный центр необходимо контролировать обращение больной за лечением.

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Цели лечения

При начальных стадиях злокачественных опухолей яичников у лиц молодого репродуктивного возраста возможно проведение органосохраняющего лечения. Основная цель органосохраняющих операций — ликвидация опухолевого процесса с соблюдением принципов онкологической радикальности и сохранением репродуктивной функции [53]. Радикальное лечение предполагает полное выздоровление пациентки в результате использования хирургического или комбинированного воздействия.

При распространённом процессе или возникновении метастазов может быть достигнуто продление жизни (паллиативное лечение) и/или улучшение её качества (симптоматическое лечение).

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для проведения хирургического лечения, химио- и лучевой терапии, комбинированного лечения и в ряде случаев для проведения сложных диагностических исследований. Лучевую и химиотерапию можно проводить амбулаторно.

План лечения

Выбор объёма хирургического вмешательства и послеоперационной терапии (химио- и/или лучевая терапия) определяется стадией заболевания и другими клинико-морфологическими прогностическими факторами [29].

Ранние стадии (I и IIa по FIGO)

- Оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию и двустороннюю сальпингофорэктомию с удалением большого сальника, выполнением биопсии брюшины и проведение всех диагностических манипуляций, включённых в процедуру адекватного хирургического стадирования. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, с I стадией заболевания и благоприятной гистологической формой (кроме светлоклеточных опухолей и новообразований GIII–IV) допустимо выполнение односторонней сальпингофорэктомии с обязательной клиновид-

ной резекцией контралатеральной гонады без существенного увеличения риска рецидивирования [6, 12, 50, 52].

- При несветлоклеточных опухолях GI–II, пограничных опухолях, чистых дисгерминамах, незрелых тератомах GI, опухолях стромы полового тяжа Ia/b стадий оперативное вмешательство является достаточным^A [10]. При выявлении новообразования, по морфологической структуре отличного от вышеперечисленных, необходимы радикальное хирургическое вмешательство со стадированием и адъювантная химиотерапия^B [32].
- При II стадии по FIGO показаны полное или максимально возможное удаление опухолевых масс и стадирование болезни с последующей химиотерапией.
- Оптимальный расчет дозы карбоплатина производится по формуле Cockcroft-Gault и Кальверта, учитывающим площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и клиренсе креатинина.

Доза (мг) = необходимая AUC x (СГФ + 25),
где СГФ – скорость клубочковой фильтрации.

По формуле Кальверта доза карбоплатина рассчитывается в мг (а не в мг/кв. м), позволяя осуществлять правильный подбор дозы карбоплатина как у больных с пониженной функцией почек, так и больных с высокими значениями почечного клиренса. Скорость клубочковой фильтрации соответствует клиренсу креатинина, который может быть рассчитан по методу Cockcroft-Gault:

K (коэфф.) x (140 – возраст) x вес в кг

K – креатинин сыворотки, где $K = 1,05$ для женщин.

- Оптимальные режимы химиотерапии.
 - ◇ Для эпителиальных опухолей: карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом 135–175 мг/м² каждые 3 нед, всего 3–6 курсов (в зависимости от прогностических факторов) либо карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 75–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом 600–1000 мг/м² каждые 3 нед, всего 3–6 курсов (в зависимости от прогностических факторов) [9, 23, 51].
 - ◇ Для герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа: этопозид 100 мг/м² в течение 5 дней и карбоплатин AUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) без или с блеомицином 10 мг/м² внутривенно через день, всего 5 инъекций. Ранее применяемый режим VAC (винкристин, дактиломицин, циклофосфан) можно использовать, однако вероятность рециди-

ва и укорочения безрецидивного периода при безплатиновой схеме лечения, по данным клинических исследований, повышается. Могут быть использованы также следующие комбинации: ифосфамид и доксорубицин; винбластин, ифосфамид и цисплатин; циклофосфамид, доксорубицин и цисплатин^А [14, 43, 48, 49].

- При герминогенных опухолях с неблагоприятными прогностическими факторами и противопоказаниях к системной цитостатической терапии возможно проведение лучевой терапии.
- У пациенток с высоким хирургическим риском возможно проведение системной цитостатической терапии.

Распространённая (IIb, IIc и III по FIGO) стадия болезни

- Оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с удалением большого сальника, выполнением биопсии брюшины и проведение всех диагностических манипуляций, включённых в процедуру адекватного хирургического стадирования. По возможности нужно стремиться к выполнению максимальной циторедукции, чтобы оставшиеся опухолевые массы не превышали 1 см^В [10].
- Классификация циторедуктивных операций в зависимости от объема оставленной опухоли:
 - ◇ оптимальная циторедуктивная операция — отсутствие визуальных признаков остаточной опухоли в брюшной полости, малом тазу и забрюшинном пространстве;
 - ◇ субоптимальная циторедуктивная операция — наличие остаточной опухоли до 2 см в наибольшем измерении;
 - ◇ неоптимальная циторедуктивная операция — наличие остаточной опухоли более 2 см в наибольшем измерении.
- Данные литературы свидетельствуют об увеличении медианы выживаемости до 39 мес при выполнении оптимальной (без остаточной опухоли) циторедукции по сравнению с 17 мес при хирургическом вмешательстве субоптимального объёма. В послеоперационном периоде показана химиотерапия [3].
- Если по каким-либо причинам на первом этапе не была выполнена максимальная циторедукция, то больным с положительным эффектом или стабилизацией процесса на фоне химиотерапии показана промежуточная циторедукция^В [9]. Оптимальной считают промежуточную циторедукцию после 3 курсов химиотерапии с последующим проведением после хирургического вмешательства ещё 3–5 курсов [10, 28, 46]. Начало цитостатической терапии возможно только после верификации опухолевого про-

цесса (цитологическое исследование пунктата заднего свода или морфологическое исследование биоптатов).

- В выработке показаний к первичной циторедукции важную роль играет уровень СА 125. Чувствительность и специфичность данного теста составляет 62–78 и 73–83% соответственно^В [2, 37].
- Всем пациентам с распространёнными стадиями болезни показана химиотерапия на базе препаратов платины [1, 10].
 - ◇ Для эпителиальных опухолей: карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с паклитакселом 135–175 мг/м² (или доцетаксел 75 мг/м²) каждые 3 нед, всего 6–8 курсов^А либо карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 75–100 мг/м² с гипергидратацией) в сочетании с циклофосфамидом 600–1000 мг/м² каждые 3 нед, всего 6–8 курсов [26, 33, 34].
 - ◇ Для герминогенных опухолей и опухолей стромы полового тяжа: этопозид 100 мг/м² в течение 5 дней, карбоплатин АUC 5–6 (или цисплатин 50–100 мг/м² с гипергидратацией) и блеомицин 10 мг/м² внутривенно через день, 5 введений через день^А. Возможно использование химиотерапии по схеме PVB, VAC, и комбинации цисплатин, винбластин, ифосфамид [16].
- В настоящее время не получено данных о том, что операции типа second-look, выполняемые у пациенток с полной регрессией, продлевают жизнь больных [4, 21, 30, 35]. Эти операции не являются стандартом лечения, их можно проводить только в рамках научных исследований с обязательным подписанием информированного согласия пациенткой [7, 15, 47].
- Проведение консолидирующей терапии, использование альтернативных методов введения (интраперитонеально), высокодозной химиотерапии и последовательных режимов введения, лучевой терапии (радиоактивный ³²P, тотальное облучение брюшной полости) допустимы^С.

Распространённая (IV по FIGO) стадия болезни

- У больных с IV стадией болезни увеличение продолжительности жизни может быть достигнуто с помощью максимальной циторедукции^В, однако этот вопрос пока не изучен в рамках соответствующих рандомизированных исследований [19].
- Лечение пациенток следует начинать с предоперационной химиотерапии для уменьшения массы опухоли и полисерозитов. Начало цитостатической терапии возможно только после верификации опухолевого процесса (цитологическое исследование пунктата заднего свода или морфологическое исследование биоптатов). Однако боль-

ным молодого возраста с удовлетворительным общим состоянием и наличием плеврита как единственного отдалённого проявления болезни, небольшой опухолевой массой и нормальной функцией основных органов показано хирургическое лечение [1].

- Если хирургическое лечение не планируется, то диагноз и стадию процесса необходимо верифицировать морфологически с помощью биопсии и в дальнейшем проводить химиотерапию с использованием тех же режимов, что и при III стадии болезни.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение высокоактивными цитостатическими агентами сопровождается различными клиническими проявлениями токсичности, основные из которых гематологическая, нефро- и нейротоксичность. Эффективность химиотерапии зависит от соблюдения доз препаратов и интервалов между введением, значимый компонент лечения — использование препаратов из арсенала поддерживающей терапии. Патогенетический подход в лечении гематологической токсичности — использование эритропоэтинов и гранулоцитарно-колониестимулирующих факторов. Для профилактики нефротоксичности показана пре- и постгипергидратация.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- Динамика уровня опухолевых маркёров (в большей степени опухолевоассоциированного антигена — СА-125) в процессе терапии тесно коррелирует с эффективностью лечения и выживаемостью^А [2]. Их уровень необходимо определять перед каждым курсом химиотерапии с использованием идентичных диагностических тест-систем.
- У больных с заболеванием, выявленным при КТ до начала лечения, это исследование необходимо повторить после завершения 6 курсов химиотерапии. При отсутствии каких-либо проявлений болезни по данным КТ повторять это исследование в динамике не требуется, если отсутствуют другие клинико-лабораторные признаки прогрессирования болезни. КТ может быть выполнена после 3 курсов химиотерапии у больных с отрицательными значениями онкомаркёров, а также при планировании промежуточной циторедукции.
- Результаты рандомизированных исследований не подтвердили улучшения отдалённых результатов лечения при проведении более 6 курсов химиотерапии, однако изучались комбинации без

включения таксанов. Больным, у которых достигнута частичная регрессия в результате 6 курсов химиотерапии, могут быть рекомендованы ещё 3 аналогичных курса при продолжающемся снижении уровня онкомаркёров^В.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- Динамическое наблюдение должно включать выяснение анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр, определение уровня опухолевых маркёров, проведение УЗИ и/или КТ (в зависимости от ранее использованного метода) с периодичностью 1 раз в 3 мес на протяжении первых 2 лет, 1 раз в 4 мес в течение 3-го года, 1 раз в 6 мес в течение 4-го и 5-го годов или до прогрессирования. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки необходимо проводить каждые 6 мес. Всем пациентам показана ежегодная маммография^А.
- Са-125 (при эпителиальных опухолях) способен с высокой точностью предсказать рецидив болезни^А, и определять уровень этого маркёра следует при каждом визите к врачу [2]. КТ следует выполнять при наличии клинических и лабораторных (СА-125) признаков прогрессирования болезни.

ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВАХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

У большинства пациенток после окончания первичного лечения в течение первых 2 лет появляются рецидивы болезни. В зависимости от срока возникновения рецидива принято выделять: рецидивирующий рак яичников — потенциально чувствительный к производным платины (к этой группе относятся больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых прогрессирование наступило не ранее чем через 6 месяцев после прекращения лечения), резистентный рак яичников (больные, достигшие полной регрессии опухоли при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых прогрессирование наступило ранее чем через 6 месяцев после прекращения лечения), персистирующий рак яичников (больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии 1 линии с включением платиновых производных, у которых сохраняется повышенный уровень Са 125 в сыворотке крови или имеются определяемые проявления болезни), рефрактерный рак яичников (больные, у которых не было эффекта или отмечено прогресси-

вание заболевания на фоне проведения химиотерапии 1 линии). Для пациенток, у которых подтверждена чувствительность к платиносодержащим схемам, возможны два варианта дальнейшего лечения. Первый вариант — возврат к полихимиотерапии на основе препаратов платины в сочетании другими цитотоксическими агентами (таксаны — I линия химиотерапии, гемцитабин, антрациклины, алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты). Второй вариант — применение монотерапии платиновыми производными (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) [27]. В настоящее время нет рандомизированных исследований, подтверждающих лучшую эффективность комбинаций или моноагентов и влияние их на общую выживаемость^В. Эффективность платиносодержащих схем лечения у пациенток с платинорезистентными формами заболевания низка, поэтому у них рекомендуют применять схемы без платиновых агентов (общий ответ от 10 до 40%). В настоящее время используют гемцитабин, антрациклины, алкилирующие агенты, алкалоиды, антиметаболиты и их комбинации^С [13, 17, 18, 22, 36, 41].

Альтернативный вариант лечения — интраперитонеальная химиотерапия^В.

При диагностике локального рецидива (при сроке его возникновения не менее 12 мес с момента циторедукции) возможны хирургическое вмешательство и как альтернатива лучевая терапия в месте рецидива^В.

При рецидиве заболевания, диагностированного на основании повышения уровня опухолевого маркера — «маркёрный рецидив» (подтверждённого как минимум дважды с интервалом не менее 2 нед), без клинических проявлений болезни возможны два варианта лечебной тактики. Первый вариант — начало цитотоксической терапии в соответствии с временем констатации факта рецидива. Вторым вариантом — наблюдение и начало лечения после клинической манифестации заболевания^С.

Общие принципы лечения рецидивов неэпителиальных опухолей аналогичны таковым раке яичников, учитывая низкую встречаемость этой патологии и сложности в выработке стандартов ведения этих пациенток [11].

Литература

1. Aabo K., Adams M., Adnitt P. et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78, N 11. — P. 1479–1487.

2. Bast R.C.Jr., Xu F.J., Yu Y.H. *et al.* CA 125: the past and the future // Int. J. Biol. Markers. — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 179–187.
3. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. *et al.* Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // Ann. Oncol. — 1999. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 87–92.
4. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 38, N 2. — P. 203–209.
5. Burghardt E., Girardi F., Lahousen M. *et al.* Patterns of pelvic and para-aortic lymph node involvement in ovarian cancer // Ibid. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 103–106.
6. Casey A.C., Bhodauria S., Shapter A. *et al.* Dysgerminoma: the role of conservative surgery // Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 63, N 3. — P. 352–357.
7. Culine S., Lhomme C., Michel G. *et al.* Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy // J. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 62, N 1. — P. 40–45.
8. Dao A.H. Malignant lymphoma of the ovary: report of a case successfully managed with surgery and chemotherapy // Gynecol. Oncol. — 1998. — Vol. 70, N 1. — P. 137–140.
9. Dembo A.J., Davy M., Stenwig A.E. *et al.* Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 2. — P. 263–273.
10. DiSaia P., Creasman W. Epithelial ovarian cancer // Clinical Gynecologic Oncology. — 6th ed. — Mosby, 2002. — P. 289–350.
11. DiSaia P., Creasman W. Epithelial ovarian cancer // Ibid. — P. 351–378.
12. Ezzat A., Raja M., Bakri Y. *et al.* Malignant ovarian germ cell tumours - a survival and prognostic analysis // Acta Oncol. — 1999. — Vol. 38, N 4. — P. 455–460.
13. Friedlander M., Millward M.J., Bell D. *et al.* A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer // Ann. Oncol. — 1998. — Vol. 9, N 12. — P. 1343–1345.
14. Gershenson D.M., Morris M., Cangir A. *et al.* Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin // J. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8, N 4. — P. 715–720.
15. Gershenson D.M. The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors // Gynecol. Oncol. — 1994. — Vol. 52, N 3. — P. 283–285.
16. Gershenson D.M. Update on malignant ovarian germ-cell tumors // Cancer. — 1993. — Vol. 71, N 4. — Suppl. — P. 1581–1590.
17. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. *et al.* Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19, N 14. — P. 3312–3322.

18. *Hatch K.D., Beecham J.B., Blessing J.A., Creasman W.T.* Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68, N 2. — P. 269–271.
19. *Hoskins W.J.* Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer // *Ibid.* — 1993. — Vol. 71. — P. 1534–1540.
20. *Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T., Omura G.A.* The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — Vol. 47, N 2. — P. 159–166.
21. *Hoskins W.J., Rubin S.C., Dulaney E. et al.* Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma // *Ibid.* — 1989. — Vol. 34, N 3. — P. 365–371.
22. *Hoskins P.J., Swenerton K.D.* Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, N 1. — P. 60–63.
23. *Jeffrey Bell, Mark Brady, Janet Lage et al.* A Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Carboplatin and Paclitaxel as Adjuvant Treatment in Early Stage Ovarian Epithelial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Proceedings of 34th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. — 2003. Abstract 1: 70.
24. *Kaern J., Tropé C.G., Abeler V.M.* A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 5. — P. 1810–1820.
25. *Lynch H.T., Watson P., Lynch J.F. et al.* Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset // *Cancer*. — 1993. — Vol. 71, N 2. — Suppl. — P. 573–581.
26. *Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S. et al.* Phase in Randomized Trial of 12 versus 3 Months of maintenance after Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 2460–2465.
27. *Markman M., Rothman R., Hakes T. et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // *Ibid.* — 1991. — Vol. 9, N 3. — P. 389–393.
28. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, N 1. — P. 1–6.
29. *Nejt J.P., du Bois A., Williams C. (eds).* Advanced Ovarian Cancer — What Do We Know and What Do We Need? // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — Suppl. 1. — P. 1–92.

30. Nicoletto M.O., Tumolo S., Talamini R. *et al.* Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission—a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 994–999.
31. Omura G.A., Brady M.F., Homesley H.D. *et al.* Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience // *Ibid.* — 1991. — Vol. 9, N 7. — P. 1138–1150.
32. *Ovary* // American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. — 5th ed.. — Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. — P. 201–206.
33. Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J. *et al.* Randomized phase III study of cisplatin (CISV)paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal stage HI epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. — 1999: 18: A-1373, 356a.
34. Paul A. Vasey, on behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group, CRC Trials Unit Glasgow, UK. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). ASCO Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. — 2002: Abstract 804.
35. Potter M.E. Secondary cytoreduction in ovarian cancer: pro or con? // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 51, N 1. — P. 131–135.
36. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R. *et al.* Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 405–410.
37. Rusting G.J., Nelstrop A.E., McClean P. *et al.* Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125 // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1545–1551.
38. Schueler J.A., Cornelisse C.J., Hermans J. *et al.* Prognostic factors in well differentiated early-stage epithelial ovarian cancer // *Cancer.* — 1993. — Vol. 71, N 3. — P. 787–795.
39. Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumors of the ovary // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 6. — P. 1180–1189.
40. Scully R.E. Tumors of the ovary and mal developed gonads, fallopian tubes and broad ligaments // *Atlas of Tumor Pathology.* — 3rd ser. / eds R.H. Young, P.B. Clements. — Washington . Armed Forces Institute of Pathology, 1996. — P. 27.
41. Shapiro J.D., Millward M.J., Rischin D. *et al.* Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — Vol. 63, N 1. — P. 89–93.
42. Shepherd J.H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1989. — Vol. 96, N 8. — P. 889–892.

43. *Slayton R.E., Park R.C., Silverberg S.G. et al.* Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report) // *Cancer*. — 1985. — Vol. 56, N 2. — P. 243–248.
44. *Struwing J.P., Hartge P., Wacholder S. et al.* The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1401–1408.
45. *Trope C., Kaern J., Vergote I.B. et al.* Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 51, N 2. — P. 236–243.
46. *Van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332, N 10. — P. 629–634.
47. *Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al.* Second look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52, N 3. — P. 287–291.
48. *Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D., Homesley H.D.* Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol. 9, N 11. — P. 1950–1955.
49. *Williams S.D., Blessing J.A., Liao S.Y. et al.* Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12, N 4. — P. 701–706.
50. *Wu P.C., Huang R.L., Lang J.H. et al.* Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 2–6.
51. *Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322, N 15. — P. 1021–1027.
52. *Zanetta G., Bonazzi C., Cantu M. et al.* Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 4. — P. 1015–1020.
53. *Zanetta G., Chiari S., Rota S. et al.* Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104, N 9. — P. 1030–1035.
54. *Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al.* Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2658–2664.

РАК ВУЛЬВЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли вульвы составляют от 2,5 до 5% злокачественных онкогинекологических заболеваний, занимая 4-е место после рака шейки матки, эндометрия и яичников. В США ежегодно выявляют около 4000 больных раком вульвы и 850 женщин умирают от этого заболевания.

Средний возраст больных раком вульвы составляет 65–68 лет. У женщин репродуктивного возраста рак вульвы развивается крайне редко и заболеваемость им возрастает в постменопаузе. Пик заболеваемости приходится на возраст 75 лет.

Эпидемиология рака вульвы изучена недостаточно. В развитых странах заболеваемость находится на уровне 3–5%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику при раке вульвы проводят со следующими заболеваниями:

- воспалительными заболеваниями;
- венерическими болезнями;
- язвами;
- дерматомикозами;
- дерматозами;
- пигментными и вирусными заболеваниями;
- атрофическими и склеротическими процессами;
- доброкачественными опухолями.

Особо выделяют фоновые дистрофические процессы, к которым относятся в первую очередь крауроз и лейкоплакия вульвы.

Истинным предраком вульвы является дисплазия (VIN). Развитие злокачественной инвазивной опухоли отмечают у 20–30% больных с дисплазией и у 50% с карциномой *in situ*.

СКРИНИНГ

Специфических методов скрининга для рака вульвы не существует. К группе риска относят пациенток с дистрофическими про-

цессами (особенно со склеротическим лишаем) и дисплазией вульвы. Они нуждаются в регулярных профилактических осмотрах, включающих исследование цитологических мазков-отпечатков и вульвоскопию.

ПРОФИЛАКТИКА

Наиболее реальная возможность профилактики инвазивного рака вульвы — своевременная диагностика и лечение фоновых, предраковых заболеваний и преинвазивного рака.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптоматика рака вульвы разнообразна. Иногда специфические симптомы могут отсутствовать. Чаще больные предъявляют жалобы на раздражение и зуд в области гениталий, дискомфорт, боли, наличие изъязвления или опухоли, гнойные и кровянистые выделения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на исследовании цитологических мазков-отпечатков с опухоли, вульвоскопии и биопсии подозрительного участка (или опухоли).

При инвазивном раке вульвы для уточнения распространённости процесса выполняют следующие исследования:

- УЗИ малого таза, печени, пахово-бедренных и забрюшинных лимфатических узлов (при их увеличении выполняют пункцию);
- рентгенографию органов грудной клетки;
- цистоскопию и ректоскопию при значительном распространении опухоли.

ТЕЧЕНИЕ

Первичная локализация рака вульвы чётко определяется только при начальных стадиях процесса.

Наиболее агрессивным течением отличаются опухоли с локализацией в области клитора. Обильное кровоснабжение и особенности лимфооттока обуславливают быстрое прогрессирование и раннее метастазирование в пахово-бедренные и подвздошные лимфатические узлы. Изолированные гематогенные метастазы (без по-

ражения лимфатических узлов) возникают в основном при раке клитора.

Опухоли, ограниченные малыми половыми губами, имеют наиболее благоприятное течение.

Рак вульвы с локализацией в области больших половых губ развивается наиболее часто (до 60%) и по клиническому течению занимает промежуточное место между раком клитора и раком малых половых губ.

Рак бартолиновой железы встречается приблизительно в 1% случаев.

По характеру роста выделяют экзофитную, эндофитную и инфильтративно-отёчную формы опухоли. Наиболее часто наблюдают экзофитную форму рака вульвы. Наиболее неблагоприятно протекает инфильтративно-отёчная форма.

Характерная черта рака вульвы — мультифокальность очагов малигнизации.

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Рак вульвы метастазирует преимущественно лимфогенным путём.

- Первый этап — пахово-бедренные лимфатические узлы.
- Второй этап — подвздошные лимфатические узлы, чаще поражаются наружные подвздошные и запирательные.
- Третий этап — общие подвздошные лимфатические узлы.

Частота метастазирования в пахово-бедренные лимфатические узлы в основном зависит от размеров опухоли. При опухоли диаметром до 1 см поражение выявляют у 5% больных, а при диаметре опухоли 4 см и более — у 30–50%. Поражение тазовых лимфатических узлов возникает в среднем у 5% больных.

Гематогенные метастазы развиваются крайне редко.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Плоскоклеточный рак развивается у 90% больных раком вульвы. В 80–85% он имеет высокую степень дифференцировки.

На 2-м месте по частоте стоит злокачественная меланома (2%). Другие опухоли вульвы (рак Педжета, первичная аденокарцинома, базальноклеточный рак, саркомы, рак бартолиновой железы) встречаются редко.

КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация рака вульвы находится в полном соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO).

Правила классификации

Классификация применима только для первичного рака вульвы. Диагноз должен быть подтвержден гистологически. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, классифицируют как рак вульвы.

Стадии FIGO основаны на хирургическом стадировании, TNM-классификации основаны на клинической и/или патологической классификации.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются паховые и бедренные лимфатические узлы.

Отдалённое метастазирование

Поражение тазовых лимфатических узлов (наружных и внутренних подвздошных, запирательных и общих подвздошных) классифицируют как отдалённые метастазы.

Клиническая классификация FIGO

- 0 стадия — преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- I стадия — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером не более 2 см в наибольшем измерении.
 - ◇ IA стадия — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы не более 1 см;
 - ◇ IB стадия — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы более 1 см.
- II стадия — опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером более 2 см в наибольшем измерении.
- III стадия — опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо и/или имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы с одной стороны.
- IV стадия:
 - ◇ IVA стадия — опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистые оболочки мочевого пузыря, верхней части уретры, прямой кишки, или опухоль фиксирована к кости, и/или имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон;
 - ◇ IVB стадия — имеются отдалённые метастазы, включая метастазы в лимфатические узлы таза.

Примечание. Глубину инвазии определяют как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения, прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

Классификация TNM

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- Tis – преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером не более 2 см в наибольшем измерении.
- T1a – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы не более 1 см.
- T1b – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы более 1 см.
- T2 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером более 2 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо.
- T4 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистые оболочки мочевого пузыря, верхней части уретры, прямой кишки или опухоль фиксирована к кости.

Примечание. Глубину инвазии определяют как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения, прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы с одной стороны.
- N2 – метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон.

M – отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

pTNM – патологическая классификация

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

pN0 – при гистологическом анализе материала после паховой лимфаденэктомии должно быть обследовано не менее 6 лимфатических узлов.

G – гистологическая классификация

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – TisN0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
 - ◇ Стадия IA – T1aN0M0.
 - ◇ Стадия IB – T1bN0M0.
- Стадия II – T2N0M0.
- Стадия III:
 - ◇ T1N1M0;
 - ◇ T2N1M0;
 - ◇ T3N0–1M0.
- Стадия IVA:
 - ◇ T1N2M0;
 - ◇ T2N2M0;
 - ◇ T3N2M0;
 - ◇ T4 любая NM0.
- Стадия IVB – любая T любая N M1.

ЛЕЧЕНИЕ**Стадия 0 (интраэпителиальная неоплазия вульвы и карцинома in situ)**

Адекватная операция – широкое иссечение на расстояние 0,5–1 см от края поражения, лазерная абляция или их комбинация.

При значительной протяжённости поражения показана простая вульвэктомия.

При отказе от оперативного лечения применяют 5% мазь 5-фторурацила для местного применения^с.

Инвазивный рак вульвы

Лечение при раке вульвы индивидуальное и зависит от особенностей опухолевого процесса и общего состояния пациентки.

Применяют хирургический, комбинированный и лучевой методы лечения.

При выборе метода и объёма лечения необходимо рассматривать воздействие на первичную опухоль и зону паховых лимфатических узлов.

При **IA стадии** (микроинвазивный рак) производят радикальную эксцизию (широкое иссечение со значительным захватом подлежащих тканей) или простую вульвэктомию. Лимфаденэктомия при лечении микроинвазивного рака не показана^C.

При **IB стадии** выполняют радикальную вульвэктомию с пахово-бедренной лимфаденэктомией на стороне поражения при латеральном расположении первичной опухоли. Поражение контралатеральных паховых лимфатических узлов при T1 не превышает 1%^B.

Показания к двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии — медиальное расположение опухоли вульвы, особенно в зоне клитора, а также обнаружение метастатического поражения лимфатических узлов с одной стороны во время операции^C.

При проведении лимфаденэктомии единым блоком с вульвэктомией или из отдельного доступа не выявлено различий в возникновении локальных рецидивов^B.

При осложнённом терапевтическом статусе пациентки возможно проведение профилактического дистанционного облучения пахово-бедренных зон электронным пучком и гамма-излучением в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр. Однако в рандомизированных исследованиях были представлены достоверно более низкие результаты при облучении по сравнению с лимфаденэктомией.

При **II стадии** выполняют радикальную вульвэктомию с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией.

Показание к проведению послеоперационного облучения — наличие метастатического поражения лимфатических узлов, определяемого при морфологическом исследовании. Прогноз зависит от количества и размера поражённых лимфатических узлов, а также прорастания опухолью их капсулы.

Пациенты с выявленным одним микрометастазом (диаметром менее 5 мм) не нуждаются в послеоперационной лучевой терапии.

Показания для послеоперационного облучения:

- два или более микрометастаза в паховых лимфатических узлах;
- один или более макрометастазов (диаметром более 10 мм);
- экстракапсулярный рост.

При этом проводят облучение пахово-бедренных зон и лимфатических узлов малого таза с обеих сторон^С. Лучевую терапию на пахово-бедренные зоны проводят электронным пучком и гамма-излучением в СОД 46–50 Гр, облучение малого таза — 40–50 Гр.

Двусторонняя подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия при множественных метастазах достоверно улучшает результаты по сравнению с послеоперационным облучением этих зон^А.

III стадия

При резектабельных процессах (T1–T2N0M0) лечение следует начинать с хирургического вмешательства в объёме радикальной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной или пахово-бедренно-подвздошной лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде проводят дистанционное облучение на пахово-бедренные зоны и лимфатические узлы малого таза. При наличии клеток опухоли по краю резекции первичной опухоли проводят облучение вульварного кольца. СОД на зону лимфатических узлов составляет 50 Гр, а при метастазах большого размера и выходе опухоли за пределы капсулы — до 60–70 Гр с уменьшенных полей. Облучение вульварного кольца проводят электронным пучком в СОД 40–50 Гр.

При **местно-распространённом раке вульвы (T3)** с целью сокращения размеров опухоли для повышения резектабельности вначале проводят лучевую или химиолучевую терапию. Облучают вульву электронным пучком в СОД 35–40 Гр и зоны регионарного метастазирования при клинически определяемых метастазах в лимфатических узлах в СОД 40 Гр. При химиолучевом лечении для усиления эффекта лучевой терапии используют 5-фторурацил и цисплатин. На втором этапе проводят радикальную вульвэктомию с двусторонней подвздошно-пахово-бедренной лимфаденэктомией.

При **IV стадии** рака вульвы (местно-распространённые формы) возможности лечения крайне ограничены и зависят от распространения опухоли (на уретру, влагалище, мочевого пузыря, прямой кишки с инфильтрацией клетчатки).

- Если возможно, производят радикальную вульвэктомию и экзентерацию малого таза с удалением мочевого пузыря, прямой кишки (в зависимости от распространения опухоли), экстирпацией матки и влагалища.
- При отсутствии прорастания мочевого пузыря и прямой кишки возможно выполнение радикальной вульвэктомии с последующей лучевой терапией на зоны регионарного метастазирования. При поражении влагалища проводят внутриместную гамма-терапию.

- При нерезектабельной опухоли лечение начинают с лучевой или химиолучевой терапии и затем, если это становится возможным, выполняют операцию.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на совершенствование методик облучения, использование высокоэнергетических видов излучения и электронного пучка, достаточно высокая радиорезистентность рака вульвы и частое возникновение лучевых осложнений ограничивают терапевтические возможности лучевой терапии. В связи с этим лучевая терапия как самостоятельный метод может быть использована при наличии противопоказаний к операции.

Облучение вульвы проводят электронным пучком. Использование электронов различной энергии позволяет адекватно воздействовать на опухоль и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр (при дневном дроблении дозы по 1,5 Гр 2 раза в день), СОД 36–40 Гр.

Использование нетрадиционного режима фракционирования позволило увеличить СОД до 40 Гр без увеличения числа лучевых осложнений по сравнению с классическим вариантом (РОД 2 Гр), что повысило частоту полной и частичной резорбции опухоли до 50%^В.

После стихания лучевой реакции проводят второй этап лучевой терапии — брахитерапию: аппликационную, внутритканевую или внутримолочную в зависимости от локализации остаточной опухоли в СОД 60–70 Гр.

Облучение зон регионарного метастазирования проводят в СОД 40 Гр с последующим облучением метастатически поражённых лимфатических узлов с уменьшенного СОД до 60 Гр.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Применение химиотерапии при раке вульвы ограничено в связи с невысокой эффективностью.

При местно-распространённом раке вульвы используют 5-фторурацил и цисплатин при химиолучевом лечении в предоперационном периоде.

При отдалённых метастазах применяют препараты, активные при плоскоклеточном раке: цисплатин, метотрексат, циклофосфамид, блеомицин и митомицин С.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ

При обнаружении рецидива опухоли вульвы лечение зависит от её расположения, размеров и проведённого первичного лечения. При ограниченных поражениях производят лазерную и ножевую эксцизию, фотодинамическую терапию, брахитерапию, при значительном поражении — паллиативную лучевую терапию.

При рецидивах в зонах регионарного метастазирования проводят лучевую терапию с предварительным введением химиопрепаратов (5-фторурацил, цисплатин). СОД составляет 30–40 Гр и зависит от уровня ранее подведённых доз на эту зону с возможной последующей операцией (пахово-бедренной или пахово-бедренно-подвздошной лимфаденэктомией). При отсутствии условий для хирургического и лучевого лечения проводят химиотерапию цитостатиками: цисплатином, метотрексатом, блеомицином, циклофосфамидом и митомицином С.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от размеров и локализации первичной опухоли и поражения паховых лимфатических узлов.

НАБЛЮДЕНИЕ

- 1-й год — 1 раз в 3 мес;
- 2-й год — 1 раз в 4–5 мес;
- 3, 4-й год — 1 раз в 6 мес;
- 5-й год — 1 раз в год.

Литература

1. Бойко А.В., Бочарова И.А., Демидова Л.В. и др. Оптимизация брахитерапии в плане сочетанной лучевой терапии больных раком вульвы // Рос. онкол. журн. — 2003. — № 3. — С. 19–24.
2. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. — Ташкент: Медицина УзССР, 1986. — С. 160.
3. Гранов А.М., Винокурова В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб. : ФОЛИАНТ, 2002. — С. 350.
4. ACOG Technical Bulletin // Vulvar Cancer. — 1993. — N 186, Nov.
5. Ansink A., van der Velden J., Collingood M. Surgical intervention for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — Chichester: John Wiley and Sons, 2004. — Issue 2.

6. Beller U., Maisonneuve P., Benedet J.L. *et al.* Carcinoma of the vulva // Int. J. Gynecol. Obstet. 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. — 2003. — Vol. 83. — Suppl. 1. — P. 7–27.
7. Burke T.W., Levenback C., Colevan R.L. *et al.* Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy // Gynecol. Oncol. — 1995. — Vol. 57. — P. 215–220.
8. Crum C.P. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 79. — P. 448–454.
9. Cunningham M.J., Goyer R.P., Gibbons S.K. *et al.* Primary radiation, cisplatin and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the vulva // Gynecol. Oncol. — 1997. — Vol. 66. — P. 258–261.
10. Farias-Eisner R., Cirisano F.D., Grouse D. *et al.* Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease // Ibid. — 1994. — Vol. 53. — P. 55–58.
11. Ghurani G.B., Penalver M.A. An update on vulvar cancer // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 294–299.
12. Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A. *et al.* Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes // Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 63. — P. 733–739.
13. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. — Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. — P. 678.
14. Lupi G., Raspagliesi F., Zucali R. *et al.* Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1472–1478.
15. Muto M.G. The vulva // Kistner's Gynecology and Women's Health. — 7th ed. / eds K.J. Ryan *et al.* — St Louis : Mosby, 1999. — Ch. 4.
16. Paladini D., Cross P., Lopes A. *et al.* Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell cancer of the vulva // Cancer. — 1994. — Vol. 74. — P. 2491–2496.
17. Rhodes C.A., Cummins C., Shafi M. The management of squamous cell vulvar cancer: a population based retrospective study of 411 cases // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 105. — P. 200–205.
18. Shepherd J., Sideri M., Benedet J. *et al.* Carcinoma of the vulva // J. Epidemiol. Biostat. — 1998. — Vol. 3. — P. 111–127.
19. Stehman F., Bundy B., Thomas G. *et al.* Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1992. — Vol. 24. — P. 389–396.
20. Van der Velden J., Ansink A. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer (Cockrane Review) // The Cochrane Library. — Chichester : John Wiley and Sons. — 2004. — Issue 2.
21. Van der Velden J., van Lindert A.C.M., Lammes F.B. *et al.* Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva; the impact on recurrence and survival // Cancer. — 1995. — Vol. 75. — P. 2885–2890.

РАК ВЛАГАЛИЩА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Первичный рак влагалища развивается редко и составляет 1–2% всех злокачественных опухолей женских половых органов. Вторичные (метастатические) опухоли влагалища наблюдают в несколько раз чаще.

Средний возраст больных раком влагалища 62 года. Опухоли влагалища имеют 3 возрастных пика заболеваемости. Первичные опухоли у детей первых 5 лет представлены ботриоидными эмбриональными рабдомиосаркомами, в 14–20 лет — светлоклеточной аденокарциномой с трансплацентарным диэтилстильбэстроловым канцерогенезом (матери этих больных во время беременности получали диэтилстильбэстрол или сходные с ним нестероидные эстрогены). В более старших возрастных группах развивается в основном плоскоклеточный рак. Крайне редко у взрослых выявляют неэпителиальные злокачественные опухоли влагалища — саркомы и меланомы. У 30% пациенток с первичным раком влагалища в анамнезе выявляют преинвазивный или инвазивный рак шейки матки. Риск возникновения рака влагалища после облучения малого таза возрастает в 300 раз.

Предраковое заболевание влагалища — дисплазия. Патогномоничной макроскопической картины дисплазии влагалища не существует. Она может быть представлена в виде эритроплакии или развивается на визуально неизменённой слизистой оболочке.

Преинвазивный рак влагалища (VAIN) выявляют в среднем на 10–12 лет раньше инвазивного рака. В более чем 50% случаев он характеризуется мультицентрическим ростом.

Инвазивный рак влагалища имеет экзофитную, эндофитную и смешанную формы роста.

По гистологической структуре в 95% опухоли влагалища представлены плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки; аденокарцинома влагалища развивается редко, в основном у молодых женщин. Гистологическая структура первичной аденокарциномы влагалища разнообразна: мезонефرويدная светлоклеточная, эндометриоидная аденокарцинома и др., а также диффузный железисто-плоскоклеточный рак.

Метастатические опухоли влагалища чаще всего имеют источником рак шейки матки, рак эндометрия, хориокарциному и саркомы матки, реже — рак яичников и почки.

Преимущественный тип метастазирования лимфогенный. Пути метастазирования определяются локализацией опухоли. При поражении сводов и верхней трети влагалища метастазами поражаются, как и при раке шейки матки, подвздошные и запирательные лимфатические узлы. Опухоли средней трети влагалища дают дополнительные метастазы в аноректальные и сакральные лимфатические узлы. При локализации опухоли в нижней трети поражаются, как и при раке вульвы, пахово-бедренные лимфатические узлы.

Диагностика рака влагалища в клинически выраженных случаях не вызывает затруднений. Диагноз устанавливают на основании результатов гинекологического осмотра. Гистологическая верификация диагноза обязательна. Для уточнения степени распространения опухолевого процесса, а также для исключения его метастатического характера проводят цистоскопию, экскреторную урографию, радиоизотопную ренографию, ректороманоскопию, рентгенографию грудной клетки. УЗИ малого таза и брюшной полости, КТ и МРТ помогают в оценке распространённости опухолевого процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СТАДИЯМ (FIGO) И СИСТЕМЕ TNM

Правила классификации

Классификация применима только для первичного рака. Опухоли, распространяющиеся на влагалищную часть шейки матки и достигающие области наружного отверстия шеечного канала, относятся к раку шейки матки. Опухоли, вовлекающие вульву, классифицируют как опухоли вульвы. Обязательно гистологическое подтверждение диагноза.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными для верхних $2/3$ влагалища являются тазовые лимфатические узлы, а для нижней трети — пахово-бедренные лимфатические узлы.

Клиническая классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO)

- 0 стадия — преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*).
- I стадия — опухоль ограничена влагалищем.

- II стадия — опухоль распространяется на паравагинальные ткани, но не до стенок таза.
- III стадия — опухоль распространяется до стенок таза.
- IVA стадия — опухоль захватывает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза.
Примечание. Наличие буллёзного отёка недостаточно для классификации опухоли как T4.
- IVB стадия — опухоль любого размера с отдалёнными метастазами.

Международная классификация по системе TNM

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- To — первичная опухоль не определяется.
- Tis — преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*).
- T1 — опухоль ограничена влагалищем.
- T2 — опухоль захватывает паравагинальные ткани, но не распространяется до стенок таза.
- T3 — опухоль распространяется до стенок таза.
- T4 — опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря и/или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза.
Примечание. Наличие буллёзного отёка недостаточно для классификации опухоли как T4.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы

- MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 — имеются отдалённые метастазы.

G — гистопатологическая дифференцировка

- GX — степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 — высокая степень дифференцировки.
- G2 — средняя степень дифференцировки.
- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 — TisN0M0.
- Стадия I — T1N0M0.
- Стадия II — T2N0M0.
- Стадия III:
 - ◇ T1N1M0;
 - ◇ T2N1M0;
 - ◇ T3N0–1M0.
- Стадия IVA — T4 любая NM0.
- Стадия IVB — любая T любая NM0.

ЛЕЧЕНИЕ

Стадия 0

Лечение преинвазивного рака влагалища индивидуально и зависит от протяжённости поражения, локализации, состояния пациентки и медицинских возможностей.

Хирургическое лечение в виде электроэксцизии возможно только при локализованных формах рака. При мультицентрическом росте оперативное вмешательство должно включать гистерэктомию с вагинэктомией, что связано с высоким операционным риском и не соответствует современным принципам лечения преинвазивного рака.

В настоящее время для лечения преинвазивного рака влагалища используют следующие методы.

- Местная химиотерапия с 5-фторурацилом (аппликации). Через 3 мес после эпителизации осуществляют цитологический контроль. При обнаружении опухолевых клеток курс повторяют. В случае неуспеха повторного лечения проводят другие методы лечения.
- Криодеструкция и лазерное разрушение опухоли. Излечение при этих методах достигает 75–85%.
- Фотодинамическая терапия.

Лучевую терапию (внутриполостную гамма-терапию) применяют при неэффективности методов локального воздействия. СОД 60 Гр при НМД (низкая мощность дозы) и 35–40 Гр при ВМД (высокая мощность дозы)^С.

Инвазивный рак влагалища

Основной метод лечения инвазивного рака влагалища — лучевая терапия, которая включает дистанционное облучение и внутриполостную и внутритканевую гамма-терапию.

- **Стадия I**, опухоль размером до 1 см, G1–G2. Проводят только внутривлагалищную гамма-терапию СОД 60 Гр при НМД и 35–40 Гр при ВМД (точка нормировки на глубину 1 см от слизистой оболочки).
- **Стадия I**, опухоль размером более 1 см. Сочетанная лучевая терапия. Дистанционное облучение до СОД 40–42 Гр. Внутривлагалищная гамма-терапия до СОД 60 Гр при НМД и 30 Гр при ВМД.
- **Стадия II**. Сочетанная лучевая терапия. Дистанционное облучение до СОД 40–44 Гр. Внутривлагалищная гамма-терапия до СОД 70 Гр при НМД и до 30 Гр при ВМД. При наличии остаточной опухоли проводят внутритканевую гамма-терапию с доведением СОД до 70–80 Гр.
- **Стадия III**. Сочетанная лучевая терапия. Дистанционное облучение до СОД 45–50 Гр. Внутривлагалищная гамма-терапия до СОД 70 Гр при НМД и до 30 Гр при ВМД. Далее на остаточную опухоль СОД доводят до 70–80 Гр^с.

При местно-распространённом раке влагалища возможно проведение комбинированного лучевого лечения и химиотерапии с использованием 5-фторурацила и цисплатина^д.

Показания к хирургическому лечению больных раком влагалища ограничены^с.

- При локализации опухоли в верхней трети влагалища у лиц молодого и среднего возраста возможно выполнение расширенной экстирпации матки с удалением верхней половины влагалища.
- У молодых женщин перед проведением радикальной лучевой терапии возможны транспозиция яичников и хирургическое стадирование с лимфаденэктомией.
- У больных с IVA стадией, особенно при наличии ректовагинального или везиковагинального свища, возможна экзентерация малого таза с тазовой лимфаденэктомией и предоперационной лучевой терапией.

Результаты лечения

Эффективность лечения больных раком влагалища прежде всего зависит от первичной распространённости опухолевого процесса.

Пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 67–77%, при II – 40–65%, при III – 34–37%, при IV – 0–18,9% (IVA).

Лечение рецидивов

Лечение рецидивов рака влагалища индивидуально. Оно может включать лучевую и химиотерапию (общую и местную). Метод лечения выбирают в зависимости от локализации рецидива, метода первичного лечения, общего состояния пациентки.

Дальнейшее ведение

Больной после лечения показано активное наблюдение у онкогинеколога.

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

При наблюдении необходимы контроль цитологических мазков, исследование регионарных лимфатических узлов.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л. : Медицина, 1989. — С. 164–183.
2. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб., Фолиант, 2002. — С. 160–169.
3. Beller U., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the Vagina // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 27–40.
4. Bntdet J. et al. Primary invasive carcinoma of the vagina. // Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 62. — P. 346–353.
5. Carcinoma of the vagina. FIGO Annual Report // J. Epidemiol. Biostat. — 2000. — Vol. 24, N 6. — P. 141–152.
6. Chyle V., Zagars G. et al. Radiation alone for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1996. — Vol. 35, N 5. — P. 891–905.
7. DiSaia P., Creaseman W. (eds). Clinical Gynecologic Oncology. — St Louis : Mosby, 1997.
8. Hoskins W., Perez C., Young R. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. — 3rd ed. — Philadelphia : Lippincot ; Williams and Wilkins, 2000.
9. Kucera H., Mock U. et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2001. — Vol. 80, N 4. — P. 355–360.
10. Pingley S. et al. Primary carcimoma of the vagina: Tata Memorial Hospital experience // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 46, N 6. — P. 101–108.
11. Stryker J.A. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23 year review // Br. J. Radiol. — 2000. — Vol. 73. — P. 1200–1205.
12. Tewari K., Cappucini F. et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — P. 758–770.
13. Tjalma W., Monaghan J. et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina // Gynecol. Oncol. — 2001. — Vol. 81. — P. 360–365.

ОПУХОЛИ КОЖИ

МЕЛАНОМА

Меланома кожи — чрезвычайно злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов — пигментных клеток, продуцирующих специфический полипептид меланин. Для меланомы характерно скопление меланина в клетках опухоли, однако встречаются и так называемые беспигментные меланомы.

Хорошие результаты лечения напрямую зависят от своевременного выявления меланомы в ранних стадиях заболевания. Вместе с тем, лишь менее 50% клиницистов, не специализировавшихся в области дерматологии и онкологии, могут верно поставить диагноз меланомы различного типа. Среди дерматологов эта цифра повышается до 64%, почти 2/3 врачей не в состоянии диагностировать диспластический невус. Поэтому в настоящее время в некоторых странах (США, Австралия, Великобритания) проводят широкомасштабную программу по повышению квалификации в данном направлении врачей как общего, так и специального профиля.

ФАКТОРЫ РИСКА

В наши дни воздействие ультрафиолетового спектра солнечной радиации признают одним из наиболее важных экзогенных факторов, способствующих возникновению меланомы кожи. Решающее значение здесь имеет не хроническое повреждение кожи ультрафиолетовыми лучами, как это характерно для базально-клеточного и плоскоклеточного рака, а резкое и интенсивное, возможно, даже однократное воздействие солнечной радиации. Это подтверждается тем, что меланома кожи чаще возникает на защищённых одеждой участках тела. Отмечено, что большое значение в возникновении опухоли имеют солнечные ожоги, полученные в детском и юношеском возрасте. Наконец, выявлено, что меланомой кожи чаще болевают те люди, которые в течение основного времени своей жизни находятся в помещении, а отдыхают на открытом воздухе под солнцем.

Озоновый слой, находящийся в стратосфере, задерживает большинство ультрафиолетовых лучей, с которыми ассоциируется развитие меланомы кожи. Начиная с 1969 г. произошло уменьшение озонового слоя на 3–7%. Предполагают, что каждый процент потери этого слоя сопровождается повышением частоты появления меланомы также на 1%.

По мнению большинства исследователей, на частоту возникновения меланомы кожи влияют и этнические факторы. Опухоль чаще поражает людей со светлой кожей. Факт более редкой заболеваемости лиц негроидной расы пока трудно поддается объяснению, так как известно, что в эпидермисе темнокожих людей количество меланоцитов практически не отличается от такового у людей с белой кожей.

Нарушение пигментации организма и как следствие этого неадекватная реакция кожи на ультрафиолетовую радиацию играют важную роль в этиологии меланомы. Об уровне пигментации организма человека можно судить на основании цвета кожи, волос, глаз, наличия большого числа пигментных невусов, а также веснушек, особенно на коже лица. Отмечено, что меланома, как правило, поражает лиц со слабой пигментацией кожи и с повышенной её чувствительностью к ультрафиолетовой радиации. Чаще заболевают люди, не склонные к загару, у которых при воздействии ультрафиолетовой радиации возникает ожог. «Типичный» пациент с меланомой имеет соломенные или рыжеватые волосы, голубые глаза и светлую (как сметана) кожу.

Риск развития меланомы повышается в 1,6 раза у блондинов, в 2 раза у людей со светлой кожей, в 3 раза у рыжеволосых.

Наследственность. Риск развития меланомы повышен в семьях, страдающих синдромом атипического (диспластического) родимого пятна (AMS – Atypical Mole Syndrome). Синдром характеризуется развитием на коже в течение жизни значительного количества (более 50) атипических родинок (диспластических невусов), имеющих некоторые характерные черты злокачественной меланомы кожи (правило ABCO и др.). Для атипических родинок характерно злокачественное перерождение, поэтому их считают самым неблагоприятным фактором, способствующим возникновению меланомы кожи. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Наследственная меланома, в отличие от ненаследственной, возникает в более молодом возрасте. В этой связи при выявлении меланомы кожи у любого пациента крайне желательно иметь анамнестические сведения обо всех членах его семьи.

Роль невусов в этиологии меланом кожи

Сам факт наличия у человека невусов представляет определённый риск возникновения меланомы кожи. У людей с множественными небольшими по размеру пигментными невусами этот риск выше, чем в общей популяции. Маленькие пигментные невусы чаще возникают в семьях с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью гена. Также замечено, что к факторам риска возникновения меланомы относят большое число невусов на коже и наличие экзофитных невусов.

Описаны случаи возникновения меланомы кожи после травмы пигментных невусов. Среди однократных травм преобладают ушибы, ссадины и порезы невусов. Хроническое повреждение пигментных невусов происходит из-за постоянной их травматизации одеждой или обувью.

Более 50% первичных меланом кожи развивается на фоне предсуществующих пигментных невусов, что позволяет расценивать последние как факультативный предрак. При этом частота малигнизации невусов находится в прямой зависимости от их размеров по плоскости.

Существуют два наиболее опасных типа невусов: диспластические и врождённые. Первые развиваются при диспластическом синдроме и озлокачествляются в 100% случаев. Клинические признаки диспластических невусов:

- большой размер по сравнению с обычными (приобретёнными) невусами — диаметр более 0,5 см;
- неправильная (овоидная) форма;
- размытый край, неясные очертания без чётких границ;
- как правило, плоская поверхность;
- различные оттенки чёрного, рыжего, розового цветов; неравномерная пигментация (центр невуса одного цвета, края — другого).

Врождённые невусы выявляют у 1% всех новорождённых. Они имеют значительные размеры и более тёмную окраску по сравнению с приобретёнными невусами.

При невусе диаметром более 2 см риск озлокачествления составляет 5–20%. Особенно опасны невусы на лице. Человек, имеющий более 20 невусов, подвергается трёхкратному риску возникновения меланомы.

Таким образом, в настоящее время общепризнан факт развития меланомы кожи из невусов. Однако клинические и морфологические наблюдения многих специалистов не позволяют утверждать, что невусы являются источниками возникновения абсолютно всех меланом кожи.

Предраковые заболевания

Пигментная ксеродерма, или злокачественный эфелидоз, представляет собой наследственный фотодерматоз. Заболевание характеризуется наличием множественных пигментных пятен на коже, возникающих вскоре после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто у этих пациентов к периоду полового созревания уже возникают множественные синхронные и метасинхронные злокачественные опухоли кожи, в том числе меланомы. Заболевание развивается в результате дефекта репарации ДНК, отличается повышенной светочувствительностью и характеризуется рецессивным типом наследования. Весьма незначительное число пациентов с этим заболеванием достигают зрелого возраста. Пигментная ксеродерма представляет особенно большой риск возникновения меланомы кожи. Таким образом, её можно рассматривать как облигатный предрак для меланомы кожи.

Меланоз Дюбрея описывают в литературе под названиями лентиго, старческое лентиго, а также меланотическая веснушка Хатчинсона. Клинически заболевание представляет собой своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Наиболее часто меланоз Дюбрея локализуется на коже лица, но может возникнуть и в других анатомических областях тела. Его основные признаки — неравномерность окраски (пигментация) пятна и неровность краёв по типу географической карты. Такое пигментное образование с возрастом может достигать весьма значительных размеров — до 5 и даже 10 см в диаметре. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Меланоз Дюбрея, как и пигментную ксеродерму, можно рассматривать как облигатный предрак. Однако, в отличие от ксеродермы, практически все опухоли, возникающие на фоне меланоза Дюбрея, являются меланомами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость меланомой растёт в течение последних нескольких десятилетий и составляет 2,5–10% всех вновь выявляемых опухолей кожи. Частота случаев возникновения злокачественной меланомы возрастает в 2 раза каждые 15 лет. За последнее десятилетие количество случаев возросло на 90%. В начале XX столетия 1 из 1,5 тыс. американцев болел меланомой. В 1992 г. от этого недуга страдал уже 1 из 128 человек. По данным А.И. Пачеса (1996), в России ежегодно выявляют 3 случая на 100 тыс. населения. В пожилом возрасте опухоль развивается с одинаковой частотой у мужчин и

женщин. Меланомой чаще всего страдают лица в возрасте от 30 до 50 лет. Риск возникновения новой первичной меланомы у лиц, уже имеющих меланому, составляет 12%.

Выживаемость

Анализ эпидемиологических данных, проведенный зарубежными исследователями, показывает значительное повышение 5-летней выживаемости пациентов за последние годы по следующим критериям:

- среди первично выявленных на I стадии заболевания — с 56 до 78%;
- все стадии меланомы — с 49 до 80%;
- наличие только локальных проявлений — с 71 до 90%;
- наличие регионарных метастазов — с 33 до 52%;
- наличие отдалённых метастазов — с 5 до 12%.

Эти данные указывают на повышенный интерес специалистов к проблеме и, следовательно, отражают общую тенденцию к более ранней диагностике меланомы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Раннее выявление злокачественной меланомы, в том числе меланомы областей головы и шеи, прежде всего зависит от знаний врача и осведомлённости пациента. Например, в Австралии принята программа, согласно которой симптомы злокачественных опухолей кожи изучают в общеобразовательной и профессиональных школах. В ходе этой программы удалось повысить 5-летнюю выживаемость при меланоме головы и шеи до 81%. Раннему выявлению меланом также способствует биопсия «неясных» образований.

Меланома может развиваться практически во всех органах и тканях, однако наиболее часто пигментные злокачественные опухоли появляются именно на коже. Необходимо также учитывать некоторые особенности возможной локализации меланомы.

- Подногтевые меланомы. Первые признаки — паронихии, гнойные заболевания пальцев, появляющиеся на фоне пигментации проксимальной складки ногтя (симптом Хатчинсона).
- Меланомы слизистых оболочек могут быть неокрашенными или иметь различный цвет. Они локализуются в конъюнктиве, в полости носа, влагалище, в ротовой полости, в слизистой оболочке прямой кишки.
- Гигантские невусы волосистой части головы очень редко подвергаются озлокачествлению, поэтому о меланоме данной локализации следует думать в последнюю очередь.

Вряд ли существует ещё одна опухоль, характеризующаяся столь высокой вариабельностью клинической картины, гистологического строения и биологически обусловленного разнообразия течения, как меланома.

В связи с частотой возникновения меланом из доброкачественных пигментных образований необходимо знание клинических проявлений их малигнизации. К таковым относят рост невуса, его уплотнение или изъязвление, изменение окраски (усиление или ослабление), появление гиперемии или застойного ореола вокруг его основания, развитие лучистых разрастаний пигментного или непигментного характера вокруг первичного образования, возникновение экзофитного компонента на поверхности невуса, частые кровотечения, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов независимо от степени и характера изменений пигментного пятна, образование вблизи невуса пигментированных или непигментированных дочерних узелков — сателлитов.

Выявление нескольких из перечисленных симптомов позволяет клинически с большей долей вероятности установить правильный диагноз. При этом отдельные проявления активизации невуса (повышение пролиферации, дисплазии клеток) имеют разное диагностическое значение. Так, увеличение лимфатических узлов и появление сателлитов указывают не только на озлокачествление, но и на генерализацию опухолевого процесса. Это является бесспорным доказательством наступившего перерождения. Наличие только одного признака малигнизации недостаточно для постановки диагноза, так как первые признаки озлокачествления нередко трудноотличимы от обычных воспалительных изменений.

В начале клиническая картина заболевания в случае роста из невуса протекает следующим образом. Родимое пятно после предшествующей травмы или без видимых причин начинает увеличиваться, изменять окраску и превращается в экзофитную опухоль, которая иногда возникает эксцентрично на одном из участков пигментного образования.

Меланомы кожи имеют разные величину, форму, поверхность, консистенцию и окраску. Величина опухоли может быть ничтожной. В ранних стадиях диаметр опухоли обычно не превышает 1–2 см, в поздних стадиях возможно образование крупных опухолевых узлов. По данным дерматологов Университета Айовы, существует так называемое правило злокачественности ABCD.

- А (asymmetry): асимметрия — одна сторона не выглядит похожей на другую;
- В (border irregularity): неровный край (бордюр);

- С (color): цвет — чёрный или намного темнее по сравнению с другими пигментными образованиями, часто с включением участков красного, белого или синего цвета;
- D (diameter): диаметр более 6 мм.

Некоторые авторы добавляют признак E (elevation), т.е. поднятие опухоли над окружающей кожей.

Меланома может выглядеть как плоское пигментное пятно, образовывать незначительное выпячивание, приобретать вид папилломатозных разрастаний, иметь грибовидную форму, располагаться на ножке, на широком основании и т.д.

Чаше встречаются одиночные опухоли круглой, овальной, полигональной или любой неправильной формы. Иногда вблизи неё образуются дополнительные очаги, которые или сливаются с первичным образованием (мультицентричная форма), или располагаются попеременно с участками здоровой на вид кожи.

Поверхность меланомы бывает гладкой, блестящей, как бы зеркальной. Позже появляются неровности, мелкие изъязвления, кровоточивость при малейшей травме. По мере роста опухоли нередко возникают инфильтрация подлежащих тканей и распад опухолевого узла с образованием поверхности, напоминающей цветную капусту.

Иногда опухоль покрыта истончённой кожей без признаков изъязвления. В редких случаях заболевание начинается в виде ограниченной красноты, вскоре превращающейся в незаживающую язву, заполненную опухолевыми разрастаниями.

Консистенция пигментной злокачественной опухоли различная: мягкая, плотная и жёсткая. Нередко одна и та же опухоль имеет участки разной консистенции.

В зависимости от количества меланина злокачественные пигментные опухоли приобретают ту или иную окраску. Они могут быть коричневыми, багровыми, сине-чёрными или аспидно-чёрными, как чёрная тушь. Встречаются и беспигментные меланомы. Пигментация новообразования может быть равномерной или неравномерной, при этом опухоль кажется более пигментированной в центре, чем по краям, имеет типичный чёрный ободок вокруг основания или, наконец, характеризуется пёстрой окраской в случаях, когда пигмент в виде мелких пятнышек неравномерно рассеян по её поверхности.

Развиваясь на фоне пигментного пятна, меланома может локализоваться в его центре или исходить из периферических участков, образуя эксцентрично растущую, асимметрично расположенную опухоль.

В период малигнизации доброкачественных невусов в процессе развития уже возникшей злокачественной меланомы нередко про-

исходит изменение её окраски. Это один из тревожных признаков, указывающих на неблагоприятное течение процесса. Изменение окраски может проявляться в виде потемнения или, наоборот, просветления тона пигментного образования. Кроме того, из первично-пигментированных меланом могут в дальнейшем возникать беспигментные рецидивы опухоли и метастазы, которые иногда в поздней стадии развития приобретают тёмный цвет. Одновременно некоторые беспигментные опухоли могут дать вторичные опухолевые образования (рецидив и метастазы) с содержанием пигмента. Для обоих случаев характерна особая злокачественность процесса.

Наиболее частыми первыми (но не самыми ранними) симптомами малигнизации предсуществующих невусов являются рост невуса по плоскости и над окружающей кожей, а также кровоточивость невуса. Самыми ранними и прогностически неблагоприятными признаками малигнизации принято считать рост невуса по плоскости, появление асимметрии его краёв, шелушение поверхности невуса, изменение его окраски и появление зуда, жжения в области невуса.

Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеют следующие клинические проявления меланомы.

Жалобы

- Зуд и кровоточивость невуса или появление на коже пятна, которое незначительно кровоточит.
- Появление (наличие) пигментной опухоли на лице заставляет пациентов, особенно женщин, обращаться к врачу достаточно рано вследствие косметического дефекта.
- Увеличение в размерах или изменение цвета пигментной опухоли.

Осмотр

- Варьирование цвета повреждения, участки красного, белого и синего цвета на коричневом или чёрном фоне, усиление пигментации, по периферии пигментного пятна возникает кольцо из угольно-чёрных сливающихся узелков неодинаковых размеров, образующих «чёрные чётки».
- Нарушение или полное отсутствие рисунка кожи в области невуса.
- Появление воспалительной ареолы вокруг невуса (появление красноты в виде венчика).
- Неровный край с углами и зазубринами, размытые границы контура невуса.

- Неравномерное выступание новообразования над поверхностью.
- Шелушение, эрозия, мацерация, кровотечение, изъязвление, образование перетяжки у основания (ножки), развитие содружественных узелков (сателлитов) — признаки, возникающие и нарастающие по мере прогрессирования опухоли.
- Для исключения сателлитных образований, транзиторных метастазов, метастазов в регионарные лимфатические узлы и системных метастазов необходим общий осмотр пациента^D.
- Для исключения диссеминации процесса рекомендуют провести рентгенографию органов грудной клетки, сканирование костей скелета, общий анализ крови, определить активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови^D.
- УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов рекомендуют только у пациентов с толщиной опухоли более 1 мм или при подозрительных клинических находках. Последующие радиологические тесты проводят по клиническим показаниям^D. Позитронно-эмиссионная томография исследование не имеет преимуществ на этапе первичного стадирования процесса у больных с клинически локальными стадиями меланомы.
- Распределение больных по группам риска проводят в соответствии с новой классификацией AJCC (2002) и основано на толщине (по Breslow) первичной опухоли, наличии изъязвления, регионарных или системных метастазов.

ПРОГНОЗ

Поскольку некоторые менее агрессивные меланомы могут рецидивировать через 5 лет и более после проведённого лечения, то вывод об эффективности терапии можно сделать только на основании клинических наблюдений за больными на протяжении 8–10 лет и более. Клинически важны следующие прогностические факторы.

Возраст. Средний возраст пациентов с I стадией 45 лет.

Пол. В целом лучший прогноз у женщин. У них преобладают опухоли конечностей, которые характеризуются относительно доброкачественным течением. Вместе с тем у женщин меланомы часто изъязвляются.

Анатомическая область. У пациентов с меланомой, локализуемой на верхней конечности (кроме случая заднелатеральной верхней области плеча), 5- и 10-летняя выживаемость выше, чем у пациентов с опухолями другой локализации. Самыми неблагоприятными

ятными в плане метастазирования и рецидивов считают такие локализации меланом кожи, как верхняя часть спины (кожа над лопаточными областями и областью позвоночника), заднелатеральная верхняя область плеча, область шеи сбоку и сзади, а также меланомы кожи пальцев кисти и стопы.

Глубина инвазии и толщина опухоли. Эти показатели коррелируют с риском местного рецидива заболевания, возникновением сателлитных опухолей и метастазированием. При поверхностных меланоммах (менее 1,5 мм инвазии) 5- и 10-летняя выживаемость достигает 95%. При вовлечении в процесс лимфатических узлов 5-летняя выживаемость уменьшается и составляет порядка 30–40%.

Изыязвление. Изязвление уменьшает 5-летнюю выживаемость у пациентов с I стадией с 78 до 50%, со II стадией с 55 до 15%.

Пигментация. Беспигментные меланомы имеют худший прогноз по сравнению с пигментированными опухолями. Выживаемость составляет 54 и 73% соответственно.

Направление прорастания. Неблагоприятным считают вертикальный рост опухоли.

Лимфоцитарная инфильтрация является косвенным отражением размеров опухоли (глубины прорастания). Чем больше клеточная реакция по периферии опухоли, тем на меньшую толщину и глубину прорастает опухоль.

На прогноз опухоли в той или иной мере влияют практически все её качественные и количественные признаки. Вместе с тем толщина опухоли, глубина инвазии и локализация поражения имеют определяющее прогностическое значение.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Клиническая классификация. С клинических позиций выделяют 4 основных типа меланом.

1. Поверхностно-распространяющаяся меланомы — самая многочисленная, возникает в 70–75% случаев. Обычно развивается из невусов, анамнестически характеризуется длительным нарастанием изменений на протяжении нескольких лет с последующей быстрой трансформацией за 1–2 мес. Чаще поражает людей среднего возраста и располагается у мужчин на спине, у женщин на голени. Опухоль имеет небольшие размеры, неправильную форму с неровными краями. Окраска её варьирует, но чаще встречаются коричневые и тёмно-коричневые меланомы с незначительными синеватыми (пегими) вкраплениями. Возможен как вертикальный, так и горизонтальный рост опухоли. Этот вид меланомы имеет тенден-

цию к изъязвлению и кровотечению. Прогноз, как правило, благоприятный.

2. Узловая (нодулярная) меланома составляет 15–30% поражений. Более агрессивная опухоль, чем предыдущая, и имеет более короткий период нарастания симптомов. Развивается на объективно неповреждённой коже без видимых причин. Опухоль без определённой локализации, встречается в пожилом возрасте. Она проявляется как тёмно-синий узелок или папула, но может быть куполообразной или полиповидной. Эти меланомы растут быстро (рост вертикальный), поражая подлежащие слои. Пациент воспринимает её как геморрагический волдырь. Около 5% узловых меланом не имеют пигмента. Прогноз крайне неблагоприятный.

3. Лентиго-меланома (меланотические веснушки, злокачественное лентиго) составляет около 4–10% случаев и развивается на 7-м десятилетии жизни. Появляются узелки в виде пятен тёмно-синего, тёмно-коричневого или светло-коричневого цвета, диаметром 1,5–3 мм. Они поражают лицо, шею и другие открытые участки тела (могут локализоваться на тыле кистей и стоп). Эти меланомы могут развиваться из доброкачественных меланотических веснушек Хатчинсона. Опухоль растёт радиально в верхних слоях дермы очень медленно (20 лет и более до начала инвазии в глубжележащие слои кожи). Она может проявляться 1–2 узелками в составе больших поверхностно-распространяющихся меланом. Прогноз благоприятный.

4. Периферическое лентиго (акролентиго-меланома) чаще встречается у лиц негроидной расы и у европеоидов из южных стран и составляет 7–10% всех меланом. Опухоль локализуется на ладонях, подошвах, в ногтевом ложе и на слизистых оболочках (слизистая меланома). Опухоль с неровными краями, чёрного цвета, но может быть беспигментной. Растёт медленно в радиальном направлении в верхних слоях кожи. Возможен вертикальный рост, при этом небольшому возвышению на поверхности кожи соответствует глубокая инвазия дермы и подкожно-жирового слоя, что необходимо учитывать при иссечении опухоли. Прогноз зависит от степени инфильтрирующего роста опухоли. Меланомы полости рта, помещённые в эту гистологическую группу, отличаются высокой агрессивностью и тенденцией к быстрому метастазированию. Прогностически они гораздо хуже меланом кожи кисти и стопы.

Классификация TNM

Международная классификация меланомы по системе TNM характеризует следующие критерии: размер опухоли и степень инва-

зии (Т), поражение регионарных лимфатических узлов (N), наличие метастазов в органы (M).

Международная TNM-классификация меланомы кожи (6-е издание, 2002 г.)

Критерий Т	Толщина	Изъязвление
T1	< 1,0 мм	а) без изъязвления б) с изъязвлением
T2	1,01–2,0 мм	а) без изъязвления б) с изъязвлением
T3	2,01–4,0 мм	а) без изъязвления б) с изъязвлением
T4	> 4,0 мм	а) без изъязвления б) с изъязвлением
Критерий N	Число метастазов	Характер поражения
N1	1 лимфатический узел	а) микрометастазы б) макрометастазы
N2	2–3 лимфатических узла	а) микрометастазы б) макрометастазы с) транзиторные метастазы/сателлиты без поражения лимфатических узлов
N3	4 или более или транзиторные метастазы / сателлиты с поражением лимфатических узлов	
Критерий M	Локализация метастазов	Уровень ЛДГ в сыворотке крови
M 1a	Кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы нерегионарного коллектора	В пределах нормы
M 1b	Лёгкие	В пределах нормы
M 1c	Другие висцеральные метастазы Любые отдалённые метастазы	В пределах нормы Повышен

Определение толщины опухоли по Breslow — дополнительный метод классификации опухоли. Он заключается в измерении глубины инвазии в миллиметрах.

- Низкий риск метастазирования (Clark I, II, III) — глубина инвазии менее 0,76 мм.
- Средний риск метастазирования:
 - ✧ инвазия менее 0,76 мм, Clark IV;
 - ✧ инвазия от 0,76 до 1,5 мм;
 - ✧ инвазия более 1,5 мм, Clark III.
- Высокий риск метастазирования — Clark IV–V, глубина инвазии более 1,5 мм.

В последнее время за рубежом стали выделять так называемую раннюю меланому, или меланому малого риска, которая объединяет меланому *in situ* и инвазивную меланому толщиной (глубиной прорастания) до 1 мм. Такое внимание, уделённое ранней меланоме, обусловлено благоприятными результатами её лечения. У больных с меланомой *in situ* 5-летняя выживаемость составляет более 99%; возможно и полное выздоровление. У больных с глубиной инвазии до 1 мм выживаемость достигает более 90%. У пациентов с меланомами среднего (1,0–4,0 мм) и высокого (более 4,0 мм) риска даже при своевременном комплексном лечении возможность рецидива и смертность остаются высокими.

Клинически наиболее ценна классификация меланом по стадиям. В нашей стране принята 4-стадийная классификация.

- I стадия — T1–2N0M0.
- II стадия — T3N0M0.
- III стадия — T4N0M0 или T1–3N1–2M0.
- IV стадия — T1–4N0–2M1.

За рубежом существует несколько классификаций меланомы. Наиболее употребима 5-стадийная классификация.

- 0 стадия — атипичные клетки располагаются в поверхностных слоях кожи, не проникая глубже (Clark I).
- I стадия — опухоль находится в эпидермисе и/или дерме, но не распространяется по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы. Опухоль толщиной до 1,5 мм (Clark II–III).
- II стадия — опухоль толщиной от 1,5 до 4 мм, распространяется на всю дерму, но не проникает в подкожно-жировой слой и в регионарные лимфатические узлы (Clark IV).
- III стадия требует наличия хотя бы одного из нижеперечисленных признаков:
 - ✧ опухоль толщиной более 4 мм;
 - ✧ опухоль проникает в подкожно-жировой слой, выходит за пределы дермы (Clark V);

- ✧ наличие мультицентричного роста (сателлитных опухолей) в пределах 24 мм от первичной опухоли;
 - ✧ опухоль распространяется в регионарные лимфатические узлы или имеются сателлиты между первичной опухолью и регионарными лимфатическими узлами.
 - IV стадия — опухоль распространяется во внутренние органы или в отдалённые лимфатические узлы.
- В зарубежной клинической практике в настоящее время применяют 3- или 4-стадийную классификацию (в некоторых случаях I и II стадии объединяют в одну). Она отражает клиническую картину и проста в употреблении.
- Стадия I — локальная:
 - ✧ единичное первичное новообразование;
 - ✧ первичное новообразование и сателлитные опухоли в радиусе 5 см от него;
 - ✧ локальный рецидив опухоли в радиусе 5 см от места иссечения первичного очага;
 - ✧ метастазы локализируются на расстоянии более 5 см от первичного очага, но в области местного (первичного) лимфооттока.
 - Стадия II — поражение регионарных лимфатических узлов.
 - Стадия III — генерализованное поражение.

ДИАГНОСТИКА

Каждое пигментное новообразование у людей старше 20–30 лет должно обследоваться с подозрением на меланому. Разработан ряд методик исследования, основанных на различных подходах к решению данной проблемы. Это индикация опухоли радиоактивным фосфором; термодифференциальный тест; электрометрический способ; определение моноклональных антител (S-300), меченных радиоактивной меткой (лимфосцинтиграфия); цитологические, гистохимические и другие исследования. К сожалению, многие из этих методов слишком дорогостоящи, а некоторые просто недоступны у нас в стране из-за отсутствия подготовленных специалистов. Отдельно следует выделить эксцизионную биопсию, которая может служить реальным объективным методом верификации диагноза в нашей стране.

Индикация опухоли радиоактивным фосфором

Интенсивное избирательное накопление радиоактивного фосфора в ткани растущей злокачественной опухоли связано с тем, что фосфор является составной частью нуклеиновых кислот. Его обмен в

опухолевой ткани повышен, в силу этого данный тест применяют в клинической практике, причём использование его не только может иметь диагностическое значение, но и позволяет оценивать эффективность проведённого лечения и тем самым в определённой степени предвидеть прогноз заболевания, а также выявить субклиническое распространение опухолевых элементов. Однако наряду с положительной оценкой данного теста имеется ряд сообщений об относительности его показателей.

Термодифференциальный тест

Биологический тест, основанный на разнице температур между участком, поражённым опухолью, и симметричным участком здоровой кожи. Исследования проводят с помощью электротермометра путём измерения температуры каждого поражённого участка в 10 точках. В случае, когда средняя разница температур более 1 °С, полученные данные расценивают как положительные. Сочетание данного исследования с индикацией фосфором при совпадении показателей обоих методов повышает возможность установления правильного диагноза.

Цитологическое исследование

Метод мазков-отпечатков нашёл широкое применение в диагностике меланомы кожи, особенно у нас в стране. Врачу, ставящему диагноз меланомы кожи, в основном необходимо базироваться на цитологическом заключении отпечатков или пункционной биопсии аспирата опухоли. Данный метод прост, высокоэффективен в определении характера поражения первичной опухоли и лимфатических узлов регионарных зон. Достоверность его составляет 94–96%. В настоящее время для диагностики микрометастатического поражения «сигнальных» лимфатических узлов широко используют метод интраоперационного цитологического исследования.

Биопсия

Биопсия заслуживает особого внимания. Некоторые исследователи ранее считали, что биопсия при меланоме как метод диагностики и дифференциальной диагностики не имеет права на существование из-за высокой опасности провокации метастазирования, в том числе имплантационного. В настоящее время благодаря исследованиям, проведённым в Австралии и США, взгляд на эту проблему пересмотрен.

К сожалению, некоторые клиницисты и в настоящее время придерживаются старых взглядов, что существенно отражается на ка-

честве лечения больных. Общеклиническая практика показывает, что нередко выполняют обезображивающую внешность, неоправданно расширенную операцию по поводу изъязвившегося пигментного невуса, ошибочно диагностированного как меланома. И наоборот, своевременно не верифицированный диагноз меланомы приводит к ранней смерти больного. Причиной таких ошибок служит, с одной стороны, незнание современных принципов диагностики, а с другой — некомпетентность в области пластической и реконструктивной хирургии.

Критика биопсии, проводимой до хирургического лечения меланомы, не оправдана. Доказано, что биопсия с последующим лечением меланомы не влияет на 5- и 10-летнюю выживаемость пациентов.

Согласно исследованиям Национальных институтов здоровья (США), ни один из методов хирургического лечения, в том числе электрокоагуляция и криодеструкция, при пигментированных образованиях кожи и слизистых оболочек не должен проводиться без документальной верификации диагноза онкологом.

Таким образом, любое новообразование, манифестирующее как меланома, должно быть подвергнуто морфологическому исследованию с последующим лечением.

Эксцизионная биопсия

Эксцизионную биопсию рекомендуют при образованиях диаметром менее 1,5 см с локализацией в анатомических областях, где резекция блока тканей не повлечёт за собой косметический дефект. Операцию можно производить как под местной инфильтрационной анестезией, так и под общим обезболиванием в зависимости от состояния здоровья и желаний пациента.

Делают кожный разрез эллипсовидной формы, длинная ось которого должна проходить по направлению проекции сосудов лимфатического дренажа данной анатомической области, когда опухоль локализуется на туловище или конечностях. На голове и шее длинную ось разреза кожи из эстетических соображений следует располагать в естественных складках и снижать до минимума натяжение кожи для оптимального формирования рубца.

Разрез должен проходить в подкожно-жировом слое, но ни в коем случае не проникать под собственную фасцию. Опухоль иссекают, отступая от её края на 2 мм, поскольку рекомендованный ранее отступ в 0,5–1 см недостаточен при злокачественном образовании и чрезмерен при доброкачественном. Если диагноз злокачественной меланомы подтверждается, то следующим шагом будет проведение

повторного иссечения места биопсии с отступами от края, обусловленными толщиной опухоли.

Доказано, что если в течение 1 нед после эксцизионной биопсии проводить радикальное хирургическое лечение, то это не влияет на выживаемость больных, т.е. проведение биопсии не сказывается отрицательно на прогнозе заболевания и не является стимулом для диссеминации опухоли. По более поздним данным, этот срок может быть увеличен до 21 дня (3 нед). Вместе с тем с общехирургической позиции, рану не следует держать открытой более 1 нед в связи с вероятным развитием в ней воспаления.

Инцизионная биопсия

Инцизионная биопсия может быть рекомендована при пигментных опухолях больших размеров или таких, которые располагаются в зонах, где полное их иссечение создаст трудности с закрытием дефекта и может сопровождаться обезображиванием больного. Взятие кусочка ткани производят с обязательным захватом края новообразования таким образом, чтобы в объект исследования была включена граница здоровой и опухолевой ткани. Если диагноз меланомы или какого-либо другого злокачественного образования отвергается, то больному проводят щадящее комплексное лечение. Оно может включать в себя консервативные методы, лазеро-, крио-, электродеструкцию, а также иссечение и известные способы кожной пластики (встречные треугольные, выдвижные, ротационные, в том числе двухлепестковые, лоскуты, расщеплённые и полнослойные кожные трансплантаты, применение баллонных экспандеров). В случае, если диагноз злокачественной меланомы подтверждается, производят радикальную операцию с пластическим замещением дефекта.

Данный вид биопсии даёт возможность хирургу спланировать лечение больного, исходя из гистологического диагноза. Отрицательная сторона этого метода — вероятность невключения в изучаемый кусочек ткани наиболее глубокой части опухоли. Окончательное решение о выборе способа лечения необходимо принимать лишь после исследования операционного материала.

Биопсия подногтевого новообразования

Биопсия подногтевого новообразования подразумевает проведение инцизионной биопсии в сочетании с удалением всей ногтевой пластинки или с формированием в ней «окна». Пункционную биопсию матрикса ногтя считают неадекватной. Поскольку толщина опухоли данной анатомической области не имеет определяющей

диагностической ценности, биопсию новообразования на всю глубину не рекомендуют.

Обязательной является психологическая подготовка больных к исследованию и лечению, которая иногда требует участия психолога. В США практикуется проведение всего обследования больного (в том числе цито- и гистологического) одним лечащим онкологом. На этапе замещения дефекта (при установленном диагнозе) рекомендуют прибегать к помощи пластического хирурга.

Принципы проведения биопсии

Выделяют следующие принципы проведения биопсии.

- При использовании местной анестезии инъекционная игла никогда не должна вводиться в пигментное новообразование или под него.
- Иссечение следует производить в форме эллипса, расположенного по длинной оси возможного последующего широкого иссечения ткани (при верификации диагноза меланомы) и в то же время по направлению проекции лимфатического дренажа (регионарных лимфатических узлов). Круговое иссечение может спровоцировать неверный результат измерения толщины опухоли по Breslow или даже сделать невозможным морфологическое исследование. В этой связи подобное иссечение не должно иметь место при взятии биоптата.
- Образование удаляют, отступая от края на 2 мм, как это требуется при иссечении доброкачественной опухоли.

Гистологическое исследование по принципу *cito* замороженных срезов, несомненно, даёт преимущество немедленного ответа, но вероятность ошибок здесь достаточно высока (до 20%).

Необходимость в пункционной биопсии регионарных лимфатических узлов с цитологическим исследованием аспирата возникает при установлении стадии уже выявленной меланомы кожи. Её производят только у пациентов с пальпируемыми регионарными лимфатическими узлами.

В США существует стандартизованный подход в диагностике меланомы, который предполагает следующие диагностические процедуры.

- Сбор анамнеза.
- Осмотр пациента.
- Клинические лабораторные методы обследования, включая исследование биохимического профиля печени.
- Рентгенологическое исследование груди.
- КТ при II–III стадии заболевания, а также радиоизотопное исследование костей, головного мозга и печени.

Заключение о результатах исследования должно включать сведения по следующим позициям:

- Краткий анамнез больного.
- Диагноз.
- Глубина инвазии/толщина опухоли (в мм).
- Края (насколько опухоль распространяется шире поражения кожных покровов).
- Тип меланомы.
- Стадия по Clark (I–V).
- Изъязвление (присутствует/отсутствует).
- Регрессия (присутствует/отсутствует).
- Предшествующее повреждение, в том числе предрак (присутствует/отсутствует).
- Сателлиты (присутствуют/отсутствуют).
- Ангиолимфатическая инвазия (присутствует/отсутствует).
- Митотическая активность.
- Иммунный ответ (лимфоцитарная инфильтрация).
- Направление прорастания (радиальный или вертикальный рост).

ЛЕЧЕНИЕ

Метод лечения меланомы кожи в значительной мере зависит от особенностей её роста и стадии заболевания. В настоящее время используют следующие виды лечения: хирургическое, химиотерапию, лучевую терапию, биологическую терапию (иммунотерапию).

Согласно данным Национального института рака (США), в зависимости от стадии меланомы лечение может быть следующее.

- 0 стадия меланомы.
 - ✧ Иссечение опухоли с захватом 0,5–1 см здоровой ткани в амбулаторных условиях.
- I стадия меланомы.
 - ✧ Органосохраняющее повторное иссечение опухоли после биопсии в амбулаторных условиях.
 - ✧ Широкое удаление опухоли в условиях стационара (отступая от края на 1–2 см: pT_1 – 1 см, pT_2 – 2 см). При формировании обширного дефекта кожи применяют лоскуты и трансплантаты. Иногда иссекают прилежащие к опухоли лимфатические узлы.
- II стадия меланомы.

- ❖ Широкое иссечение опухоли (pT_{3-4} — 3 см) в сочетании с исследованием регионарных лимфатических узлов на наличие метастазов.
- ❖ Широкое удаление меланомы и регионарных лимфатических узлов как в один, так и в два этапа.
- ❖ Сочетание широкого удаления опухоли с общей поддерживающей терапией (химио- или иммунотерапия).
- ❖ Сочетание широкого удаления опухоли с местной химиотерапией (изолированная артериальная перфузия). Применяют при поражениях конечностей.
- III стадия меланомы.
 - ❖ Широкое хирургическое удаление опухоли (отступя от края на 3 см) в сочетании с иммунотерапией или без неё, пластическое закрытие образовавшегося дефекта, регионарная лимфаденэктомия.
 - ❖ Сочетание широкого удаления опухоли с общей адъювантной терапией, регионарная лимфаденэктомия.
 - ❖ Сочетание широкого удаления опухоли с местной химиотерапией, регионарная лимфаденэктомия.
- IV стадия меланомы.
 - ❖ Симптоматическая лимфаденэктомия, препятствующая метастазированию.
 - ❖ Паллиативная лучевая терапия.
 - ❖ Общая химиотерапия и/или биологическая терапия.
- Рецидивы меланомы.
 - ❖ Нет стандартного лечения. Оно зависит от многих факторов: предыдущего лечения, локализации и др. Обычно это химиотерапия или иммунотерапия.

Хирургическое лечение показано при росте опухоли в виде плоского пятна или её возвышении над уровнем кожи без инфильтрации подлежащих тканей в I, II и III стадиях заболевания.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

На протяжении многих лет вопрос о хирургическом лечении меланомы оставался открытым. Окончательного решения нет и в наши дни. Некоторые ранние публикации содержали рекомендации по лечению меланомы, основанные на догадках и предположениях. При этом они были не подкреплены опытом лечения больных. Практиковавшиеся ранние способы широкого иссечения опухоли хотя и излечивали часть больных, но порой делали невозможной их дальнейшую трудовую деятельность, а также значительно снижали их социальную адаптацию. Такие люди, здоровые физически, по-

лучали большую психологическую травму от выраженного эстетического дефекта как следствие калечащей операции.

Задача современной терапии — не только полное излечение больного, но и улучшение качества его жизни.

После верификации диагноза меланомы можно планировать её хирургическое лечение. Как отмечалось ранее, если оперативное лечение опухоли проводят в течение 1 нед после взятия биопсии, то это никаким образом не отражается на выживаемости больных. В том случае, когда широкое иссечение опухолей производят позднее этого срока, прогноз заболевания может ухудшаться. Следует также иметь в виду, что предлагаемый трёхнедельный срок между этапами биопсии и широким иссечением опухоли повышает риск неспецифических местных послеоперационных осложнений со стороны раны.

Лечение первичной меланомы

К стандартам лечения можно отнести лишь те методы, преимущества которых доказаны. В силу ряда биологических особенностей, присущих меланоме кожи, разработка единых стандартов лечения этой опухоли сталкивается с объективными трудностями. Протоколы химиотерапии и иммунотерапии, рандомизированные на основе действующей классификации, нередко дают противоречивые результаты, причиной которых является неадекватная стратификация исходного материала. Существующая международная классификация не отражает такие важные прогностические факторы, как толщина и изъязвление опухоли, наличие микрометастазов в клинически не изменённых лимфатических узлах, число поражённых узлов, локализацию отдалённых метастазов и уровень ЛДГ в сыворотке крови [3]. К примеру, 5-летняя выживаемость больных меланомой III стадии колеблется от 69% при отсутствии изъязвления до 13% при изъязвленной меланоме [3]. Вместе с тем многие вопросы, дебатировавшиеся в предыдущие годы, в частности об объёме хирургического иссечения первичной опухоли, нашли окончательное решение на основе крупных многоцентровых рандомизированных исследований и в настоящее время могут рассматриваться в качестве стандартов лечения.

Стадия 0 — pTisN0M0 — меланома *in situ* (атипическая меланоцитарная гиперплазия, неинвазивная меланома — I уровень по Clark). Принципиально допустима минимальная эксцизия при условии, что края резекции при гистологическом исследовании препарата свободны от опухоли. На практике стандартом является иссечение до 1 см от видимого края опухоли.

Стадия I – pT1N0M0 или pT2N0M0

Стандарт лечения меланомы pT1 (опухоль толщиной менее 0,75 мм – II уровень по Clark) – иссечение опухоли на расстоянии 1 см от края опухоли [17]. При pT2 (опухоль толщиной 0,75–1,5 мм – III уровень по Clark) необходимо иссекать опухоль на расстоянии 2 см от видимого края. Два рандомизированных исследования показали, что меланомы промежуточной толщины (0,75–4,0 мм) нуждаются в иссечении не более 2 см [11, 20]. Установлено, что иссечение таких опухолей на расстоянии 2 см от видимого края по сравнению с более широкой эксцизией (4–5 см) не влияет на частоту местных рецидивов, отдалённых метастазов и выживаемость при медиане наблюдения 6 лет. Сокращение объёма иссечения прилежащих тканей с 4 до 2 см сопровождается значительным снижением частоты использования свободной кожной пластики для закрытия образующихся дефектов (с 46 до 11%; $p < 0,001$) и сокращением сроков пребывания в стационаре [20].

Эффективность лимфаденэктомии при меланоме I и II стадии была изучена в протоколе меланомной группы ВОЗ. В протокол были включены 553 пациента с меланомами дистальных 2/3 конечностей I и II стадии. 286 (52%) пациентов были подвергнуты широкому иссечению первичной опухоли и послеоперационному наблюдению за состоянием лимфатических узлов. У 267 (48%) больных было выполнено широкое иссечение опухоли с одномоментной лимфаденэктомией. Статистически значимых различий в выживаемости при наблюдении за больными в сроки до 14 лет не получено [23, 25].

Стадия II – pT3N0M0 (опухоль толщиной 1,5–4 мм, IV уровень по Clark). Стандарт – иссечение на расстоянии 2 см от края опухоли, что доказано результатами указанных нами для pT2 двух рандомизированных протоколов [11, 20].

Хотя профилактическую лимфаденэктомию часто производят при pT3, в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях не удалось показать улучшения выживаемости для пациентов, перенёсших такие операции при меланоммах конечностей [5, 21, 23–25].

Для оценки эффективности адъювантной химиотерапии при меланоме кожи II и III стадии меланомной группой ВОЗ было проведено рандомизированное проспективное исследование (протокол № 6). 192 больных в послеоперационном периоде получали DTIC в дозе 200 мг/м² в 1–5-й день каждые 4 нед в течение 24 нед. Безрецидивная и общая выживаемость этих больных не отличалась от таковых в контрольной группе, получавшей плацебо.

Большой интерес представляют данные клинических протоколов по низкодозной адьювантной иммунотерапии при меланоме II стадии. Проведённое во Франции рандомизированное исследование включало 499 больных с толщиной опухоли более 1,5 мм и без метастазов в лимфатических узлах. 244 пациента получали интерферон-альфа-2а в дозе 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 18 мес [6]. Авторы отмечают достоверное удлинение безрецидивного периода в группе леченых больных и явную тенденцию к улучшению общей выживаемости. Так, смертность после 3 лет наблюдения в основной группе составила 13%, в контрольной — 21%. Аналогичный дизайн протокола был использован Австрийской онкологической группой [19]. В проспективное рандомизированное исследование были включены 311 больных меланомой II стадии, из них 154 получали интерферон-альфа-2а в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 12 мес. 157 пациентов составили контрольную группу. Средний срок наблюдения в этом исследовании был 41 мес. Авторы зафиксировали статистически значимое по сравнению с контролем увеличение безрецидивной выживаемости у больных, получавших интерферон.

Серьёзная попытка внести ясность в проблему профилактического лечения интерферонами была предпринята меланомной группой EORTC [8]. В 1996 г. ею было инициировано проспективное рандомизированное исследование (протокол № 18952). Изучалась эффективность и переносимость двух схем адьювантной иммунотерапии у 1418 больных меланомой кожи II–III стадии. Пока это самое крупное исследование по числу включенных больных. В группе А (565 больных) интерферон вводили первые 4 нед подкожно ежедневно по 10 млн МЕ и далее 3 раза в неделю до 1 года. В группе В (567 больных) применялась такая же индукционная схема, затем интерферон вводили по 5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 2 лет. Контрольную группу составили 286 больных. Суммарная доза интерферона в обеих схемах лечения составила 1760 млн МЕ. Лечение хорошо переносилось больными: токсичность III и IV степени наблюдалась только у 2% больных. Небольшой срок наблюдения не позволяет оценить общую выживаемость, однако наибольшая продолжительность безрецидивного периода зафиксирована в группе В у больных со II стадией.

Стадия III — pT4N0M0 или любое pTN1–2M0

Лечебный стандарт при меланоме pT4 (толщина опухоли более 4 мм, V уровень инвазии по Clark или наличие сателлитов) — широкое иссечение первичной опухоли на расстоянии 3 см и более от края. При необходимости выполняют пластическое замещение

образующегося дефекта кожи. Эффективность профилактической лимфаденэктомии при отсутствии метастазов в лимфатических узлах в рандомизированных исследованиях не доказана. Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день своеобразным стандартом оценки состояния лимфатического коллектора при отсутствии клинических признаков его поражения становится выполнение биопсии лимфатического узла первого эшелона (a sentinel node biopsy).

При наличии метастазов в лимфатических узлах (N1–2) стандартом лечения считают широкое иссечение первичной опухоли (3 см и более) в сочетании с регионарной лимфаденэктомией.

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, инициированное Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG), показало, что применение интерферона-альфа-2b в максимально переносимых дозах обеспечивает значительное удлинение безрецидивного периода и общей выживаемости по сравнению с отсутствием адьювантной терапии [11, 20]. Этот протокол включал 280 пациентов с высоким риском рецидива после хирургического лечения (III стадия). Медиана выживаемости у больных, получавших интерферон, была 3,8 года по сравнению с 2,7 года в контроле. В последующем исследовании (протокол № 1690) проводили сравнение высокодозного режима введения интерферона-альфа-2b (20 млн МЕ в неделю) с низкодозным режимом (9 млн МЕ в неделю) и группой, не получавшей адьювантную терапию. В протокол вошли 642 пациента, для которых медиана наблюдения составила 52 мес. Предварительные результаты свидетельствуют о значительном удлинении безрецидивного периода при использовании высоких доз интерферона по сравнению с контролем, но не в группе пациентов, получавших интерферон в низкой дозе. Ни высокодозный режим, ни введение препарата в низкой дозе не дали существенного выигрыша в общей выживаемости по сравнению с наблюдением Kirkwood J. и соавт. (2000). Отмечена чрезвычайно плохая переносимость и выраженная токсичность высокодозного режима введения: более чем у 2/3 больных имелись проявления токсичности III и IV степени. У половины больных пришлось уменьшить первоначально запланированную дозу. Наиболее частыми побочными явлениями были гриппоподобные симптомы, анорексия, симптомы нейро- и гематологической токсичности. В итоге только 60% больных были в состоянии продолжить лечение.

Анализ этих двух протоколов свидетельствует, что адьювантное использование интерферона в высоких дозах способствует улучше-

нию результатов хирургического лечения больных меланомой II–III степени за счёт удлинения безрецидивного интервала, но не влияет на выживаемость [12]. В то же время пока преждевременно рассматривать высокодозный режим в качестве стандартной адъювантной терапии для всех пациентов ввиду его высокой токсичности.

С целью изучения эффективности адъювантной высокодозной химиотерапии в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга при меланоме с множественным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов в США было проведено проспективное рандомизированное исследование [15]. В исследование были включены 39 пациентов с метастазами в 5 и более лимфатических узлах, 19 из которых сразу же после рандомизации в течение 4 дней получали высокодозную химиотерапию (циклофосфан 5625 мг/м², цисплатин 165 мг/м² и BCNU 600 мг/м²), через 3 дня после которой выполнялась реинфузия аутологичного костного мозга. Контрольная группа состояла из 20 пациентов, находившихся под наблюдением до возникновения рецидива заболевания. Медиана безрецидивного периода в группе, получавшей химиотерапию, составляла 35 нед, в то время как в контрольной — лишь 16 нед. Различий в общей выживаемости не получено.

Стадия IV — любое pT, любое N, M1

Несмотря на малую чувствительность диссеминированной меланомы к химиотерапии, стандарт лечения этой опухоли — системная химиотерапия. Объективные ответы на дакарбазин (DTIC) и производные нитрозомочевины кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) не превышают 20–25% [14]. У большинства больных длительность ремиссий составляет от 3 до 6 мес, хотя в отдельных случаях наблюдают и более продолжительные ремиссии.

Одним из перспективных препаратов для лечения диссеминированной меланомы кожи является Мюстофоран (фотемустин). Препарат относится к группе нитрозопроизводных и способен проникать через гематоэнцефалический барьер. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы была показана более высокая эффективность в сравнении с дакарбазином (оба препарата использовались в качестве первой линии лечения). В исследовании участвовали 229 больных диссеминированной меланомой кожи с метастазами различной локализации. Анализ результатов исследования позволил установить, что частота объективных ответов при использовании фотемустина выше, чем при лечении дакарбазином (15,2 и 6,8%, $p=0,040$).

Следует отметить, что полный регресс опухолевых очагов в обеих лечебных группах был зарегистрирован при проведении поддерживающих курсов химиотерапии (два случая полной регрессии на 134-й и 218-й день терапии фотемустинном и один — на 145-й день лечения дакарбазином).

Что касается эффективности цитостатиков в отношении опухолевых очагов различной локализации, то эффективность мюстофорана в сравнении с дакарбазином при метастазах в лимфатические узлы (15,9 и 0%) и висцеральных метастазах (12,1 и 6,3%) к концу индукционного курса оказалась выше.

В исследовании использовали метод независимого анализа и оценки результатов рентгенологических исследований.

У больных с метастазами в головной мозг терапия дакарбазином была не эффективна.

В период исследования среди пациентов, не имевших метастазов в головной мозг к моменту начала терапии, в последующем у 16 больных, получавших фотемустин, и у 21 пациента, получавших дакарбазин, выявлены метастазы в головной мозг. Медиана времени до развития метастазов в головной мозг была примерно в 2 раза длительнее в группе фотемустина — 22,7 мес, чем при терапии дакарбазином — 7,2 мес ($p=0,059$). Таким образом, хотя использование фотемустина не предотвращает развития метастазов в головной мозг, отмечена тенденция к увеличению времени до их появления.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы установлено, что использование фотемустина в химиотерапии первой линии у больных диссеминированной меланомой позволяет повысить частоту объективных ответов, показатели общей выживаемости и времени до развития метастазов в головной мозг по сравнению с использованием дакарбазина. В исследовании не установлено различий между лечебными группами по переносимости и качеству жизни. Таким образом, в настоящем исследовании подтверждена высокая эффективность фотемустина как средства химиотерапии первой линии при диссеминированной меланоме кожи¹.

¹ *Avril M.F., Aamdal S., Grob J.J. et al.* Сравнительная оценка эффективности фотемустина и дакарбазина у больных диссеминированной меланомой. Клиническое исследование III фазы // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1118–1125.

Наряду с монотерапией находят применение многокомпонентные схемы с включением химиотерапевтических препаратов с минимальной в отношении меланомы самостоятельной активностью, таких, как винкаалкалоиды, производные платины и таксаны [14]. II фаза рандомизированного исследования трёхкомпонентных схем химиотерапии по сравнению с монотерапией показала повышение частоты объективных ответов с 25 до 45% [14]. Рандомизированные протоколы, сравнивающие эти схемы с монотерапией дакарбазином, непостоянно демонстрируют преимущество многокомпонентных схем, хотя эти протоколы включают ограниченное число наблюдений и имеют недостаточную чувствительность для выявления небольших, но клинически значимых различий в ответах и выживаемости. Добавление тамоксифена к трёхкомпонентной комбинации цисплатин, CCNU и DTIC продемонстрировало высокую частоту ответов во II фазе исследований с 20% полными ремиссиями в нескольких протоколах [1]. Однако III фаза протокола, сравнивающая эти 3 химиопрепарата в сочетании с тамоксифеном и без него, не показала эффективности добавления тамоксифена [1].

Другой протокол, сравнивающий монотерапию дакарбазином с трёхкомпонентной химиотерапией плюс тамоксифен, не выявил каких-либо преимуществ комбинированного режима по сравнению с монотерапией [16].

Два рандомизированных исследования по биотерапии диссеминированной меланомы показали, что наиболее активными являются интерферон-альфа (IFN-A) и интерлейкин-2 (IL-2). Ответ на IFN-A находился в пределах 8–22%, и длительное его введение ежедневно или 3 раза в неделю оказалось более эффективным, чем один раз в неделю или по интермиттирующим схемам [14]. Частота ответов на IL-2 примерно такая же, как при использовании IFN-A, и колеблется в диапазоне 10–20%. Включение в протоколы лимфокин-активированных клеток-киллеров, аутологичных лимфоцитов, активированных *ex vivo* IL-2 и туморинфильтрирующих лимфоцитов, полученных из опухолевых культур в присутствии IL-2, также не повысило частоту положительных ответов или длительных ремиссий в такой степени, чтобы оправдать сложность и высокую стоимость этой терапии. II фаза исследования, сравнивающего комбинации IFN-A и IL-2, продемонстрировала высокую частоту ответов, но фаза III этого исследования, сравнивающая комбинацию IFN-A и IL-2 с одним IL-2, у 85 пациентов не доказала эффективность такой комбинации.

Сочетания химио- и биотерапии (химиоиммунотерапия) также были тестированы в сравнении только с химиотерапией в 4 неболь-

ших исследованиях фазы III. Комбинации DTIC с IFN-A против монотерапии препаратом DTIC в различных группах показали противоречивые результаты [1]. Начат аналогичный более крупный протокол, результаты которого ещё не опубликованы. Отмечено, что токсические эффекты возрастали в группах, получавших IFN-A [9].

В нескольких исследованиях фазы II испытывали комбинацию IL-2 с цисплатином с обнадеживающими результатами, но данные, свидетельствующие об улучшении выживаемости, пока отсутствуют [2, 7].

Полихимиотерапия в комбинации с Ронколейкином позволяет достичь объективного регресса опухоли в течение 20 месяцев и увеличить показатель медианы выживаемости до 79 мес¹⁻³.

Схема применения

Схема №1: Ронколейкин® 5 в/в введений по 1,5 мг через день в комплексе с дакарбазином, блеомицином, винкристином, цисплатином и реафероном.

Схема №2: Ронколейкин® 5 в/в введений по 1,5 мг через день в комплексе с цисплатином и реафероном.

Всего 4–6 циклов с интервалом между циклами 3–4 нед.

¹ Новик А.В., Орлова Р.В., Ермакова Н.А. и др. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи // Матер. Межрегиональной науч.-практ. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». — Барнаул, 2004. — Т. 2. — С. 93–96.

² Новик А.В., Орлова Р.В., Ермакова Н.А. и др. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ — Ч. 1. — Минск, 2004. — С. 413.

³ Моисеенко В.М., Орлова Р.В., Балдуева И.А. и др. Применение интерлейкина-2 в лечении онкологических больных. Пособие для врачей. — СПб, 2002. — 16 с.

Два проводящихся в настоящее время протокола III фазы ставят цель сравнить эффективность химиоиммунотерапии (IFN-A, IL-2 и химиотерапия) с химиотерапией. Предварительные результаты этого протокола не подтверждают каких-либо преимуществ химиоиммунотерапии.

Хирургическое лечение меланомы IV стадии может проводиться при наличии изолированных метастазов в лёгких, желудочно-кишечном тракте, костях и головном мозге. Выполняют паллиативные резекции, которые в отдельных случаях весьма эффективны и значительно удлиняют жизнь.

С циторедуктивной целью может выполняться паллиативная лимфаденэктомия.

Несмотря на то, что меланома — относительно радиорезистентная опухоль, паллиативная лучевая терапия может облегчать состояние больных. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что у больных с множественными метастазами в головной мозг, кости скелета и компрессией спинного мозга удаётся достичь значительного смягчения симптоматики и уменьшения размеров опухоли в результате облучения [18]. Не установлено, какой режим фракционирования является наиболее эффективным при облучении метастазов в кости и спинной мозг.

Местные рецидивы

В недалёком прошлом к местным рецидивам относили все повторно возникающие опухоли, локализующиеся в послеоперационном рубце или в кожном лоскуте, а также в коже или подкожной клетчатке на расстоянии до 5 см от рубца или лоскута. В настоящее время местными рецидивами принято считать повторные опухоли в зоне 2 см от послеоперационного рубца [4]. Стандарт лечения местных рецидивов — иссечение в пределах здоровых тканей (1–3 см в зависимости от анатомической локализации).

Альтернативный метод лечения местных рецидивов меланом конечностей — регионарная гипертермическая перфузия. Частота полных ремиссий при использовании фактора некроза опухоли мелфалана достигает 90% [10]. При отсутствии полного регресса остаточные изменения необходимо устранить.

Поскольку регионарные рецидивы более чем у половины больных сопровождаются транзитными метастазами, проведение регионарной химиотерапии приобретает особую актуальность. Влияние регионарной перфузии на выживаемость больных не доказано.

В настоящее время нет единого мнения о необходимой частоте наблюдения за больными и рекомендуемом объёме обследования. Не существует достаточных оснований для рекомендации регулярного проведения анализов крови, радиографического обследования с включением УЗИ и ПЭТ вне протоколов по изучению адъювантной терапии и наблюдения за больными.

Следующие рекомендации были признаны экспертами ESMO адекватными для большинства пациентов. Больные с наследственным или спорадическим синдромом диспластического невуса имеют высокий риск и должны наблюдаться в течение жизни. Солнечный ожог в детском возрасте, солярии или искусственные УФ-В-лучи без соответствующей защиты — дополнительные факторы риска. Наблюдение в течение 5 лет при локальных стадиях с толщиной опухоли менее 1,5 мм и в течение 10 лет при других формах считают достаточным, несмотря на редкие случаи и более поздних рецидивов. Анамнез, общий осмотр, включающий в себя оценку состояния регионарных лимфатических узлов, осмотр кожных покровов и пальпацию области удалённой первичной опухоли, рекомендуют проводить каждые 3 мес в течение первых 2 лет и далее каждые 6—12 мес. Пациентов необходимо информировать о необходимости избегать воздействия искусственного и естественного ультрафиолетового излучения без соответствующих средств защиты, а также о целесообразности регулярного осмотра кожи и периферических лимфатических узлов.

Хирургическое лечение отдельных видов меланом кожи

Основание для широкого иссечения меланомы — предупреждение местных метастазов опухоли. Вместе с тем нельзя допустить формирование грубых стягивающих рубцов в зоне операции, которые могут приводить к существенным функциональным нарушениям и эстетическим недостаткам, ухудшающим качество жизни пациентов. В этой связи в каждом конкретном случае важно жёстко соблюдать онкологические принципы удаления опухоли кожи и применять основные законы пластической хирургии по устранению или замещению дефектов покровных тканей.

При хирургическом лечении поверхностно-распространяющейся и узловой меланомы опухоль иссекают, отступая от её края 1–2 см. Образующиеся при этом раны, как правило, могут быть закрыты первично путём мобилизации их краёв. При этом блок иссекаемых тканей должен иметь эллипсоидную форму. Для предупреждения натяжения тканей, сохранения кровоснабжения и формирования оптимального рубца в состав мобилизованных тканей целесообразно включать кожу, подкожно-жировую клетчатку и поверхностную фасцию. В этой связи уместно обратить внимание на рациональность применения адекватного инструментария и шовного материала.

Пластические хирурги обычно зашивают кожу двумя рядами швов. Вначале накладывают узловые швы на дерму синтетическими дли-

тельно рассасывающимися материалами (викрил, полисорб, дексон, максон, PDS). Второй ряд швов, как правило внутрикожный, выполняют съёмными (нерассасывающимися) синтетическими мононитьями (полипропилен, нейлон) или указанными выше рассасывающимися материалами. В случае возникновения дефектов, больших по площади, глубоких или расположенных в функционально значимых зонах, рекомендуют использовать полнослойные или расщеплённые кожные трансплантаты, а также местные или перемещённые из других областей лоскуты тканей. Следует помнить, что по способности к приживлению, структуре, цвету и устойчивости к нагрузкам ткани, сохранившие свои источники кровоснабжения при пересадке, лоскуты, имеют несомненные преимущества перед кожными трансплантатами, питание которых восстанавливается из воспринимающего (реципиентного) ложа.

Несколько обособленно стоит лечение лентиги-меланомы. В настоящее время её считают предзлокачественным заболеванием, поэтому не производят широкое иссечение. В лечении возможно использование крио-, электро- и лазерную деструкцию. Вместе с тем при лечении злокачественного лентиги, локализующегося на коже лица, рекомендуют пластическое закрытие образовавшегося дефекта с помощью лоскутов или трансплантатов.

Особенности лечения периферического лентиги определяются локализацией меланомы: применяют более экономное иссечение, но возможны ампутации и экзартикуляции.

Пластическая хирургия при лечении меланом некоторых характерных локализаций

Участие пластического хирурга в лечении больных меланомой кожи определяется не только и не столько необходимостью наложения «косметического» шва и формирования эстетичного рубца, сколько важностью одномоментного закрытия полноценными тканями дефектов кожи при локализации в областях головы и шеи, на кисти и предплечье, в области стопы, там, где требования к функции и внешнему виду особенно высоки. Раны после удаления первичных меланом на туловище и проксимальных отделах конечностей в абсолютном большинстве наблюдений могут быть без труда закрыты первично даже при широком отступлении от краёв опухоли.

Первичная кожная пластика после обширного иссечения меланомы улучшает непосредственные результаты лечения и не ухудшает отдалённые результаты. При этом первичная кожная пластика особенно показана при иссечении меланом в области лица,

головы, слизистых оболочек и в зонах с малым объёмом подлежащей клетчатки и мышц, например на кисти и стопе.

Необходимо также иметь в виду, что пластическое замещение обширного дефекта может быть отсрочено на период постановки окончательного диагноза на срок не более 5–7 дней, т.е. до развития воспаления в ране.

Меланома пальцев и кисти

Незначительные по глубине (толщиной менее 0,76 мм) меланомы кончиков пальцев могут быть иссечены с замещением дефектов выдвижными лоскутами с боковой и ладонной поверхности пальцев. Поражения толщиной более 0,76 мм требуют выполнения экзартикуляции на уровне межфалангового сустава или даже ампутации всего пальца.

Меланомы ногтевого ложа представляют сложности для исследования из-за особенностей его строения. В данной локализации может встречаться как периферическое лентиго, так и более агрессивная меланома — злокачественное лентиго. Поскольку ногтевое ложе имеет очень незначительную толщину, диагностическая биопсия предполагаемого поражения должна включать удаление ногтя, иссечение ногтевого ложа и закрытие раны кожным трансплантатом. Если диагноз меланомы подтверждается, производят более широкое иссечение тканей. До тех пор, пока не будет установлен факт более широкого распространения опухоли, достаточно ограничиться ампутацией дистальной фаланги пальца. В случаях, когда есть подозрение на наличие воспаления и отёка в более проксимальных отделах, показано удаление всего пальца. В тех случаях, когда опухоль расположена в дистальных отделах I пальца, особенно на доминирующей руке, при вычленении дистальной фаланги следует помнить о необходимости обеспечения чувствительности культи при противопоставлении пальцев. Для этого в ходе ампутации целесообразно использовать ладонный кожно-жировой лоскут.

Меланомы, локализованные на тыле кисти, в области предплечья или плеча, могут быть подвергнуты иссечению, исходя из общих принципов удаления опухолей. Традиционно такие раны закрывают расщеплёнными кожными трансплантатами. Вместе с тем с онкологической точки зрения использование различных перемещённых местных лоскутов тканей представляется достаточно надёжным и безопасным методом для местного контроля за возможными рецидивами. Авторы обращали внимание на то, что отсутствуют характерные контурные дефекты у этих пациентов, создавалась возможность ранней мобилизации конечности, а так-

же были сокращены сроки пребывания в стационаре по сравнению с теми больными, у которых выполняли пластику кожными трансплантатами.

Меланома стопы

Уникальность анатомо-функциональных характеристик стопы выдвигает задачу закрытия дефектов после иссечения опухоли полноценными покровными тканями, которые должны служить опорой и переносить в обуви всю тяжесть человеческого тела. Сложность пластических и реконструктивных операций в области стопы также обусловлена возрастными нарушениями как артериальной, так и венозной системы дистальных отделов нижней конечности. В этой связи кожные трансплантаты, как расщеплённые, так и во всю толщу, оказываются неустойчивыми к нагрузкам не только в опорных точках, но и в местах, нагружаемых обувью. Возможности перемещения ротационных и выдвижных местных лоскутов тканей здесь также резко ограничены. Поэтому особый интерес представляет использование как свободных, так и несвободных лоскутов тканей с осевыми источниками кровоснабжения. В последние годы проведена оценка отдалённых результатов замещения дефектов в области подошвы как кожно-фасциальными, так и мышечными лоскутами, пересаженными из различных областей тела, с использованием микрохирургической техники. Наиболее часто предлагалась микрохирургическая пересадка следующих сложных лоскутов тканей: лучевого, латерального лоскута плеча или бедра с наложением анастомоза чувствительного нерва, широчайшей мышцы спины и зубчатой мышцы с наложением анастомоза двигательного нерва. Вместе с тем было показано, что устойчивость лоскутов и трансплантатов к опорным нагрузкам прежде всего определяется сохранностью собственных мягких тканей стопы, покрывающих костные выступы в области подошвы.

В связи с повышенным риском сосудистых осложнений при микрохирургической пересадке комплексов тканей в области стопы особое внимание пластические хирурги в последнее время обращают на варианты несвободной пересадки так называемых сурального и плантарного (среднеподошвенного) лоскутов.

Кожно-фасциальный суральный лоскут выделяют в центральной части задней поверхности голени на постоянной дистальной сосудисто-тканевой ножке, включающей икроножный нерв, собственную фасцию и продольные сосудистые анастомозы в четырёхсантиметровой зоне в окружении нерва.

Островковые лоскуты, сформированные в области внутреннего свода стопы на поверхностных или внутренних ветвях медиальных подошвенных сосудов, обладают всеми уникальными характеристиками кожи и подкожно-жировой клетчатки данной области, столь необходимыми для выполнения опорной функции. Они могут быть перемещены как на проксимальной, так и на дистальной сосудистой ножке с надёжным закрытием дефектов как переднего отдела стопы, так и в пяточной области.

Меланома головы

В тех случаях, когда лентиго-меланома расположена на коже лица, показано её иссечение или кожная пластика с использованием эстетически приемлемых лоскутов и трансплантатов.

Для замещения дефектов в области лица лучше всего подходят трансплантаты кожи, взятые во всю толщу из-за ушной раковины, с области верхнего века или из надключичной области шеи. При больших по площади, но неглубоких поражениях кожи лица стараются избегать широких краёв иссечения опухоли, а лимфатические узлы обычно не удаляют. Прогноз при данной локализации лентиго-меланомы, как правило, благоприятный.

Поверхностно-распространяющаяся и узловая формы меланомы в области головы имеют достаточно высокую вероятность местных рецидивов и регионарных метастазов. В этой связи показаны более широкие иссечения опухолей, расположенных в области волосистой части головы, носа и мочек ушных раковин. Например, при меланоме ушной раковины небольшого размера возможно проведение субтотальной аурикэктомии, включая иссечение завитка и подкожно-жировой клетчатки слухового канала. Тотальная аурикэктомия показана лишь при рецидивах и обширных поражениях.

При иссечении меланомы, локализующейся на веке, как правило, не требуется чёткого следования глубине инвазии. Необходимо лишь удаление опухоли в пределах здоровой кожи. При этом ряд авторов рекомендуют проведение регионарной лимфодиссекции. К счастью, первичная меланома в области век располагается очень редко.

Некоторые иссечения на лице требуют достаточно сложных реконструктивных операций. Реконструкция крыла носа, например, может быть выполнена с использованием сложного трансплантата из ушной раковины.

Комбинированное лечение меланомы

Предоперационное облучение применяют при быстром росте меланомы кожи, когда имеются выраженный экзофитный компо-

нент опухоли, изъязвление, сопутствующее воспаление, или при наличии сателлитов. Обычно при этом имеются метастазы в лимфатические узлы, а стадию заболевания расценивают как III, хотя считают, что большинство меланом радиорезистентны. Лучевая терапия не может быть рекомендована как самостоятельный метод лечения первичной опухоли или регионарных метастазов, а также как адъювантная терапия.

При генерализованных формах меланомы прибегают к химиотерапевтическому лечению. Его проведение возможно также в комплексе с хирургическим. При опухолях конечностей рекомендуют изолированную внутриартериальную перфузию химиопрепаратов.

Современные достижения иммунотерапии меланомы.

- Использование интерлейкина-2. Лечение предусматривает удаление и разъединение большого количества лимфоцитов с помощью лейкофереза. Затем эти клетки выращивают в лаборатории с их фактором роста — интерлейкином-2. Впоследствии популяцию полученных клеток, которые называют лимфокинактированными клетками-киллерами, переливают пациенту. Недостаток данного метода — его высокая токсичность.
- Моноклональные антитела к антигенам меланомы. Данный метод находится в стадии разработки. Отрицательная его сторона — частое возникновение аллергических реакций.
- Вакцины для индукции активных специфических антител также находятся в стадии опытного исследования. Для этого использовали вакцины, полученные из опухолевой ткани меланомы.

Достаточно широкое применение нашли препараты интерферона. Вместе с тем известно, что они практически не влияют на частоту рецидивов опухоли.

В многоцентровом российском исследовании установлено, что использование фотемустина с цисплатином в комбинации с тамоксифеном в качестве химиотерапии первой линии у больных диссеминированной меланомой кожи позволяет получить объективные ответы в 18,5% и клинически значимый лечебный эффект в 55,5% наблюдений. Включение в комбинированные режимы химиотерапии первой линии фотемустина позволяет увеличить период времени до развития метастазов в головной мозг у больных диссеминированной меланомой. У 93% больных в течение 2-х лет метастазы в головной мозг не выявлены. Частота побочных эффектов при назначении фотемустина и цисплатина в комбинации с тамоксифеном не высока, что позволяет проводить терапию в амбулаторных условиях¹.

В многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, посвященное сравнительной оценке эффективности химиотерапии первой линии мустофораном и дакарбазином, было включено 229 больных диссеминированной меланомой кожи с метастазами различной локализации, в том числе, как с метастазами, так и без метастазов в головной мозг. Анализ результатов исследования позволил установить, что частота объективных ответов при использовании фотемустина выше, чем при лечении дакарбазином (15,2 и 6,8%, $p=0,040$). Следует отметить, что полный регресс опухолевых очагов в обеих лечебных группах был зарегистрирован при проведении поддерживающих курсов химиотерапии (две полные регрессии на 134 и 218-й день терапии фотемустином и одна полная регрессия на 145-й день лечения дакарбазином).

Что касается эффективности цитостатиков в отношении опухолевых очагов различной локализации, то эффективность мустофорана в сравнении с дакарбазином при метастазах в лимфатические узлы (15,9 и 0%) и висцеральных метастазах (12,1 и 6,3%) к концу индукционного курса оказалась выше.

В исследовании использовали метод независимого анализа и оценки результатов рентгенологических исследований.

В настоящем исследовании у больных с метастазами в головной мозг терапия дакарбазином была не эффективна.

Среди пациентов, не имевших метастазов в головной мозг к моменту начала терапии, в последующем у 16 больных, получавших химиотерапию фотемустином, и у 21 пациента в группе дакарбазина выявлены метастазы в головной мозг. Медиана времени до развития метастазов в головной мозг была примерно в три раза длительнее в группе фотемустина – 22,7 мес, чем при терапии дакарбазином – 7,2 мес ($p=0,059$). Таким образом, хотя использование фотемустина не предотвращало развития метастазов в головной мозг, отмечена тенденция к увеличению времени до их появления.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы установлено, что использование фотемустина в химиотерапии первой линии у больных диссеминированной меланомой позволяет повысить частоту объективных ответов, показатели общей выживаемости и времени до развития метастазов в головной мозг по сравнению с использованием дакарбазина. В исследовании не установлено различий между лечебными группами по переносимости и качеству жизни. Таким образом, в

настоящем исследовании подтверждена высокая эффективность фотемустина, как средства химиотерапии первой линии при диссеминированной меланоме кожи².

¹ Открытая, несравнительная, многоцентровая оценка эффективности и безопасности мустофорана, цисплатина, тамоксифена при лечении диссеминированной меланомы: Результаты Программы IC4-10036-46-RU. / М.М. Константинова, М.Л. Гершанович, М.А. Акимов, Д.А. Носов, Н.В. Богданова // Современная онкология. — №3. — 2005.

² Сравнительная оценка эффективности фотемустина и дакарбазина у больных диссеминированной меланомой. Клиническое исследование III фазы / M.F. Avril, S. Aamdal, J.J. Grob et al. // J. Clin. Oncol. — 2004. — №22. — P. 1118–1125.

Литература

1. *Anderson C.M., Buzaid A.C., Legha S.S.* Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma. // *Oncol.* — 1995. — Vol. 9, N 11. — P. 1149–1158.

2. *Atkins M.B., O'Boyle K.R., Sosman J.A. et al.* Multiinstitutional phase II trial of intensive combination chemoimmunotherapy for metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1553–1560.

3. *Balch C.M.* The revised melanoma staging system: its use in the design and interpretation of melanoma clinical trials. Adjuvant therapy for melanoma // *Proc. ASCO.* — 2001. — P. 82–87.

4. *Balch C.M., Houghton A.N., Sober A.J., Soong S.J.* Cutaneous melanoma. — St Louis, Missouri : Quality Medical Publishing, 1998. — P. 156.

5. *Balch C.M., Soong S.J., Bartolucci A.A. et al.* Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger // *Ann. Surg.* — 1996. — Vol. 224. — P. 255–266.

6. *Crob J. et al.* Randomized trial of interferon alpha-2a in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases: French cooperative group on melanoma // *Lancet.* — 1999. — Vol. 23. — P. 328–353.

7. *Demchak P.A., Mier J.V., Robert N.J. et al.* Phase III Randomized Study of CDDP/DTIC/BCNU/TMX vs DTIC Alone in Patients with Advanced Melanoma // (Summary Last Modified 05/98), MSKCC-91140, clinical trial, closed 12/29/1997.

8. *Eggermont A.* EORTC melanoma group trial experience with more than 2000 patients, evaluating adjuvant treatment with low or intermediate doses of interferon alpha-2b // *ASCO.* — San Francisco : Education Book, 2001. — P. 95–101.

9. *Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J.M. et al.* Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alfa-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon and tamoxifen in patients with

metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* — 1991. — Vol. 9. — P. 1821–1830.

10. *Hafstrom L., Jonsson P.E.* Hyperthermic perfusion of recurrent malignant melanoma of the extremities // *Acta Chir. Scand.* — 1980. — Vol. 146. — P. 313.

11. *Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M. et al.* Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi-institutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 446–452.

12. *Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684 // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 7–17.

13. *Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E 1690/S9111/C9190 // *Ibid.* — 2000. — Vol. 18. — P. 244–2458.

14. *Legha S.S.* Current therapy for malignant melanoma // *Semin. Oncol.* — 1989. — Vol. 16, N 1. — P. 34–44.

15. *Meisenberg B.R., Ross M., Vredenburgh J.J. et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support as adjuvant therapy for high-risk, multi-node-positive malignant melanoma // *J. Natl Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85. — P. 1080–1085.

16. *Meyers M.L.* Memorial Sloan-Kettering Cancer Center: Phase III Randomized Study of CDDP/DTIC/BCNU/TMX vs DTIC alone in patients with Advanced Melanoma. // (Summary Last Modified 05/98), MSKCC-91140, clinical trial, closed 12/29/1997.

17. VIII Consensus Development Panel on Early Melanoma: Diagnosis and treatment of early melanoma // *JAMA.* — 1992. — Vol. 268. — P. 1314–1319.

18. *Rate W.R., Solin L.J., Turrisi A.T.* Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 15. — P. 859–864.

19. *Rehemberger H. et al.* Adjuvant interferon alpha-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1425–1429.

20. *Rinborg U., Andersson R., Eldh J. et al.* Resection margins of 2 versus 5cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm // *Cancer (Phil.).* — 1996. — Vol. 77. — P. 1809–1814.

21. *Sim F.H., Taylor W.F., Ivins J.C. et al.* A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma: preliminary results // *Ibid.* — 1978. — Vol. 41. — P. 948–956.

22. *Sparano J.A., Fisher R.I., Sunderland M. et al.* Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combina-

tion with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma // J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11. — P. 1969–1977.

23. *Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al.* Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs // N. Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 627–634.

24. *Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.S. et al.* Stage I melanoma of the limbs: Immediate versus delayed node dissection // Tumori. — 1980. — Vol. 66. — P. 373–379.

25. *Veronesi U., Adamus J., Bandiera D.C. et al.* Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities // Cancer (Phila.). — 1982. — Vol. 49 — P. 2420–2430.

26. *National Institutes of Health Consensus Conference.* Diagnosis and treatment of early melanoma // JAMA. — 1992. — Vol. 288. — P. 1314.

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркомы мягких тканей — относительно редкие заболевания, они составляют около 1% всех злокачественных опухолей человека [25, 39, 41, 89].

Саркомы мягких тканей почти с одинаковой частотой поражают лиц обоего пола с небольшим преобладанием женщин (5:4), чаще в возрасте 20–30 лет. Около 1/3 больных составляют лица моложе 30 лет. Среди злокачественных опухолей у детей они занимают 5-е место.

В США в 2003 г. зарегистрировано 11 120 заболевших, что составило 0,8% вновь выявленных злокачественных опухолей человека. В России в 2004 г. зарегистрировано 0,7% вновь выявленных опухолей человека.

ПРОФИЛАКТИКА

Сведений нет.

СКРИНИНГ

Сведений нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

До сих пор саркомы мягких тканей представляют собой группу наименее изученных злокачественных опухолей человека, в диагностике и лечении которых много трудностей и наибольшее число ошибок.

Под общим названием «саркомы мягких тканей» объединяют большое число различных по своим клиническим и морфологическим признакам опухолей. Мягкими тканями обозначают все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы, глии и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности. Клиническое и морфологическое понятие «мягкие ткани», помимо костей, исключает лимфоидную ткань, кожу, паренхиматозные органы, центральную нервную систему, ганглии и параганглиозные структуры. Опухоли брюшинного пространства, средостения и орбиты выделяют в особую группу.

Выделяют опухоли и опухолеподобные образования фиброзной, жировой, мышечной, лимфоидной, синовиальной тканей, мезотелия, кровеносных сосудов, периферических нервов, симпатических ганглиев, параганглиозных структур, плюрипотентной мезен-

химы и эмбриональных структур. К дополнительным группам отнесены опухоли возможного экстрагонадного зародышевого происхождения, опухоли неясного гистогенеза и неопухолевые или сомнительные опухолевые поражения.

Наиболее часто выявляют рабдомиосаркомы, фибросаркомы, липосаркомы, несколько реже — злокачественные гистиоцитомы, саркомы мягких тканей неясного генеза, небольшое число составляют синовиальные саркомы, лейомиосаркомы, злокачественные шванномы, ангиосаркомы и пр.

Международная морфологическая классификация сарком мягких тканей (Lyon, France, 2002)

Опухоли жировой ткани.

- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Атипичный липоматоз/высокодифференцированная липосаркома.
- Злокачественные:
 - ◇ Недифференцированная липосаркома.
 - ◇ Миксоидная липосаркома.
 - ◇ Круглоклеточная липосаркома.
 - ◇ Полиморфная липосаркома.
 - ◇ Липосаркома смешанного типа.
 - ◇ Липосаркома без признаков дифференцировки.

Фибробластические/миофибропластические опухоли.

- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Поверхностный фиброматоз (подошвенный/ладонный).
 - ◇ Фиброматоз десмоидного типа.
 - ◇ Липофиброматоз.
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Солитарная фиброзная опухоль
 - ◇ и гемангиоперицитома, включая липоматозную гемангиоперицитому.
 - ◇ Воспалительная миофибропластическая опухоль.
 - ◇ Миофибропластическая саркома низкой степени дифференцировки.
 - ◇ Миксоидная фибропластическая саркома.
 - ◇ Инфантильная фибросаркома.
- Злокачественные:
 - ◇ Зрелая фибросаркома.
 - ◇ Миксофибросаркома.
 - ◇ Медленнорастущая фибромиксоидная саркома гиалинизирующая веретенноклеточная опухоль.

- ◇ Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома.
- Так называемые фиброгистиоцитарные опухоли.**
- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Плеоморфная фиброгистиоцитарная опухоль.
 - ◇ Гигантоклеточная опухоль мягких тканей.
- Злокачественные:
 - ◇ Плеоморфная MFH (злокачественная фиброзная гистиоцитология)/недифференцированная плеоморфная саркома.
 - ◇ Гигантоклеточная MFH/недифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками.
 - ◇ Воспалительная MFH/недифференцированная плеоморфная саркома с преобладанием воспаления.
- Гладкомышечные опухоли.**
- ◇ Лейомиосаркома (включая кожную).
- Перицитарные (периваскулярные) опухоли.**
- ◇ Гломусная опухоль (её варианты)/злокачественная гломусная опухоль.
- ◇ Миоперицитомы.
- Опухоли скелетной мускулатуры.**
- Злокачественные:
 - ◇ Эмбриональная рабдомиосаркома (веретенноклеточная, анапластическая).
 - ◇ Альвеолярная рабдомиосаркома (солидная, анапластическая).
 - ◇ Плеоморфная рабдомиосаркома.
- Сосудистые опухоли.**
- Промежуточные (местно-агрессивные):
 - ◇ Гемангиоэндотелиома типа Капоши.
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Ретиформная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Папиллярная внутрилимфатическая ангиоэндотелиома.
 - ◇ Смешанная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Саркома Капоши.
- Злокачественные:
 - ◇ Эпителиоидная гемангиоэндотелиома.
 - ◇ Ангиосаркома мягких тканей.
- Костно-хрящевые опухоли.**
- ◇ Мезенхимальная хондросаркома.
- ◇ Внескелетная остеосаркома.
- Опухоли неясного генеза.**
- Промежуточные (редко метастазирующие):
 - ◇ Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома.

- ◇ Осифицирующая фибромиксоидная опухоль (атипичная/злокачественная).
- ◇ Смешанная опухоль.
- ◇ Миоэпителиома.
- ◇ Парахондрома.
- Злокачественные:
 - ◇ Синовиальная саркома.
 - ◇ Эпителиоидная саркома.
 - ◇ Альвеолярная мягкотканная саркома.
 - ◇ Светлоклеточная саркома мягких тканей.
 - ◇ Внескелетная миксоидная хондросаркома (хордоидного типа).
 - ◇ Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET).
 - ◇ Внескелетная саркома Юинга.
 - ◇ Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль.
 - ◇ Внепочечная рабдоидная опухоль.
 - ◇ Злокачественная мезенхимомма.
 - ◇ Новообразования с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой (PEComa) светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль.
 - ◇ Интимальная саркома.

Каждая из представленных гистологических форм отличается не только по морфологическим признакам и гистогенезу, но и имеет особое клиническое течение. Такое многообразие морфологических форм этих опухолей вызывает значительные трудности при установлении гистологического диагноза. Нередки случаи, особенно при низкой дифференцировке опухоли, когда практически невозможно определить исходную ткань новообразования. Кроме того, даже при установлении точного гистологического диагноза нельзя с уверенностью прогнозировать клиническое течение [4, 17, 50].

Международная классификация по системе TNM (Международный противораковый союз (UICC), 6-е издание) [54]

T — первичная опухоль

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 — первичная опухоль не определяется.
- T1 — опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T1a — поверхностная опухоль*;
 - ◇ T1b — глубокая опухоль*.

* Поверхностные опухоли локализируются выше поверхностной фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию.

- T2 — опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T2a — поверхностная опухоль;
 - ◇ T2b — глубокая опухоль.

N — регионарные лимфатические узлы

- NX — недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов.
- N0 — нет гистологических данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.
- N1 — гистологические данные о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы

- MX — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 — нет отдалённых метастазов.
- M1 — есть отдалённые метастазы.

Патологическая классификация pTNM

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

Гистопатологическая дифференцировка

- GX — степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 — высокая степень дифференцировки.
- G2 — средняя степень дифференцировки.
- G3 — низкая степень дифференцировки.
- G4 — недифференцированные опухоли.

Примечание. После определения гистологического типа опухоли оценивают степень дифференцировки с учётом критериев клеточного полиморфизма, митотической активности, частоты некрозов. Количество межклеточного вещества, коллагена, слизи расценивают как благоприятный фактор при определении степени дифференцировки.

Группировка по стадиям

- Стадия IA:
 - ◇ G1, 2 T1a N0 M0;
 - ◇ G1, 2 T1b N0 M0.
- Стадия IB — G1, 2 T2a N0 M0.
- Стадия IIA — G1, 2 T2b N0 M0.
- Стадия IIB:
 - ◇ G3, 4 T1a N0 M0;

- ◇ G3, 4 T1b N0 M0.
- Стадия IIС – G3, 4 T2 N0 M0.
- Стадия III – G3, 4 T2b N0 M0.
- Стадия IV:
 - ◇ любая G любая T N1 M0;
 - ◇ любая G любая T любая N M1.

Система стадирования (AJCC) [2]

Гистопатологическая дифференцировка

- G1 – низкая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – высокая степень дифференцировки.

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- T1 – опухоль размером до 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T1a – поверхностная опухоль*;
 - ◇ T1b – глубокая опухоль*.
- T2 – опухоль размером более 5 см в наибольшем измерении:
 - ◇ T2a – поверхностная опухоль;
 - ◇ T2b – глубокая опухоль.

N – регионарные лимфатические узлы

- N0 – нет гистологических данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов.
- N1 – гистологические данные о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

M – отдалённые метастазы

- M0 – нет отдалённых метастазов.
- M1 – есть отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям

- Стадия I:
 - ◇ T1a,b N0 M0 G1;
 - ◇ T2a,b N0 M0 G1.
- Стадия II:
 - ◇ T1a,b N0 M0 G2–3;

* Поверхностные опухоли локализируются выше поверхностной фасции без инвазии фасции; глубокие опухоли локализируются ниже поверхностной фасции или прорастают фасцию.

- ◇ T2a N0 M0 G2–3.
- Стадия III – T2b N0 M0 G2–3.
- Стадия IV:
 - ◇ любая T N1 M0 любая G;
 - ◇ любая T N0 M1 любая G.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Наиболее часто больные обращаются к врачу, обнаружив у себя безболезненную опухоль. У 2/3 больных опухоль – первый и единственный симптом заболевания. Иногда к этому присоединяются неврологическая симптоматика при сдавлении или прорастании опухолью магистральных нервов и сосудистые расстройства при сдавлении магистральных сосудов. При поражении надкостницы и кортикального слоя кости появляются боли, характерные для костной патологии. При вовлечении в опухолевый процесс капсулы сустава нарушается его функция.

Первоначально появляется боль у 19% больных, а болезненные опухоли наблюдают всего у 9% пациентов. Выраженный болевой синдром встречается только при сдавлении опухолью нервных стволов или прорастании кости^A [75].

Злокачественные опухоли мягких тканей, как правило, на начальных этапах её прогрессирования растут незаметно в толще мышечного слоя, не причиняя больному субъективных неприятностей, поэтому в 70% их обнаруживают случайно. По мере роста опухоли увеличивается её объём и происходит распространение на окружающие ткани и органы, тогда в основном и появляются соответствующие клинические симптомы. При локализации на конечностях это чаще всего припухлость, боль и ограничение функции суставов.

Местно распространение опухоли происходит преимущественно по межфасциальным пространствам, периневрально и перивазально.

Клиническое течение злокачественных опухолей мягких тканей характеризуется определённой вариабельностью. В одних случаях опухоль после хирургического удаления упорно рецидивирует в течение многих лет, не давая отдалённых метастазов, в других, наоборот, вскоре после удаления опухоли появляются множественные отдалённые метастазы, для третьих характерно длительное безрецидивное течение после хирургического или комбинированного лечения. Описанная вариабельность в определённой степени

связана с различиями в гистогенезе, однако даже при аналогичных по строению опухолях у разных пациентов можно наблюдать неодинаковую её биологическую активность^A [75].

В последние два десятилетия возрос интерес к изучению злокачественных опухолей мягких тканей. Это связано с целым рядом факторов [75].

- Частые и упорные местные рецидивы сарком мягких тканей.
- Склонность к гематогенному и в меньшей степени лимфогенному метастазированию.
- Значительные диагностические трудности в определении природы опухоли и её местного распространения, особенно при рецидивах.
- Частые врачебные ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Важно, чтобы каждого больного с подозрением на опухоль мягких тканей обследовали и лечили в онкологических учреждениях, где работают специалисты, имеющие соответствующий опыт в диагностике и лечении данного заболевания [33].
- Частая необходимость выполнения обширных калечащих операций.
- Неблагоприятный прогноз заболевания.
- Поиск адекватных методов лечения.

Рецидивирование сарком мягких тканей объясняют следующими моментами.

- Отсутствие истинной капсулы (в результате компрессии опухолевых и нормальных клеток образуется псевдокапсула).
- Склонность к инфильтративному росту, т.е. способность распространяться за пределы пальпируемой опухоли, что приводит к рецидиву после её экономного иссечения в объёме, неадекватном истинному поражению.
- Мультицентричность зачатков, когда на диагностическом и лечебном этапах возникают трудности в определении распространённости опухолевого процесса и выборе адекватного метода лечения.

Из-за видимой безобидности опухоли при её обнаружении со стороны как больного, так и врачей общей лечебной сети часто допускаются диагностические ошибки. Довольно обычно при саркомах диагноз звучит как киста, липома, ушиб, миозит, абсцесс, гематома, артрит, бурсит, гигрома, узловый фасциит и т.д. Если есть болевой синдром, нередко больных длительное время лечат по поводу «неврита», «плексита» и пр. Неполное обследование, отсутствие онкологической настороженности и ошибочный диагноз ведут к неправильной лечебной тактике, т.е. применению физиотера-

певтических процедур, нерадикальных оперативных вмешательств, рассечению опухоли в связи с предполагаемым абсцессом или гематомой [33].

В среднем сроки установления диагноза колеблются от 6 до 12 мес с момента появления симптомов заболевания.

По своему клиническому течению саркомы мягких тканей условно разделяют на 3 группы.

- Опухоли с низкой потенцией к метастазированию, отличающиеся склонностью к инфильтративному росту и рецидивам, которые могут возникать неоднократно на протяжении десятилетий. Метастазирование этих опухолей происходит реже, чем в других группах.
- Злокачественные опухоли, склонные к раннему метастазированию.
- Опухоли, обладающие признаками клинического течения первых двух.

Рецидивирование и метастазирование чрезвычайно затрудняют лечение больных с саркомой мягких тканей. Даже при опухолях, доступных для визуального и пальпаторного обследования, до 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с рецидивами или продолженным ростом после нерадикального лечения [18].

При злокачественных опухолях мягких тканей наиболее типичен гематогенный путь метастазирования. 70–80% метастазов локализуются в лёгких [15, 21, 26, 29, 32, 69–72, 75, 76, 90]. Метастатическое поражение костей и печени возникает реже [15, 26].

Лимфогенный путь метастазирования менее характерен для сарком мягких тканей. Однако поражение регионарных лимфатических узлов наблюдают в 15% случаев, а при некоторых морфологических формах, например при липосаркомах, — в 30%. Повышенная склонность к лимфогенному метастазированию отмечена у рабдомиосарком, синовиальных сарком, светлоклеточных сарком [51, 55].

Вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов — плохой прогностический фактор. Так, 5-летняя выживаемость больных саркомами мягких тканей с метастазами в регионарных лимфатических узлах составляет только 24%, а некоторые авторы дают ещё более низкий показатель — 6,6%. При этом следует иметь в виду, что далеко не всегда увеличение регионарных лимфатических узлов у больного с саркомой мягких тканей свидетельствует о их метастатическом поражении. Чаще это реактивная гиперплазия, поэтому необходимо провести цитологическое исследование пункционного материала из увеличенных лимфатических узлов, а в некоторых случаях и морфологическое.

До установления точного диагноза больному не следует проводить какое-либо лечение.

Осмотр и пальпация

Определяют локализацию, темпы роста, консистенцию и поверхность опухоли, состояние кожных покровов над ней, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов.

Свыше 40% всех сарком мягких тканей локализуются на нижних конечностях, а вместе с ягодичной областью их частота достигает 60%, причем 75% из них локализуется на бедре и в области коленного сустава. Верхние конечности поражаются в 15–20%. Таким образом, 60% сарком мягких тканей локализуются на конечностях, около 30% — на туловище и 10% — на голове и шее [25, 42].

Темп роста опухоли различный. Это могут быть длительно существующие новообразования, медленно увеличивающиеся в размерах и не причиняющие беспокойства больному. Иногда наблюдают быстрый рост опухоли, когда в течение нескольких недель она достигает больших размеров, сопровождается болью, часто нарушением функции конечности и интоксикацией. Иногда темп роста меняется, чаще в сторону ускорения. В ряде случаев причина изменения темпа роста — травма, пункция или биопсия опухоли.

Опухоль может быть плотной или мягкой, болезненной или умеренно болезненной. Для обнаружения опухоли важна глубина её расположения в тканях. Поверхностно расположенные опухоли диагностировать легко, большие при небольших размерах новообразований обращаются к врачу в относительно ранние сроки.

При глубоком расположении опухоли в проксимальных отделах конечностей, особенно нижних, её удаётся пальпировать только тогда, когда она достигает больших размеров.

Наиболее характерный признак, отличающий саркомы от доброкачественных опухолей и неопухолевых заболеваний, — рост опухоли и ограничение подвижности новообразования от едва уловимой фиксации до полного сращения с подлежащими тканями. Этот симптом обусловлен инфильтративным характером роста опухоли.

Поверхность и консистенция опухоли не имеют патогномоничных черт. Одинаково часто встречаются опухоли с бугристой или гладкой поверхностью. Консистенция сарком мягких тканей варьирует от хрящевой плотности до мягкоэластической, но бывает и неравномерной, когда наряду с участком плотной консистенции встречаются очаги размягчения и флюктуации. Изменения кожи над опухолью в виде багрово-цианотичной окраски, инфильтрации, повышения температуры, изъязвления и расширения подкож-

ных вен — относительно поздние симптомы и более характерны для бурно растущих опухолей. Прорастание кожи опухолью наблюдают чаще всего при поверхностном её расположении и при рецидивах.

Инструментальные методы обследования

Рентгенологическое исследование (обзорные снимки, прицельные мягкие рентгенограммы, томограммы, рентгенограммы органов грудной клетки). Обычная рентгенограмма позволяет обнаружить тень опухоли и наличие в ней кальцинатов, выявить изменения в костях, деформацию прилежащих к опухоли фасциальных перепонок. Специальные мягкие снимки и томограммы дают возможность определить интенсивность тени опухоли, её гомогенность, характер контуров [1, 20, 52, 64].

УЗИ опухолей мягких тканей — высокоинформативный метод диагностики как первичного очага, так и поражения регионарных зон. Оно позволяет получить объёмное представление о распространённости опухолевого процесса, т.е. определить границы опухоли, глубину её залегания, связь с костью и сосудисто-нервным пучком, структуру опухоли, характер опухоли.

КТ первичной опухоли, грудной клетки даёт возможность получить довольно чёткое изображение тканей, на которых дифференцируются границы опухоли, её взаимоотношение с подлежащими и окружающими тканями [21, 26, 28, 34, 70].

При злокачественных опухолях мягких тканей основной метод — морфологическая верификация диагноза (пункционная биопсия для цитологического исследования, трепанобиопсия под контролем УЗИ, ножевая биопсия). В 95% цитологически устанавливают диагноз злокачественной природы опухоли, в 88% можно говорить о степени дифференцировки опухоли и в 75% — о гистологическом подтипе опухоли [4, 17, 38, 47, 48, 80, 87].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными опухолями, посттравматическими заболеваниями (гематома, бурсит, миозит и др.), воспалительными процессами (острое начало, температурная реакция, боль, гиперемия кожи), метастазом злокачественной опухоли, туберкулёзной гранулёмой, аневризмой (на шее, в подмышечной ямке, в паховой области).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

- Цель радикального лечения — достижение 5-летней выживаемости больных.
- Цель паллиативного лечения — увеличение продолжительности и повышение качества жизни больных.

Выбор метода лечения больных саркомами мягких тканей определяется локализацией опухолевого процесса, его распространённостью и общим состоянием больного. Окончательное решение необходимо принимать коллегиально с участием хирурга-онколога, анестезиолога, радиолога и химиотерапевта.

С современных позиций лечение сарком мягких тканей должно быть многокомпонентным. Необходимо решать одновременно проблему профилактики как рецидивов опухоли, так и метастазов.

При лечении сарком мягких тканей следует ориентироваться на следующие основные правила.

- Лечение больных саркомами мягких тканей необходимо осуществлять только в специализированном онкологическом учреждении, которое располагает всеми способами диагностики и лечения [33]. При гистологическом исследовании операционного материала после реоперации, первоначально выполненной хирургом-неонкологом, у 37–68% была обнаружена остаточная опухоль [31, 40, 56, 93, 95].
- При планировании оперативного вмешательства необходимо учитывать анатомические особенности распространения опухолевого процесса, придерживаясь принципа трёхмерного удаления с сохранением целостности капсулы опухоли (радикальное удаление опухоли с отсутствием гистологических данных о наличии опухоли по краям резекции) [5, 23, 37, 45, 69, 73, 77, 83, 86, 88, 92].

Хирургический метод остаётся ведущим в лечении сарком мягких тканей.

Химио- и лучевую терапию следует считать дополнительными методами и использовать (или не использовать) в комбинации с операцией в зависимости от степени чувствительности опухоли к химио- или лучевой терапии.

Хирургическое лечение

При оперативном вмешательстве обязательно соблюдают принципы футлярности и зональности. Опухоль растёт в пределах мышечно-фасциального футляра, в котором она расположена, и должна быть удалена с этим футляром, т.е. с мышцей и покрывающей

её фасцией (принцип футлярности). Последнее осуществляют только при немногих локализациях, в частности в лопаточной области. В месте, где нельзя соблюсти принцип футлярности, необходимо удалять целую зону на вид здоровых тканей, окружающих опухоль (принцип зональности). Это необходимо делать в связи с тем, что на некотором удалении от основного опухолевого узла в «здоровых» тканях могут находиться микроскопических размеров узелки опухоли, которые, как правило, и являются источником рецидива опухоли. Объём ткани, удаляемой вокруг опухоли, различен для разных опухолей и определяется потенциалом её роста.

Точный объём удаляемых нормальных тканей вокруг опухоли для предупреждения рецидива неизвестен. Большинство клиницистов считают, что если планируется только одна операция, то достаточно отступить 1 см от краёв, при сочетании с лучевой терапией — 0,5 см [77].

При простом удалении опухолевого узла рецидивы возникают в 60–90% случаев. Радикальная резекция с достаточным запасом нормальных тканей вокруг опухоли позволяет снизить процент рецидивов до 25–30 [73]. После ампутаций и экзартикуляций рецидивы возникают в 10–15% случаев [45, 73, 77, 88].

Считают, что отступать от пальпируемого края опухоли следует в среднем на 5–8 см, в большей степени это относят к проксимальному полюсу опухоли. Нередко мягкотканная саркома распространяется на магистральные сосуды и нервы, но в подавляющем большинстве случаев опухоль не прорастает сосуды, а отодвигает их. Для радикального удаления опухоли, прилежащей к сосудам, при стремлении сохранить конечность первым и основным этапом операции должно быть выделение сосудисто-нервного пучка на всём протяжении. Выделение сосудов начинают в тканях, расположенных выше опухоли, постепенно приближаясь к ней со стороны верхнего и нижнего полюсов. При предлежании злокачественной опухоли к кости её удаляют с надкостницей или производят плоскостную сегментарную резекцию кости с последующей иммобилизацией в аппарате внешней фиксации или погружными металлическими конструкциями. При значительных дефектах возникают показания к различным способам пластики.

Возможности сохранной хирургии в последние годы существенно расширились за счёт успехов пластической хирургии. Для сохранения конечности без уменьшения радикальности вмешательства производят резекцию магистральных сосудов в зоне их поражения опухолью с восстановлением проходимости сосудистого русла трансплантацией сосудистых вставок или протезов, с помощью трансплантатов замещают костные, мышечные и кожные дефек-

ты, используя микрохирургическую технику. Однако эти специальные методы современной хирургии осуществимы только в специализированных отделениях больниц или центральных клинических учреждениях, располагающих специальным оборудованием и подготовленными кадрами.

В последнее время повысился интерес к выполнению сберегательных операций при локализации опухоли на конечности как первичной, так и рецидивной [45, 88].

Комбинированное и комплексное лечение

Лучевая терапия в комбинации с хирургическим лечением позволяет снизить количество рецидивов на 3–19% [77].

Лучевую терапию в комбинации с хирургическим удалением опухоли применяют в пред- и послеоперационном периодах.

Задачи предоперационного облучения:

- снижение злокачественного потенциала опухоли за счёт гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток и изменения биологических свойств клеток, сохранивших жизнеспособность после суб- и потенциально летальных повреждений;
- тотальное повреждение субклинических очагов опухоли;
- уменьшение объёма, ограничение, купирование параканкрозного воспаления.

Задачи послеоперационной лучевой терапии — разрушение гипотетических диссеминированных в ране опухолевых клеток для предупреждения развития рецидивов и метастазов, а при нерадикальных операциях — разрушение оставленных порций опухоли.

Дистанционная лучевая терапия

- Достаточно суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр.
- Обязательное включение в объём облучения одновременно с опухолью и пограничных нормальных тканей на расстоянии 4–5 см от пальпируемых границ. Но при облучении опухолей с инфильтративным ростом, не имеющих чётких границ, объём облучения следует увеличивать, решая этот вопрос индивидуально в каждом конкретном случае [74, 84, 85].
- Интервал между предоперационной лучевой терапией и операцией должен составлять не более 2,5–3 нед. При меньшем сроке оперативное вмешательство затруднено из-за отёка, реактивных изменений окружающих тканей, на 3–4-й неделе возобновляется рост опухолевых клеток, которые сохранили жизнеспособность, и тем самым теряется эффект облучения.

- В некоторых случаях после проведения лучевой терапии в предоперационной СОД 40–50 Гр через 2–3 нед клинически наблюдают полную резорбцию опухоли. После перерыва дозу лучевой терапии доводят до 60–70 Гр [85]. Столь разительные результаты обычно характерны для анаплазированных высокозлокачественных сарком мягких тканей. У таких больных, как правило, в ближайшие сроки появляются отдалённые метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания. Это позволяет говорить о том, что саркомы мягких тканей по-разному реагируют на облучение и не обладают абсолютной радиорезистентностью.
- В настоящее время адекватным методом лечения как первичного очага сарком мягких тканей, так и рецидива опухоли можно считать комбинированный, включающий широкое хирургическое иссечение опухоли и лучевую терапию. Исключение могут составить только небольшие по размеру опухоли, для лечения которых при абсолютной уверенности в отсутствии дополнительных узлов и инфильтрации окружающих тканей вполне достаточно только хирургического вмешательства.

Противопоказания для предоперационной лучевой терапии:

- отсутствие морфологической верификации диагноза;
- распад опухоли с угрозой кровотечения в ней;
- сопутствующие заболевания, которые являются противопоказаниями для лучевой терапии; сегодня это только сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

Послеоперационное облучение чаще применяют в тех случаях, когда были противопоказания со стороны первичной опухоли для проведения предоперационной лучевой терапии либо когда операция являлась последним диагностическим этапом.

Послеоперационную лучевую терапию проводят через 2–3 нед при наличии окрепшего послеоперационного рубца в СОД 60–70 Гр локально в случаях сомнений в радикализме операции.

Преимущества между двумя способами использования лучевой терапии в сочетании с операцией нет. Предоперационная лучевая терапия позволяет надеяться на уменьшение размеров опухоли до операции, теоретически позволяет планировать более сохранную операцию. Послеоперационная лучевая терапия позволяет планировать лучевую терапию после гистологического исследования опухоли, особенно краёв удалённых тканей, уменьшить число послеоперационных осложнений (17 против 37%). Поскольку доза лучевой терапии в предоперационном периоде меньше, чем при послеоперационном облучении, то и функциональные результаты лучше в группе с предоперационным облучением [7, 10, 12, 14, 19, 35, 49, 59, 81, 91].

Интраоперационная лучевая терапия

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) обеспечивает одномоментное подведение к ложу опухоли дозы (10–20 Гр), необходимой для подавления роста субклинических очагов в случае радикального вмешательства, либо в сочетании с пред- или послеоперационным облучением за счёт наращивания дозы без превышения пределов толерантности нормальных тканей за счёт прицельности ИОЛТ. Такой способ облучения может быть реализован как при радикальной операции, так и при паллиативных вмешательствах.

Брахитерапия

При проведении брахитерапии окружающие нормальные ткани получают минимальное облучение с максимальной дозой лучевой терапии в заданной мишени за меньший интервал времени. Преимущество метода — возможность непосредственного воздействия на ложе опухоли сразу после операции в пределах заданного объёма.

Доза при брахитерапии 45 Гр. После удаления опухоли хирург укладывает в послеоперационную рану эндостаты в интервале 1 см в заданном объёме мишени. Использование брахитерапии позволяет при высокодифференцированных саркомах мягких тканей увеличить 5-летнюю выживаемость при только хирургическом лечении с 67% до 82%. Проведение брахитерапии связано с высоким риском послеоперационных осложнений [3, 35, 63, 68].

Лучевая терапия в лечении сарком мягких тканей как самостоятельный метод имеет небольшое значение, применяется редко и главным образом в качестве паллиативного воздействия при нерезектабельных опухолях, неудалимых рецидивах и метастазах.

Химиотерапия

В самостоятельном плане при лечении сарком мягких тканей конечностей химиотерапию не используют. Моно- (доксорубицин, эпирубицин, ифосфамид) или полихимиотерапию (доксорубицин + дакарбазин) применяют после хирургического или комбинированного лечения [8, 9, 36, 62, 65, 78, 94]. Была отмечена некоторая тенденция к улучшению показателей длительности безрецидивного периода и выживаемости [7, 10, 23, 35, 45, 88]. Учитывая результаты химиотерапии, последнюю нельзя считать стандартом в лечении сарком мягких тканей конечностей.

Лечение метастазов сарком мягких тканей в лёгкие

Средняя выживаемость после появления отдалённых метастазов 11–15 мес; 20–25% пациентов переживают 2–3-летний рубеж. При наличии одиночных метастазов в лёгкие показано их хирургическое удаление. Хирургическое удаление метастазов в лёгкие производят при отсутствии рецидива заболевания после наблюдения в течение 12–18 мес [61]. Это позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость от 25 до 40% [11, 13, 27, 43, 46, 58, 67, 82].

При появлении новых метастазов выполняют повторную торакотомию [30, 53, 57, 66].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Больные после лечения находятся под динамическим наблюдением.

Задачи динамического наблюдения

- Своевременное выявления рецидива заболевания и отдалённого метастазирования.
- Своевременное проведение реабилитационных мероприятий.
- Оценка отдалённых результатов лечения.

План наблюдения

- В первый год контрольное обследование проводят каждые 3 мес, далее в течение 2 лет — 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год.
- Обследование включает опрос, физикальное обследование, общеклинические анализы (клинический анализ крови, биохимический, анализ мочи), УЗИ (мягких тканей, зон регионарного метастазирования, брюшной полости), рентгенологическое исследование грудной клетки, КТ зоны операции, грудной клетки.

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятный из-за раннего метастазирования.

Литература

1. Aisen A.M., Martel W., Braunstein E.M. et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors // AJR Am. J. Roentgenol. — 1986. — Vol. 146. — P. 749.

2. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual.* — 6th ed. / eds F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming. — N.Y. : Springer-Verlag, 2002. — P. 193.
3. *Alektiar K.M., Zelefsky M.J., Brennan M.F.* Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1273.
4. *Alvegard T.A., Berg N.O.* Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1845.
5. *Alvegard T.A., Sigurdsson H., Mouridsen H. et al.* Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1504.
6. *Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al.* A Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82. — P. 1288.
7. *Barkley H.T.Jr., Martin R.G., Romsdahl M.M. et al.* Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14. — P. 693.
8. *Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al.* Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 5. — P. 840.
9. *Bramwell V., Rouesse J., Steward W. et al.* Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma—reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1137.
10. *Brant T.A., Parsons J.T., Marcus R.B.Jr. et al.* Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19. — P. 899.
11. *Buesa J.M., Lopez-Pousa A., Martin J. et al.* Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 871.
12. *Bujko K., Suit H.D., Springfield D.S., Convery K.* Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1993. — Vol. 176. — P. 124.
13. *Cerny T., Leyvraz S., von Briel T. et al.* Saturable metabolism of continuous high-dose ifosfamide with mesna and GM-CSF: a pharmacokinetic study in advanced sarcoma patients. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 1087.

14. *Cheng E.Y., Dusenbery K.E., Winters M.R., Thompson R.C.* Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // *J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 61. — P. 90.
15. *Cheng E.Y., Springfield D.S., Mankin H.J.* Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 1120.
16. *Chevallier B., Leyvraz S., Olivier J.P. et al.* Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study // *Cancer. Invest.* — 1993. — Vol. 11. — P. 135.
17. *Coindre J.M., Trojani M.* Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma // *Cancer.* — 1986. — Vol. 58. — P. 306.
18. *Davis A.M., Devlin M., Griffin A.M. et al.* Functional outcome in amputation versus limb sparing of patients with lower extremity sarcoma: a matched case-control study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1999. — Vol. 80. — P. 615.
19. *Davis A.M., O'Sullivan B., Bell R.S. et al.* Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4472.
20. *Demas B.E., Heelan R.T., Lane J. et al.* Soft-tissue sarcomas of the extremities: Comparison of MR and CT in determining the extent of disease // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1988. — Vol. 150. — P. 615.
21. *Demetri G.D., Pollock R., Baker L. et al.* NCCN sarcoma practice guidelines. National Comprehensive Cancer Network // *Oncology (Huntingt)* — 1998. — Vol. 12. — P. 183.
22. *Edmonson J.H., Ryan L.M., Blum R.H. et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1269.
23. *Eilber F.R., Eckardt J.* Surgical management of soft tissue sarcomas // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 526.
24. *Elias A., Ryan L., Sulkas A. et al.* Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 1208.
25. *Enzinger F.M., Weiss S.W.* Soft Tissue Tumors. — St Louis; Toronto; Lond. : C.V. Mosby, 1983. — P. 787.
26. *Estourgie S.H., Nielsen G.P., Ott M.J.* Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome // *J. Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 80. — P. 89.
27. *Fidias P., Demetri G., Harmon D.C.* Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: phase II results from MGH/Dana Farber/Partner's Cancer Care study (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 17. — P. 513a.

28. *Fleming J.B., Cantor S.B., Varma D.G. et al.* Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas // *Cancer*. — 2001. — Vol. 92. — P. 863.
29. *Gaynor J.J., Tan C.C., Casper E.S. et al.* Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 1317.
30. *Goldstein D., Cheuvart B., Trump D.L. et al.* Phase II trial of carboplatin in soft-tissue sarcoma // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1990. — Vol. 13. — P. 420.
31. *Goodlad J.R., Fletcher C.D., Smith M.A.* Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumour in 95 patients needing re-excision after local resection // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1996. — Vol. 78. — P. 658.
32. *Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al.* Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 350.
33. *Gustafson P., Dreinhofer K.E., Rydholm A.* Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients // *Acta Orthop. Scand.* — 1994. — Vol. 65. — P. 47.
34. *Gustafson P., Herrlin K., Biling L. et al.* Necrosis observed on CT enhancement is of prognostic value in soft tissue sarcoma // *Acta Radiol.* — 1992. — Vol. 33. — P. 474.
35. *Harrison L.B., Franzese F., Gaynor J.J., Brennan M.F.* Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 259.
36. *Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. et al.* Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Unresectable Leiomyosarcoma: Results of a Phase II Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 2824.
37. *Herbert S.H., Corn B.W., Solin L.J. et al.* Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins // *Cancer*. — 1993. — Vol. 72. — P. 1230.
38. *Heslin M.J., Lewis J.J., Woodruff J.M., Brennan M.F.* Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 4. — P. 425.
39. *Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al.* Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* — 2004. — Vol. 54. — P. 8.
40. *Karakousis C.P., Driscoll D.L.* Treatment and local control of primary extremity soft tissue sarcomas // *J. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 71. — P. 155.
41. *Keohan M.L., Taub R.N.* Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 572.

42. Lawrence W. Jr., Donegan W.L., Natarajan N. *et al.* Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons // *Ann. Surg.* — 1987. — Vol. 205. — P. 349.
43. Le Cesne A., Antoine E., Spielmann M. *et al.* High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1600.
44. Le Cesne A., Judson I., Crowther D. *et al.* Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the european organization for research and treatment of cancer/soft tissue and bone sarcoma group // *Ibid.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2676.
45. LeVay J., O'Sullivan B., Catton C. *et al.* Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 1091.
46. Lorigan P.C., Verweij J., Papai Z. *et al.* Randomised phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide versus standard dose doxorubicin in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma (abstract) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 405a.
47. Mankin H.J., Lange T.A., Spanier S.S. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1982. — Vol. 64. — P. 1121.
48. Mankin H.J., Mankin C.J., Simon M.A. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society // *Ibid.* — 1996. — Vol. 78. — P. 656.
49. Mansson E., Willems J., Aparisi T. *et al.* Preoperative radiation therapy of high malignancy grade soft tissue sarcoma // *Acta Radiol. Oncol.* — 1983. — Vol. 22. — P. 461.
50. May W.A., Gishizky M.L., Lessnick S.L. *et al.* Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 5752.
51. Mazon J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 1800.
52. McKenzie A.F. The role of magnetic resonance imaging. When to use it and what to look for // *Acta Orthop. Scand. Suppl.* — 1997. — Vol. 273. — P. 21.
53. Merimsky O., Meller I., Flusser G. *et al.* Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 45. — P. 177.
54. National Cancer Institute (NCI). Gastric cancer treatment (2004).
55. Nielsen O.S., Judson I., van Hoesel Q. *et al.* Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — P. 61.

56. *Noria S., Davis A., Kandel R. et al.* Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1996. — Vol. 78. — P. 650.
57. *Okuno S., Edmonson J., Mahoney M. et al.* Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — P. 3225.
58. *Omura G.A., Major F.J., Blessing J.A. et al.* A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas // *Cancer.* — 1983. — Vol. 52. — P. 626.
59. *O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al.* Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 2235.
60. *Palumbo R., Neumaier C., Cosso M. et al.* Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 66.
61. *Palumbo R., Palmeri S., Antimi M. et al.* Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas // *Ann. Oncol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 1159.
62. *Palumbo R., Palmeri S., Gatti C. et al.* Combination chemotherapy using vincristine, adriamycin, cyclophosphamide (VAC) alternating with ifosfamide and etoposide (IE) for advanced soft tissue sarcomas: a phase II study // *Oncol. Rep.* — 1998. — Vol. 5. — P. 69.
63. *Panchal J.I., Agrawal R.K., McLean N.R., Dawes P.J.* Early post-operative brachytherapy and free flap reconstruction in the management of sarcomas // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 22. — P. 144.
64. *Panicek D.M., Gatsonis C., Rosenthal D.I. et al.* CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group // *Radiology.* — 1997. — Vol. 202. — P. 237.
65. *Papai Z., Bodoky G., Szanto J. et al.* The efficacy of a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89. — P. 177.
66. *Patel S.R., Gandhi V., Jenkins J. et al.* Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 3483.
67. *Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopoulos N. et al.* High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies-dose response and schedule dependence // *Ibid.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2378.
68. *Pisters P.W., Harrison L.B., Woodruff J.M. et al.* A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk // *Ibid.* — 1994. — Vol. 12. — P. 1150.

69. *Pisters P.W., Leung D.H., Woodruff J. et al.* Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities // *Ibid.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1679.
70. *Pollack R., Brennan M., Lawrence W.Jr.* Society of Surgical Oncology practice guidelines. Soft-tissue sarcoma surgical practice guidelines // *Oncology. (Huntingt)* — 1997. — Vol. 11. — P. 1327.
71. *Potter D.A., Glenn J., Kinsella T. et al.* Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 3. — P. 353.
72. *Rooser B., Berg N.O., Ranstam J. et al.* Prediction of survival in patients with high-grade soft tissue sarcoma // *Int. Orthop.* — 1990. — Vol. 14. — P. 199.
73. *Rosenberg S.A., Tepper J., Glatstein E. et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy // *Ann. Surg.* — 1982. — Vol. 196. — P. 305.
74. *Ruka W., Taghian A., Gioioso D. et al.* Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines // *J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 61. — P. 290.
75. *Rydholm A., Berg N.O., Gullberg B. et al.* Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphologic variables // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. [A]* — 1984. — Vol. 92. — P. 363.
76. *Rydholm A., Berg N.O., Gullberg B. et al.* Prognosis for soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based follow-up study of 237 patients // *Ibid.* — P. 375.
77. *Sadoski C., Sui H.D., Rosenberg A. et al.* Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues // *J. Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 52. — P. 223.
78. *Saeter G., Talle K., Solheim O.P.* Treatment of advanced, high-grade soft-tissue sarcoma with ifosfamide and continuous-infusion etoposide // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 36. — P. 172.
79. *Santoro A., Tursz T., Mouridsen H., et al.* Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1537.
80. *Serpell J.W., Pitcher M.E.* Pre-operative core biopsy of soft-tissue tumours facilitates their surgical management // *Aust. N.Z. J. Surg.* — 1998. — Vol. 68. — P. 345.
81. *Suit H.D.* The George Edelstyn memorial lecture: radiation in the management of malignant soft tissue tumours // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* — 1989. — Vol. 1. — P. 5.

82. Sutton G., Blessing J.A., Park R. *et al.* Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 747.
83. Tanabe K.K., Pollock R.E., Ellis L.M. *et al.* Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 1652.
84. Tepper J.E., Suit H.D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue // *Ibid.* — 1985. — Vol. 56. — P. 475.
85. Todoroki T., Suit H.D. Therapeutic advantage in preoperative single-dose radiation combined with conservative and radical surgery in different-size murine fibrosarcomas // *J. Surg. Oncol.* — 1985. — Vol. 29. — P. 207.
86. Trovik C.S., Bauer H.C., Alvegard T.A. *et al.* Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36. — P. 710.
87. Trovik C.S., Bauer H.C., Brosjo O. *et al.* Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma // *Cytopathology.* — 1998. — Vol. 9. — P. 320.
88. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 269.
89. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 197.
90. Yang R.S., Lane J.M., Eilber F.R. *et al.* High grade soft tissue sarcoma of the flexor fossa. Size rather than compartmental status determine prognosis // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76. — P. 1398.
91. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 56. — P. 482.
92. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients // *Cancer.* — 2003. — Vol. 97. — P. 2530.
93. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy // *Ibid.* — P. 2544.
94. Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. *et al.* Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 926.
95. Zornig C., Peiper M., Schroder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 278.

ДЕСМОИДНАЯ ФИБРОМА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Десмоидные фибромы (ДФ) представляют собой особо редкую патологию соединительной ткани. Среди всех новообразований на их долю приходится 0,03–0,13% [1, 21, 50, 52, 67], среди опухолей мягких тканей – не более 3,5% [6, 31, 53, 57, 72, 73].

На продолжительность жизни данное заболевание не влияет.

Согласно современной гистологической классификации опухолей мягких тканей ВОЗ, десмоиды относят к группе фиброматозов – опухолеподобных фибробластических поражений неясного генеза [6]. Своеобразие десмоидов заключается в том, что полностью лишённые микроскопических признаков злокачественности и никогда не дающие метастазов, они склонны к частому рецидивированию (нередко многократному) и агрессивному местно-деструктирующему росту. Из-за этого диссонанса среди онкологов общепризнано мнение о промежуточном положении десмоидов между доброкачественными и злокачественными опухолями [18, 26, 38, 47, 52, 58, 62, 71, 75].

ДФ поражают в основном молодых работоспособных лиц. Среди них преобладают девушки и женщины. Соотношение мужчин и женщин, по данным литературы, в среднем колеблется от 1:4 до 1:8 [44, 53, 54, 60]. Пик заболеваемости приходится на 20–40 лет (репродуктивный возраст) [46, 53, 60]. У детей опухоль встречается относительно редко, средний возраст 9 лет [34, 53, 69].

Десмоиды могут локализоваться где угодно. Первоначально описаны десмоиды передней брюшной стенки – абдоминальные десмоиды [61, 63]. В дальнейшем стали появляться публикации о подобных же по морфологическому строению опухолях, локализующихся в различных отделах мягких тканей [11, 12, 16, 22, 36, 40, 54, 70]. Таким образом, исторически сложилось так, что ДФ условно разделили на две группы: истинные, или абдоминальные десмоиды (АД), и экстраабдоминальные десмоиды (ЭД). Изучение морфологического строения позволило сделать вывод об их идентичности [8, 15].

По частоте встречаемости ЭД составляют 65–80%, АД – 35–20% [10]. Из ЭД более распространены десмоиды мягких тканей верхних конечностей, плечевого пояса, шеи, ягодиц [39, 53, 56, 64, 66]. Несколько реже встречаются десмоиды нижних конечностей и грудной клетки [9, 24, 40, 53], далее следуют десмоиды забрюшинного пространства, брыжейки и сальника [4, 13, 28, 29].

Применительно к десмоидам выявлены следующие закономерности: заболеваемость ДФ среди женщин в 4 раза выше, чем среди

мужчин; женщины принадлежат в основном к эстрогендоминирующему типу; описаны случаи самопроизвольной регрессии опухоли с наступлением климакса [32]. У многих пациенток отмечено начало или ускорение роста десмоида в период полового созревания [73, 77] или на фоне беременности [30, 34, 37, 41, 43].

На сегодняшний день наиболее важными из этиологических факторов считают патологические изменения соединительной ткани в связи с нарушениями наследственных механизмов на фоне гиперэстрогемии [25, 35, 42, 44, 45, 55, 59, 74, 76].

Все вышесказанное послужило основанием для применения гормонотерапии при данном заболевании.

ПРОФИЛАКТИКА

Нет.

СКРИНИНГ

Определение концентрации эстрадиола в сыворотке периферической крови пациента.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Поскольку десмоиды не включены в разряд злокачественных опухолей, формально классификация, принятая для сарком мягких тканей, не должна использоваться при данной патологии. Вместе с тем протяжённость поражения при этих новообразованиях — важный прогностический признак и во многом определяет лечебную тактику. Поэтому разработана классификация, основанная на подразделении десмоидов по наибольшему размеру на 4 группы (см. таблицу) [10].

Таблица. Классификация десмоидных фибром

Группа	Наибольший размер опухоли, см
А	До 5
Б	От 5 до 10
В	От 11 до 20
Г	Более 20

ДИАГНОЗ

Клинически ДФ – это инфильтраты без чётких границ, довольно плотные на ощупь, реже узловое образования, не спаянные с кожей [5, 7, 8, 49, 64]. Первоначально опухоль распространяется вдоль одной мышцы, но по мере роста и вовлечения в процесс новых мышечных групп теряет подвижность и становится крупнобугристой. Возможны случаи множественных зачатков ДФ с последующим слиянием узлов [51, 78]. Кроме того, десмоиды способны распространяться в виде спикул на большое расстояние от основного массива.

Ведущий клинический симптом – наличие опухолевого инфильтрата, причём у 2/3 больных это может быть первым и единственным симптомом заболевания. Боль и нарушение чувствительности – довольно поздние симптомы, связанные с вовлечением в процесс нервных ветвей, поскольку десмоиды склонны к периневральному распространению [47]. При локализации опухоли на конечности характерно ограничение подвижности в суставах вплоть до развития контрактуры [34, 36]. По мере роста опухоль может подрастать к костям, нередко разрушая при этом надкостницу. АД могут распространяться на органы брюшной полости и сдавливать кишечник, что может стать причиной кишечной непроходимости [8, 33]. Симптомы кишечной непроходимости характерны также для десмоидов, локализующихся в области брыжейки [27, 32]. При десмоидах, расположенных в полости малого таза, на первое место могут выходить симптомы сдавления мочевого пузыря, прямой кишки, подвздошных сосудов с последующим их тромбозом и отёком нижних конечностей [32, 65].

Многообразие клинических особенностей больных ДФ показало, что без тщательно разработанной программы исследований невозможно сделать вывод об адекватном, патогенетически обоснованном методе лечения. В связи с этим необходимо пользоваться комплексной программой обследования больных, направленной на уточнение объёма поражения.

- Осмотр больного и пальпация первичного очага.
- УЗИ, включая УЗИ органов малого таза у женщин.
- Рентгенография мягких тканей (по показаниям).
- КТ (по показаниям).
- Колоноскопия и гастроскопия, так как в 15% случаев ДФ сочетается с полипозом толстой кишки [32, 57].
- Для уточнения истинных границ опухоли используют УЗИ, КТ и рентгенографию мягких тканей. Помимо этого, УЗИ применяют

у всех женщин для исследования полости малого таза с целью исследования яичников в зависимости от фазы менструального цикла с учётом стандартных физиологических колебаний концентрации половых гормонов в крови до начала лечения: первое исследование на 5–6-й день менструального цикла, второе после овуляции, во вторую фазу менструального цикла (за 7–5 дней до начала менструации); в процессе лечения и при динамическом контроле.

- КТ используют по показаниям как дополнение к УЗИ, когда опухоль больших размеров и возникает подозрение на распространение в соседние анатомические структуры, а также при локализации опухоли в грудной и брюшной полости и малом тазу.
- Сбор гинекологического анамнеза (у женщин):
 - ◇ возраст менархе;
 - ◇ характеристика менструального цикла;
 - ◇ число беременностей (включая выкидыши и аборты), как они протекали; характеристика родов.
- Изучение показателей липидного обмена:
 - ◇ обязательное определение массо-ростового индекса;
 - ◇ определение соотношения объёма талии и бёдер;
 - ◇ характеристика роста волос, наличие стрий.

Женские половые гормоны в числе других биологических эффектов обладают анаболическим свойством в отношении белкового обмена и жиродепонирующим эффектом, способствуя отложению подкожной жировой клетчатки по женскому типу. У данных больных выявлены следующие закономерности: избыточное развитие молочных желёз; белизна кожи; наличие стрий (имеются в виду полосы деструкции, striae distrofica, свидетельствующие о гипоталамическом происхождении нарушений трофики кожи, сопровождающих гипоталамическое же ожирение); удлинение менструального цикла свыше 30 дней; обильные менструации. У всех мужчин наблюдают отложение подкожной жировой клетчатки по женскому типу и гинекомастию. Это доказывает, что они в большинстве случаев относятся к эстрогендоминирующему конституционному типу.

Лабораторные исследования

Определение в сыворотке периферической крови пациента гормона эстрадиола (E2) вне зависимости от пола и возраста на всех этапах лечения. У пациентов, страдающих ДФ, уровень эстрадиола повышен в 70% случаев.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Отсутствие симптомов, характерных только для ДФ, не позволяет на основании осмотра, пальпации и анамнестических данных отвергнуть или установить диагноз. Необходимы дополнительные исследования, направленные на морфологическую верификацию диагноза.

При ДФ чрезвычайно важна правильная постановка морфологического диагноза до начала лечения. В то же время ошибок в диагностике очень много. Причина этого кроется в относительной редкости десмоидов [20]. Следует помнить, что цитологическая диагностика десмоидов неинформативна, так как многие пунктаты слишком скудны для оценки, а в ряде случаев пустые (из-за малоклеточности) [19]. Для постановки диагноза необходима ножевая биопсия. В этом случае кусочки новообразования для исследования нужно брать с прилежащими тканями, поскольку их состояние — важный ориентир при дифференциальной диагностике с фибросаркомой и фибромой [48, 49]. При микроскопическом исследовании десмоидов видно, что опухоль состоит из большого числа коллагеновых волокон, образующих широкие пучки. Между волокнами располагаются клетки типа фиброцитов и фибробластов, вытянутые, с одинаковыми по форме и размерам небольшими ядрами, бледно окрашивающимися стандартными красителями. Количество клеток крайне мало. Соотношение волокнистой ткани и клеточных элементов не бывает постоянным даже в пределах одной опухоли. Следует отметить, что неправильных или гиперхромных ядер нет, митозы крайне редки, сама опухоль полностью лишена капсулы. По периферии новообразований отмечают глубокое проникновение лентовидных тяжей между мышечными волокнами, в жировую клетчатку. Фиброзная ткань изолирует мышечные волокна друг от друга, приводя к их атрофии. Признаки атрофии пограничных с новообразованием мышц следует считать патогномоничными для десмоидов [3, 4, 17, 20, 23, 68].

Таким образом, отличия ДФ от фибросарком достаточно чётко сформулированы: десмоид отличается аппозиционным ростом с последовательным вовлечением в процесс межмышечных прослоек, при этом регенерация атрофированных мышц идёт не только по периферии, но и в центре опухоли. В злокачественных опухолях пролиферативные процессы наиболее выражены по периферии новообразований, у десмоидов — в центре [2]. Микроскопическая картина при фибросаркоме характеризуется большей клеточностью и наличием незрелых фибробластов с большим числом митозов.

Митотический индекс при фибросаркомах превышает таковой при десмоидах в 5–7 раз, а число атипических митозов достигает 50%. Кроме того, степень атипии митозов в фибросаркомах значительно более выражена. Низкая митотическая активность, отсутствие или незначительное число патологических митозов, отсутствие клеточной атипии, зрелый клеточный состав позволяют относительно легко на уровне световой микроскопии отдифференцировать десмоиды от фибросарком [14, 15].

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- Снижение частоты рецидивов.
- Улучшение качества жизни больных.
- Уменьшение инвалидизации пациентов.

Самостоятельная гормонотерапия — средство профилактики рецидива после излечения.

Показания к госпитализации

Необходимость проведения хирургического и/или лучевого лечения.

Медикаментозное лечение

Если после обследования у пациентов выявлены нарушения гормонального статуса, то лечение начинают с гормонотерапии.

У женщин начинают гормонотерапию с приёма антиэстрогена тамоксифена* из расчёта 1 мг/кг массы тела ежедневно. Так как данный препарат может привести к образованию фолликулярной кисты (которая сама по себе способна продуцировать E2), через месяц проводят УЗИ малого таза. Если фолликулярная киста образовалась, пациентку переводят на золадекс* 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней не более 6 инъекций; если этого не произошло, продолжают приём тамоксифена. Мужчины получают только тамоксифен.

Ввиду многообразия клинических вариантов ДФ лечебная тактика должна быть сугубо индивидуальной. При составлении алгоритма консервативного лечения рекомендуют ориентироваться на пол пациента, показатели концентрации половых гормонов в динамике, у женщин на динамике состояния яичников пальпаторно

*По данным препаратам не проводились многоцентровые исследования по безопасности и эффективности при данной патологии.

и по данным УЗИ, объём поражения, его локализацию, количество узловых образований.

Если у пациента нет изменений гормонального статуса и/или нет ответа опухоли на гормонотерапию, методом выбора становится химиотерапия (при большом объёме поражения, множественности зачатков) или лучевая терапия (при единичном, небольшом по объёму узле).

При проведении химиотерапии используются два препарата — винбластин* и метотрексат*.

Химиотерапию проводят по следующей схеме: винбластин 10 мг 1 раз в неделю, метотрексат 30 мг 1 раз в неделю непрерывным курсом до года. Использовать данные препараты необходимо с учётом их токсичности (винбластин может вызвать лейкопению, метотрексат — мукозиты, кроме того, возможно токсическое влияние на печень), перед каждым введением химиопрепаратов проводят строгий контроль за картиной периферической крови. Если количество лейкоцитов периферической крови снижено до $2,5 \times 10^9/\text{л}$, то дозу винбластина снижают до 5 мг в неделю, метотрексат применяют в тех же дозах. Если количество лейкоцитов ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$, винбластин отменяют до восстановления картины крови, метотрексат вводят в тех же дозах. Один раз в 2 нед проводят биохимическое исследование крови. Если у пациента возникают воспалительные явления на слизистых оболочках (гастриты, стоматиты, диарея), то метотрексат отменяют до их купирования, а винбластин продолжают вводить в дозе 10 мг в неделю. При такой тактике преследуют цель непрерывного введения препаратов. Конечно, иногда возникают реакции на слизистой оболочке и изменена картина крови; тогда лечение временно прекращают до восстановления нарушенных изменений.

При использовании лучевой терапии по радикальной программе для получения стойкого эффекта необходимо подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 60–65 Гр. Методика дробления дозы существенной роли не играет. Экономически оправдано облучение по 4,5 Гр 2 раза в неделю. Наиболее часто используют методику классического фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю. При применении радикальной лучевой терапии обязателен расщеплённый курс. Следует отметить, что, в отличие от злокачественных опухолей, интервал между частями расщеплёнными курсами лучевой терапии (как, впрочем, и интервал между предоперационным облу-

*По данным препаратам не проводились многоцентровые исследования по безопасности и эффективности при данной патологии.

чением и операцией) целесообразно увеличить до 2,5–3 мес. Во-первых, при ДФ не существует угрозы репопуляции опухоли; во-вторых, полностью восстанавливаются окружающие нормальные ткани и реализуется эффект от проведенного курса облучения в виде уменьшения размеров и ограничения опухоли, что создаёт более выгодные условия для проведения оперативного лечения либо лучевой терапии меньших объёмов (на остаточную опухоль).

В случае лучевой терапии при комбинации с оперативным вмешательством достаточно подведения СОД 40–46 Гр.

Дальнейшее ведение пациентов очень индивидуально и зависит от ответа опухоли на лечение.

В случае остаточной опухоли в течение года мы не исключаем возможность оперативного удаления десмоида; а при большом объёме поражения в ряде случаев допускаем неполное удаление опухоли.

На сегодняшний день необходимо руководствоваться следующим алгоритмом лечения больных с ДФ.

Абдоминальные десмоиды

- При небольших резектабельных опухолях лечение начинают с операции, в случае сомнения в радикализме её присоединяют послеоперационную лучевую терапию или гормонохимиотерапию (при гиперэстрогении обязателен параллельный приём тамоксифена). Рекомендуют широкое иссечение опухоли и тщательную ревизию раны, поскольку опухоли без чётких границ имеют частую отростки в виде длинных тяжей, уходящих под мечевидный отросток и/или в надлобковую зону. При больших дефектах передней брюшной стенки предпринимают пластическое закрытие местными тканями или сетками из пластических материалов.
- При нерезектабельных опухолях лечение начинают с гормонохимиотерапии. При остаточной опухоли метод выбора является операция или лучевая терапия.

Экстраабдоминальные десмоиды

- Самостоятельное оперативное лечение не показано независимо от локализации и размера опухоли (за исключением случаев, когда отсутствует морфологическое подтверждение диагноза как заключительный этап диагностики). При отсутствии морфологического подтверждения диагноза выполняют операцию с последующим послеоперационным облучением по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 40–46 Гр. Если операцию выполняют нерадикально, то маркируют остаток опухоли, на него подводят дозу 60–65 Гр.

- При ограниченных узловых поражениях показана лучевая терапия (при гиперэстрогении обязателен параллельный приём тамоксифена).
- При наличии опухолевых инфильтратов большого размера лечение начинают с гормонохимиотерапии с контролем 1 раз в 3 мес (но не более 1 года). В случае остаточной опухоли на любом этапе можно завершить лечение лучевой терапией либо операцией.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

При проведении гормонотерапии у женщин следует обращать внимание на изменение менструального цикла (если пациентка репродуктивного возраста), любое изменение самочувствия.

При проведении химиотерапии необходимо обращать внимание на изменения слизистых оболочек.

При проведении лучевой терапии нужно обращать внимание на изменение поверхностных тканей в зоне облучения (жжение, сухость, покраснение).

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Пациента оставляют под наблюдением онкологического учреждения. Необходимы контрольные осмотры с обязательным исследованием концентрации эстрадиола в сыворотке периферической крови.

- 1-й год после окончания лечения — каждые 3 мес.
- 2-й год — каждые 6 мес.
- В дальнейшем — один раз в год

ПРОГНОЗ

Относительно благоприятный.

Литература

1. Борисов Б.Ф., Яремчук А.Я. Клиническая характеристика и лечение десмоидов передней брюшной стенки // *Вопр. онкол.* — 1971. — Т. 17, № 6. — С. 17–19.
2. Вихерт А.М., Переслегин И.А., Галил-оглы Г.А., Порошин К.К. Опухолевидные образования и опухоли соединительной ткани. - М. : Медицина, 1977. — С. 168.

3. *Даниель-Бек К.В.* Комплексная диагностика опухолей мягких тканей // III Белорусская конф. онкологов. — Минск : Полыня, 1968. — С. 43–45.
4. *Даниель-Бек К.В., Шафир И.И.* Забрюшинные опухоли. — М. : Медицина, 1976. — С. 192.
5. *Карапетян Р.М.* К клинике и диагностике десмоидов // *Вопр. онкол.* — 1973. — № 2. — С. 69–74.
6. *Классификация сарком мягких тканей.* — Л., 1983.
7. *Ковалев А.И.* Клиника и лечение десмоидных опухолей // *Актуальн. пробл. онкол. мед. радиол. БССР.* — 1980. — Вып. 9. — С. 89–91.
8. *Колосов А.Е.* Абдоминальные и экстраабдоминальные десмоиды : дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1970.
9. *Кростелева Л.Н.* Клиника, диагностика и лечение экстраабдоминальных десмоидов и первичных злокачественных опухолей мягких тканей грудной стенки : дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
10. *Кузнецова М.А.* Роль лучевой терапии в лечении десмоидных фибром мягких тканей : дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
11. *Мягков А.П., Варшавский Ю.В., Баженова А.П.* Комплексное рентгенологическое исследование в диагностике опухолей мягких тканей // *Хирургия.* — 1981. — № 11. — С. 74–77.
12. *Напалков П.Н.* Опухоли брюшной стенки // *Руководство по хирургии.* — М., 1960. — Т. 7.
13. *Никитин А.М., Михайлянц Г.С., Бондарев Ю.А.* Обширные резекции толстой и тонкой кишки и пять операций по поводу десмоидных фибром у больной диффузным полипозом толстой кишки // *Протокол 309-го заседания научного общества онкологов Москвы и Московской области от 22.12.1983 г.*
14. *Ольховская И.Г., Казанцева И.А.* Десмоидные опухоли и их митотический режим (морфологическая диагностика и вопросы прогнозирования) // *Арх. пат.* — 1976. — Т. 38, № 11. — С. 39–45.
15. *Ольховская И.Г.* Фибробластические опухоли мягких тканей опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977.
16. *Павлова М.М.* Десмоидные опухоли экстраабдоминальной локализации // *Арх. пат.* — 1969. — № 10. — С. 75–78.
17. *Порошин-Клещук К.К.* Патологическая анатомия опухолеподобных заболеваний и истинных опухолей фиброзной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1978.
18. *Пурижанский И.И.* Злокачественные опухоли мягких тканей : дис. ... канд. мед. наук. — М., 1967.
19. *Раков А.И., Чехарина Е.А.* Злокачественные опухоли мягких тканей конечностей и туловища. — Л. : Медицина, 1968. — С. 74–78.
20. *Шлопов В.Г.* Клинико-морфологическая характеристика десмоидов // *Клин. хир.* — 1968. — № 12. — С. 44–47.

21. Aaron A.D., Mara J.W., Legendre K.E. et al. Chest wall fibromatosis associated with silicone breast implants // Surg-Oncol. — 1996. — Vol. 5. — №2. — P. 93–99.
22. Alarco H.A., Carrillo P.A., Diaz L.H. et al. Tumores desmoides de la pared abdominal. A proposito de tres casos // Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. — 1985. — Vol. 68, N 6. — P. 517–522.
23. Albertini F. Histologische Geschwulstdiagnostik. — Stuttgart, 1955.
24. Allen P.J., Shriver C.D. Desmoid tumors of the chest wall // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 11, N 3. — P. 264–269.
25. Alman B.A., Greel D.A., Wolfe H.J. Activating mutations of Gs protein in monostotic fibrous lesions of bone // J. Orthop. Res. — 1996. — Vol. 14, N 2. — P. 311–315.
26. Barbella R., Fox I.M. Recurring desmoid tumor of the foot: a case study (see comments) // Foot Ankle Int. — 1996. — Vol. 17, N 4. — P. 221–225.
27. Belliveau P., Graham A.M. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac // Dis. Colon Rectum. — 1984. — Vol. 27, N 1. — P. 53–54.
28. Bruce J.M., Bradley E.L., Satchidanand S.K. A desmoid tumor of the pancreas. Sporadic intra-abdominal desmoids revisited // Int. J. Pancreatol. — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 197–203.
29. Budzynski A., Wysocki A. Retroperitoneal desmoid tumor // Przegl. Lek. — 1996. — Vol. 53, N 6. — P. 506–507.
30. Burke Allen P., Sobin Leslie H. et al. Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups // Am. J. Surg. Pathol. — 1990. — Vol. 14, N 4. — P. 335–341.
31. Cormio G., Cormio L., Marzullo A. et al. Fibromatosis of the female pelvis // Ann. Chir. Gynaecol. — 1997. — Vol. 86, N 1. — P. 84–86.
32. Dahn J., Jonsson N., Lundh G. Desmoid tumors // Acta Chir. Scand. — 1963. — Vol. 126. — P. 305–314.
33. Das Gupta T.K., Brasfield R.D., Hara S.O. Extra-abdominal desmoids. A clinico-pathological study // Ann. Surg. — 1969. — Vol. 170. — P. 109–121.
34. Dimikakos P.B., Minale C., Mavridis A., Senning A. Zur Klinik der Desmoide // Helv. Chir. Acta. — 1972. — Vol. 39. — P. 433–444.
35. Eccles D.M. et al. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene (see comments) // Am. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 59, N 6. — P. 1193–1201.
36. Enzinger F.M., Shiraki M. Musculo-aponeurotic fibromatosis on the shoulder girdle (extra-abdominal desmoid) // Cancer. — 1967. — Vol. 20. — P. 1131–1140.
37. Ergeneli M.H., Demirhan B., Duran E.H. Desmoid tumor of the vulva. A case report // J. Reprod. Med. — 1999. — Vol. 44, N 8. — P. 748–750.
38. Fishman A., Girtanner R.E., Kaplan A.L. Aggressive fibromatosis of the female pelvis. A case report and review of the literature // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1996. — Vol. 17, N 3. — P. 208–211.

39. *Garant M., Remy H., Just N.* Aggressive fibromatosis of the neck: MR findings // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 1997. — Vol. 18, N 8. — P. 1429–1431.
40. *Gebhart M., Fourmarier M., Heymans O. et al.* Development of a desmoid tumor at the site of a total hip replacement // *Acta. Orthop. Belg.* — 1999. — Vol. 65, N 2. — P. 230–234.
41. *Gherman R.B., Bowen E., Eggleston M.K., Karakla D.* Desmoid tumor of the larynx complicating pregnancy: a case report // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180, N 4. — P. 1036–1037.
42. *Giarola M., Wells D., Mondini P. et al.* Mutations of adenomatous polyposis coli (APC) gene are uncommon in sporadic desmoid tumours // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78, N 5. — P. 582–587.
43. *Haas J.F.* Pregnancy in association with newly diagnosed cancer: a population based epidemiologic assessment // *J. Cancer.* — 1984. — Vol. 34, N 2. — P. 229–236.
44. *Hayry P., Reitamo J.J., Totterman S. et al.* The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1982a. — Vol. 77, N 6. — P. 674–680.
45. *Hayry P., Reitamo J.J., Janne O. et al.* The desmoid tumor. III. A Biochemical and Genetic Analysis // *Ibid.* — 1982b. — Vol. 77. — P. 681–685.
46. *Hefti F., Laer L. Von.* Behandlungsmöglichkeiten des Desmoid-Tumors im Wachstumsalter // *Z. Kinderchir.* — 1984. — Bd 39. — Suppl. 1. — S. 45–47.
47. *Hill D.R., Newman H., Phillips T.L.* Radiation therapy of desmoid tumors // *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.* — 1973. — Vol. 117, N 1. — P. 84–89.
48. *Hinze M.* Zum Krankheitsbild der Desmoide // *Chirurg.* — 1965. — Bd 36. — S. 193–197.
49. *Karshmer N., Barbano A.Y.* Desmoid tumors // *Surgery.* — 1951. — Vol. 30, N 5. — P. 869–872.
50. *Keeley J.L., DeRosario J.L., Schairer A.E.* Desmoid tumors of the abdominal and thoracic wall in a child // *Arch. Surg.* — 1960. — Vol. 80. — P. 144–158.
51. *Kobayashi H., Kotoura Y., Hosono M. et al.* MRI and scintigraphic features of extraabdominal desmoid tumors // *Clin. Imaging.* — 1997. — Vol. 21, N 1. — P. 35–39.
52. *Kruk-Zagajewska A., Wierzbicka V., Szymas J.* Desmoid tumor of parotid gland // *Otolaringol. Pol.* — 2000. — Vol. 54, N 1. — P. 75–78.
53. *Kuntz R.M. Von, Kuntz B.T.M., Bary S. Von, Meister P.* Aggressive fibromatose // *Zentralbl. Chir.* — 1980. — Vol. 105. — P. 172–184.
54. *Lacomme Y., Piquet J.J., Desaulty A. et al.* Tumeurs desmoides cervico-faciales. // *Tumeurs conjunct. cervicofaciales.* 18 Congr. Soc. Fr. Carcinol. Cervico-faciale. — Paris, 1986. — P. 114–123.

55. *Lamlum H., Ilyas M. et al.* The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5, N 9. — P. 1071–1075.
56. *Leibel S.A., Warra W.M., Hill D.R. et al.* Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1983. — Vol. 9, N 8. — P. 1167–1171.
57. *Leidberg G., Lindholm K., Lindstedt E., Lindstedt G.* Gardner's syndrome // *Acta Chir. Scand.* — 1970. — Vol. 136. — P. 81–84.
58. *Lewis J.J., Boland P.J., Leung D.H. et al.* The enigma of desmoid tumors // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229, N 6. — P. 866–872.
59. *Lipschutz A., Grismali J.* On the antibromatogenic activity of synthetic progesterone in experiments with 17-caprylic and dioleic esters of estradiol // *Cancer Res.* — 1944. — Vol. 4. — P. 186–190.
60. *Maggi O., Gentileschi G., Petrassi R. et al.* Il tumore desmoide // *Clin. Eur.* — 1981. — Vol. 20, N 2. — P. 318–324.
61. *Meyer W., Sailer R., Katch E.* Die chirurgische Therapie von Desmoidfibromen ("aggressive fibromatose"). // *Zentralbl. Chir.* — 1982. — Bd 107. — S. 378–384.
62. *Middleton S.B., Frayling I.M., Phillips R.K.* Desmoids in familial adenomatous polyposis are monoclonal proliferations // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 82, N 4. — P. 827–832.
63. *Muller J.* Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. — Berlin, 1838. Цит: по Шлопов В.Г., 1968.
64. *Pages A., Broquerie E.* Dix-huit observations de desmomes // *Semin. Hop. Paris.* — 1979. — Vol. 55, N 21–22. — P. 1109–1113.
65. *Pearman R.O., Mayo C.W.* Desmoid tumors // *Ann. Surg.* — 1942. — Vol. 115. — P. 114–125.
66. *Pereyo N.G., Heimer W.L.* Extraabdominal desmoid tumor // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996. — Vol. 34, N 2. — Pt 2. — P. 352–356.
67. *Peters P.E., Friedmann G.* Radiologische Diagnostik maligner peripherer Weichteiltumoren // *Radiologe.* — 1983. — Vol. 23, N 11. — P. 502–511.
68. *Ramsey R.H.* The pathology diagnosis and treatment of extra-abdominal desmoid tumors // *J. Bone Joint Surg.* — 1955. — 37a. — P. 1012–1018.
69. *Rao Bhaskar N., Horowitz Mare E. et al.* Challenges in the treatment of childhood fibromatosis // *Arch. Surg.* — 1987. — Vol. 122, N 11. — P. 1296–1298.
70. *Shao Yong-fu et al.* Extraabdominal desmoid tumors: analysis of 26 cases // *Chin. J. Oncol.* — 1989. — Vol. 11, N 6. — P. 461–463.
71. *Shin K.H., Shin S.J., Lee D.H. et al.* The role of radiotherapy in the treatment of aggressive fibromatosis // *Yonsei Med. J.* — 2000. — Vol. 40, N 5. — P. 439–443.
72. *Somerville Jennifer E., Biggart J.D.* Fibromatosis of the breast: a benign lesion which simulates a carcinoma // *Ulster Med. J.* — 1989. — Vol. 58, N 1. — P. 97–99.

73. *Steyer A.* Beitrag zu den Desmoiden (Dermatofibrosarkomen) der Bouchdecke // *Zentralbl. Chir.* — 1964. — Bd 89. — S. 584–593.
74. *Svanvik J., Knutsson F., Jansson R., Ekman H.* Desmoid tumor in the abdominal wall after treatment with high dose estradiol for prostatic cancer // *Acta Chir. Scand.* — 1982. — Vol. 148, N 3. — P. 301–303.
75. *Tan Y.Y., Low C.K., Chong P.Y.* A case report on aggressive fibromatosis with bone involvement // *Singapore Med. J.* — 1999. — Vol. 40, N 2. — P. 111–112.
76. *Torres C.F., Korones D.N., Pilcher W.* Multiple ependymomas in a patient with Turcot's syndrome // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — Vol. 28, N 1. — P. 59–61.
77. *Walker H.* Fascien-Desmoide: Zugleich eine Betrachtung des Semimalignitätsbegriffes // *Helv. Chir. Acta.* — 1963. — Vol. 20. — P. 175–195.
78. *Weyl-Ben-Arush M., Meller I. et al.* Multifocal desmoid tumor in childhood: report of two cases and review of the literature // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1998. — Vol. 15, N 1. — P. 55–61.