

## ГЛАВА ІХ

### РАК ШЛУНКА

Академік АМН України, професор Бондар Г.В.,  
професор Попович О.Ю., професор Бондар В.Г.

Рак шлунка належить до найбільш розповсюджених пухлинних захворювань людини. Щорічно у світі на цю патологію занеджують 700800 тисяч чоловік. В економічно розвинутих країнах питома вага раку шлунка досягає 50% від усіх пухлин шлунковокишкового тракту і 15% пухлин взагалі.

#### Захворюваність

Розповсюдженість раку шлунка неоднакова. У слаборозвинених країнах захворюваність і смертність від раку шлунка вища, ніж у розвинутих. Відзначається досить виражена залежність рівня захворюваності від етнічних і расових особливостей: японці, корейці, в'єтнамці, гавайці й аборигени Аляски – найбільш піддані ризику захворіти на рак шлунка; білі іспанці, китайці і негроїдні раси складають проміжну групу; для інших білих рас і філіппінців ризик виникнення пухлини значно нижчий.

Захворювання найбільш розповсюджено в країнах південносхідної Азії, Європи (Ісландія, Фінляндія, Німеччина, Польща, Угорщина, Словаччина), Південної Америки. Близько 40% хворих на рак шлунка реєструються в Китаї, де ця форма раку є найчастішою в осіб обох статей. Найвища захворюваність серед населення розвинутих країн зареєстрована в Японії (чоловіки – 80,0; жінки – 33,0), найнижча – у США (чоловіки – 10,0; жінки – 5,9). Примітно, що захворюваність на рак шлунка в США знизилася за останні 40-50 років у кілька разів і складає усього 3% від усіх злоякісних захворювань. Американські дослідники вважають, що це результат впровадження і пропаганди «здорового способу життя» і, насамперед, значних змін у харчуванні населення: за ці роки мешканці США стали краще харчуватися (рафінована, добре оброблена страва, овочі, фрукти, соки), припинили вживати міцні алкогольні напої в нерозбавленому вигляді і, що дуже важливо, стали менше палити.

Україна входить у десятку країн світу з найбільш високою захворюваністю на рак шлунка: чоловіки – 39,5, жінки – 22,4 на 100 000 населення, таким чином щорічно в країні захворюють близько 16-17 тисяч чоловік. Чоловіки хворіють на рак шлунка в 2 рази частіше, ніж жінки. Рівень захворюваності в значній мірі залежить від віку хворих і коливається в чоловіків від 15,0 у віці 30-39 років до 352,1 у віковій групі понад 70 років, у жінок, відповідно: 8,2 і 177,4, пік захворюваності припадає на віковий період 75-79 років. Не випадково серед пацієнтів більше 55% хворих, яким понад 60 років і 15-20% – понад 70 років.

Слід зазначити, що останніми роками в багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, відзначається стабілізація і, навіть, деяке зниження рівня захворюваності на рак шлунка. Причина цього поки не зовсім ясна, тому що не може бути пояснена активною профілактикою чи успіхами в лікуванні.

### Епідеміологія

Причини виникнення злоякісних новоутворень шлунка, зважаючи на все, різноманітні і до кінця не зрозумілі. Рівень захворюваності залежить від багатьох екзо- і ендогенних факторів, певну роль відіграють природні гео-гідрохімічні умови: недостача у ґрунті кобальту, магнію, нікелю, ванадію; надлишок кальцію, міді, цинку, нікелю, хрому і підвищена мінералізація води. Слизова шлунка піддається найбільш інтенсивному впливу різних, у тому числі і канцерогенних факторів, що надходять в організм з їжею.

Важливе місце приділяється порушенням режиму харчування: переїданню, вживанню жирної їжі і смажених страв, маринованих овочів, копченої і в'яленої риби. Вживання солоних продуктів підвищує ризик виникнення пухлини в чоловіків у 4 рази, у жінок – у 7 разів (Мацуама К, 1984). У той же час щоденне вживання молока, молочних продуктів, фруктів і зелених овочів суттєво знижує захворюваність (Соргеа Р, 1985). Відзначений безсумнівний зв'язок раку шлунка з високою кількістю нітросполук у страві, численні дослідження показали, що нітрати, які містяться в харчових продуктах, у порожнині шлунка легко перетворюються в нітрити, які, у свою чергу, перетворюються в нітрозаміни, що володіють доведеною канцерогенною дією. Слід зазначити, що утворення нітрозамінів відбувається більш інтенсивно на фоні зниженої кислотності шлункового соку.

Певну роль у виникненні захворювання відіграють вживання міцних алкогольних напоїв і паління. Ризик виникнення раку шлунка в осіб, котрі палять, вищий в 1,3-1,5 рази. Смертність від раку шлунка в людей, які почали палити в юнацькому віці, складає 206,9-381,4, а в тих, що не палять, – 144,7.

Ще не повною мірою вивчена роль генетичних факторів у виникненні захворювання, хоча саме з цим пов'язують високу захворюваність на рак шлунка в Японії. Останніми роками привертає увагу роль *Helicobacter pylori* (НР) у виникненні пухлин шлунка. НР – інфекція досить поширена, вона уражає до 96% населення деяких країн. Незважаючи на певний зв'язок між НР-інфекцією і раком шлунка, упевненості в реальній залежності немає. Наприклад, захворюваність чоловіків у 1,54 рази вища, у той час, як рівень НР-інфікованості чоловічого і жіночого населення приблизно однаковий; у пацієнтів з дуоденальною виразкою, серед яких рівень НР-інфікованості досягає 100%, захворюваність на рак шлунка в два рази нижча, ніж у популяції;

у деяких країнах, на фоні високої НРінфікова ності рівень захворюваності на рак шлунка невисокий. Однак, примітний той факт, що в спостереженнях фінських дослідників цілеспрямована рання ерадикація НРінфекції, спрямована на усунення хронічного гастриту в пацієнтів, призвела до прямо пропорційного зниження захворюваності на рак шлунка. Виходячи з теорії багатоступінчастого канцерогенезу, можна припустити, що НР-інфекція призводить до розвитку хронічного атрофічного гастриту, що і є першою ланкою в тривалому процесі виникнення пухлини. НР-інфекція є імовірною причиною близько 42% випадків раку шлунка, у 1994 році Міжнародне Агенство з вивчення раку включило *Helicobacter pylori* у список канцерогенів.

### **Передракові захворювання шлунка**

Цілком обгрунтована думка про те, що рак шлунка «є останньою ланкою довгого ланцюга попередніх йому змін, які можна назвати «передпухлинними чи передраковими» (Л.М.Шабад, 1967). На даний час розрізняють **передракові стани** слизової шлунка, які за певних умов можуть призвести до виникнення злоякісної пухлини (хронічні гастрити, хронічні виразки і поліпи, оперований шлунок і т.і.), і **передракові зміни** – гістологічно підтвержені зміни слизової, які свідчать про розвиток процесу в бік злоякісного переродження (дисплазії різного ступеня).

**Пацієнти, які перенесли раніше операції на шлунку**, особливо за Більрот-ІІ, мають підвищений ризик через багато років захворіти на рак шлунка внаслідок зміни складу шлункової флори, підвищеного утворення нітратів і нітритів, дуоденального рефлюкса й ахлоргідрії – які сприяють канцерогенезу. Частота виникнення пухлини в цій групі досягає 20%, а пік захворюваності відзначається через 15-20 років після резекції шлунка.

**Хронічний гастрит** складає 50-60% шлункової патології. На думку більшості дослідників частота виникнення раку шлунка у хворих на гіпо-, нормо- і гіперацидні гастрити практично така ж, як і серед усього населення. Тільки тривалий **хронічний анацидний гастрит** становить реальну небезпеку з частотою малігнізації до 13%.

Досить великий ризик малігнізації при **хворобі Менетріє** (складчастий гастрит) – від 8 до 40% і **перніціозної анемії**, що завжди супроводжується атрофічним гастритом і призводить до малігнізації в 10-20% випадків.

Дискутабельним залишається питання про злоякісну трансформацію **виразок шлунка**. Багато дослідників вважають, що, на відміну від гострої виразки, **хронічна кальозна виразка** шлунка, особливо в осіб похилого віку, повинна розглядатися як потенційний передрак, а пацієнти цієї групи повинні знаходитися під динамічним ендоскопічним контролем з обов'язкови-

ми повторними морфологічними дослідженнями. При цьому необхідно враховувати, що можлива виразка інфільтративних форм раку та епітелізація малігнізованих виразок; строки загоєння виразок індивіду альні і не можуть бути критерієм диференціальної діагностики; виразку, яка зарубцювалася, з утворенням перерив частоти складок варто вважати малігнізованою.

**Поліпи** складають 5-10% серед доброякісних новоутворень шлунка, при цьому чоловіки хворіють у 2-4 рази частіше. Розрізняють одиночні і множинні поліпи, а також тотальний поліпоз шлунка. Частота малігнізації поліпів коливається в широких межах, від 3% до 60% і, деякою мірою, корелює з їх кількістю. Загальноприйнятою є думка, що хворі з **поліпами шлунка** повинні бути віднесені до групи підвищеного ризику, особливо це стосується **множинних і аденоматозних** поліпів, імовірність малігнізації яких досягає 27-38%.

Усі хворі з **передраковими** захворюваннями шлунка по винні знаходитися на диспансерному обліку й одержувати планову протирецидивну і патогенетичну терапію. Планові обстеження, які включають обов'язкову фіброгастроскопію з біопсією, проводяться в цій групі пацієнтів не рідше, ніж 1-2 рази на рік.

Ризик виникнення пухлини шлунка збільшують **деякі природжені особливості**: чоловіча стать, група крові II (A), наявність злоякісних новоутворень (особливо раку шлунка) у родичів, родинні ракові синдроми (спадкоємний неоплі-позний рак ободової кишки (синдром Лінча), родинний аденоматозний поліпоз.

Є підстави говорити про генетичну схильність до виникнення раку шлунка, при наявності якої ризик захворювання збільшується в 2 рази (класичний приклад – нащадки Наполеона Бонапарта, серед яких захворювання виявлялось в усіх поколіннях).

Таким чином, групи підвищеного ризику виникнення злоякісної пухлини шлунка можна сформулювати так:

- особи чоловічої статі, яким більше 50 років, які нерегулярно харчуються, палять і вживають алкоголь,
- особи, родичі яких страждали на злоякісні захворювання,
- хворі, які перенесли операції на шлунку або страждають на хронічні, у тому числі передракові, захворювання шлунка (поліпоз, анацидний гастрит, кальозна виразка і т.і.).

Ці пацієнти повинні знаходитися під диспансерним спостереженням і регулярно (1-2 рази на рік) піддаватися фіброгастроскопії з морфологічним дослідженням біопсій-ного матеріалу.

## **Профілактика раку шлунка**

Успішна профілактика раку шлунка на сьогодні стала реальністю. Існуючий досвід показує, що в ряді випадків рак шлунка можна досить успішно попередити. Так, у США активне впровадження «здорового способу життя» призвело до того, що рак шлунка став рідкісним захворюванням. Дотримуючись певного режиму харчування, можна значно знизити несприятливий, в онкологічному розумінні, вплив вживаної страви: необхідно регулярно харчуватись, варто уникати консервованих, маринованих, смажених на жирі, і копчених продуктів, вживати в їжу більше свіжих овочів і фруктів, цибулі і часнику, молочних і кисломолочних продуктів, вітаміну С, круп грубого помелу, хліб з висівок. Необхідно відмовитися від паління, надмірного вживання алкоголю та вживання міцних і сурогатних алкогольних напоїв (особливо в сполученні з жирною, смаженою, копченою і солоною стравою), контролювати масу тіла й активно займатися фізичною працею і спортом. Незважаючи на те, що вищезгадані профілактичні засоби носять досить загальний характер, їх ефективність переконливо підтверджується численними прикладами.

Що стосується боротьби з НРінфекцією, то в цьому напрямку найбільш реальним і обґрунтованим варто вважати розробку активної вакцини, доступної широким прошаркам населення. У той же час існують повідомлення про ефективність часнику при НРінфекції, що пояснюється його бактеріцидною дією.

### **Класифікація і патологічна анатомія раку шлунка**

Для зручності визначення місцевого розповсюдження пухлинного процесу шлунок прийнято поділяти на 3 ана томічні відділи, умовним розподілом великої і малої кривизни на три рівні частини: верхня третина (кардія і фундальний відділ), середня третина (тіло шлунка), нижня третина (вихідний відділ). Пухлину відносять до того відділу, де вона приблизно виникла або де знаходиться її більша частина.

Найчастіше, у 22,4-70% випадків, пухлина локалізується в нижній третині шлунка, трохи рідше – 19,5-34,3% у середній і ще рідше – 15-25% у верхній третині. Майже в половині випадків рак виникає на малій кривизні шлунка. В бік кардії і стравоходу пухлина росте практично безперешкодно, у той же час, поширення на дванадцятипалу кишку з боку слизової буває рідко.

За гістологічною будовою розрізняють декілька найбільш розповсюджених типів раку шлунка (класифікація ВООЗ, 1982):

1. Аденокарцинома (папілярна, тубулярна, муцинозна, персневидно-клітинний рак).
2. Залозисто-плоскоклітинний рак.
3. Плоскоклітинний рак.

4. Недиференційований рак.

5. Рак, який не класифікується.

6. Інші пухлини (лейоміосаркома, лімфогранулематоз, лімфосаркома, ретикулосаркома і т.і.).

Багато авторів, особливо європейські, вважають доцільним розглядати також різні типи аденокарцином (за Lauren): інтерстиціальний, солідний і змішаний.

А. Інтерстиціальний (кишковий) тип – рак, що утворився на фоні довгострокового хронічного гастриту (Нр-інфекція), залозистий, більш диференційований і прогностично сприятливіший.

В. Солідний (дифузний) тип – високоагресивна, менш диференційована, інфільтративно зростаюча пухлина, схильна до метастазування і прогностично менш сприятлива.

С. Змішаний тип – поєднує ознаки диференційованої і низькодиференційованої пухлини, більше відповідаючи солідному типу.

Крім того, гістологічне заключення включає оцінку ступеня злоякісності пухлини, визначення глибини проростання і наявності ракових клітин у просвіті судин, лімфоїдної і плазматичної інфільтрації, стану регіонарного лімфатичного апарата.

### **Класифікація за системою TNM**

Для більш точної оцінки поширеності пухлинного процесу за єдиними правилами застосовується класифікація за системою TNM, розроблена Міжнародним протираковим товариством у 1965 р. На даний час в Україні на практиці застосовуються версії TNM 4,5 і 6 перегляду, прийняті ВООЗ у 1989, 1997 і 2002 роках.

Застосування міжнародної класифікації дозволяє в до сить повній мірі позначити розповсюдження пухлинного процесу, обрати необхідний метод лікування, дати оцінку прогнозу захворювання і коректно порівнювати результати лікування.

### **Класифікація за системою TNM (6-е видання 2002 рік)**

**T – первинна пухлина**

T<sub>is</sub> – преінвазивна карцинома.

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається.

T<sub>1</sub> – пухлина обмежена слизовою оболонкою шлунка або слизовим і підслизовим шаром, незалежно від величини і локалізації.

T<sub>2</sub> – пухлина інфільтрує м'язовий або субсерозний шар.

T<sub>3</sub> – пухлина проростає серозну оболонку без інвазії в сусідні структури.

$T_4$  – пухлина, що поширюється на сусідні структури.

$T_x$  – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

**N – регіонарні лімфатичні вузли**

$N_0$  – немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

$N_1$  – наявність метастазів у 1-6 регіонарних лімфовузлах;

$N_2$  – наявність метастазів у 7-15 регіонарних лімфовузлах;

$N_3$  – наявність метастазів більш, ніж у 15 регіонарних лімфовузлах.

(Під регіонарними розуміються лімфатичні вузли, розташовані уздовж великої і малої кривизни, черевного стовбура, лівої шлункової, загальної печінкової і селезінкової артерій. Наведені зміни свідчать про те, що класифікації 5-6 перегляду орієнтовані на застосування в хірургічному лікуванні раку шлунка системної розширеної лімфаденоктомії).

**M – віддалені метастази**

$M_x$  – оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів не виявляється можливим.

$M_0$  – немає ознак віддалених метастазів.

$M_1$  – є віддалені метастази.

Гістологічно верифіковане розповсюдження пухлинного процесу – pTNM. Категорії pT, pN, pM відповідають категоріям TNM: pN<sub>ф</sub> – відповідно до класифікації 2002 р., матеріал для гістологічного дослідження після регіонарної лімфаденоктомії повинний включати не менше 25 лімфовузлів).

**G – ступінь диференціювання пухлини**

G – ступінь диференціювання не визначений.

$G_1$  – високий ступінь диференціювання.

$G_2$  – середній ступінь диференціювання.

$G_3$  – низький ступінь диференціювання.

$G_4$  – недиференційований рак.

На підставі особливостей анатомічного росту раку шлунка прийнято розрізняти такі його макроскопічні форми:

1. Екзофітна форма (50-60%), коли пухлина росте в просвіт шлунка:

1.1. Бляшковидний;

1.2. Поліповидний;

1.3. Блюдцевидний;

1.4. Невизначеної форми.

2. Інфільтративна форма (40-50%), ендофітна – пухлина інфільтрує стінку органа:

2.1. Виразково-інфільтративна;

2.2. Дифузно-інфільтративна:

- а) шкір;
- б) субмукозний;
- в) плоскоінфільтративний.
- г) невизначеної форми.

3. Змішана (мезофітна) форма.

Загальноновизнаною є також класифікація за Borrmann (1926), згідно з якою розрізняють:

- 1. Грибовидний або поліповидний тип з екзофітним ростом в просвіт шлунка.
- 2. Екзофітновиразковий тип – блюдцеподібний рак з чіткими межами.
- 3. Виразковоінфільтративний тип – пухлина без чітких меж з інтрамуральною інфільтрацією стінки шлунка.
- 4. Дифузноінфільтративний тип – дифузне ураження стінки шлунка за типом *linitis plastica*.

Встановлено, що поширення ракових клітин за межі пухлини, головним чином, по підслизовому шару, складає при екзофітних пухлинах 6-8 см від краю пухлини, а при ендофітних – 8-10 см, найбільш виражено це в проксимальному напрямку. При пухлинах верхньої третини шлунка в 14-35% хворих відзначається ураження стравоходу (гастроезофагеальний рак), а при раку кардії – у 80% (кардіоезофагеальний рак). Значно рідше буває поширення на дванадцятипалу кишку при пухлинах вихідного відділу шлунка (35%).

### **Метастазування раку шлунка**

Рак шлунка належить до пухлин з високим метастатичним потенціалом, при цьому лімфогенний шлях метастазування є основним. Морфологічною основою лімфогенного метастазування є лімфатичні сплетіння в глибоких шарах субмукози й у субсерозному шару (слизова шлунка не містить лімфатичних судин). Пухлинні емболі проникають у просвіт інтрамуральних лімфатичних судин і струмом лімфи заносяться в лімфовузли. Під час росту пухлини спочатку з'являються лімфогенні метастази, потім – гематогенні, а при виході пухлини на серозу ( $T_3$ - $T_4$ ) – імплантаційні.

Інтенсивність лімфогенного метастазування прямо пов'язана з розповсюдженням пухлинного процесу, метастази в лімфовузли виявляються приблизно в 70% усіх лапаротомій з приводу раку. При пухлинах  $T_1$  лімфогенні метастази виявляються в 9-11% випадків, при  $T_2$  – у 35-40%, при  $T_3$ - $T_4$  – у 62-70%.

У залежності від локалізації пухлини існують різні шляхи лімфогенного метастазування. В шлунку розрізняють чотири основних басейни лімфовідтоку, кожний з яких включає 4 етапи.



Перший басейн збирає лімфу від нижньої третини шлунка, яка прилягає до великої кривизни: перший етап метастазування – лімфовузли шлунково-ободової зв'язки, другий – лімфовузли по нижньому краю підшлункової залози і за воротарем, третій – лімфовузли брижі тонкої кишки, четвертий – парааортальні лімфовузли. У другий басейн відтікає лімфа від нижньої третини малої кривизни: перший етап – ретропілоричні вузли, другий – лімфовузли малого сальника, третій – лімфовузли печінково-дванадцятипалої зв'язки, четвертий – лімфовузли воріт печінки. Третій басейн збирає лімфу від середньої третини шлунка, передньої і задньої стінок, кардії: перший етап – лімфовузли малого сальника, другий – лімфовузли по ходу лівих шлункових судин, третій – лімфовузли по верхньому краю підшлункової залози, четвертий – параезофагеальні лімфовузли. Четвертий басейн збирає лімфу від верхньої третини шлунка: перший етап – лімфовузли шлунково-ободової зв'язки, другий – лімфовузли по ходу коротких артерій, третій – лімфовузли воріт селезінки, четвертий – лімфовузли самої селезінки.

Слід зазначити, що в клініці ця схема, на жаль, мало застосовна, тому що на практиці процес лімфогенного метастазування у більшості випадків втрачає будь-які закономірності. Вищевказаний розподіл басейнів лімфовідтоку в достатній мірі умовний, тому що, на думку більшості дослідників, у випадку метастатичного ураження лімфовузлів напрямок відтоку лімфи змінюється, а при множинному ураженні стає хаотичним. Крім того, у 10-15% випадків виявляються так звані «плигаючі метастази» – ураження лімфатичних вузлів наступного анатомічного етапу метастазування, минаючи попередній. Саме це і є одним з аргументів на користь розширеної лімфаденектомії при раку шлунка, коли видаляються всі групи регіонарних лімфовузлів поза залежністю від стадії пухлинного процесу.

З метою стандартизації термінології позначення регіонів лімфатичних вузлів шлунка, Японське товариство з вивчення раку шлунка (JRS GC) запропонувало в 1963 році їх класифікацію, яка в даний час одержала загальне визнання. Відповідно до класифікації (JRS GC), виділяють такі групи регіонарних лімфовузлів шлунка:

- 1 – праві паракардіальні,
- 2 – ліві паракардіальні,
- 3 – малої кривизни,
- 4 – великої кривизни:
- 4s – ліва група (лімфовузли уздовж лівої шлунково-сальникової артерії і коротких артерій),
- 4d – права група (лімфовузли уздовж правої шлунково-сальникової артерії),
- 5 – надворотареві,

- 6 – підворотареві,
- 7 – уздовж лівої шлункової артерії,
- 8 – уздовж загальної печінкової артерії,
- 9 – навколо черевного стовбура,
- 10 – воріт селезінки,
- 11 – уздовж селезінкової артерії,
- 12 – печінково-дванадцятипалої зв'язки,
- 13 – задньої поверхні підшлункової залози,
- 14 – кореня брижів,
- 15 – навколо середньої ободової артерії,
- 16 – парааортальні,
- 110 – нижні параезофагеальні,
- 111 – діафрагмальні.

У залежності від локалізації пухлини, всі згадані лімфовузли умовно розділені на групи ( $N_0, N_1, N_2, N_3$ ), що відповідають символам  $N$  у системі TNM. Варто підкреслити, що й у Міжнародній і в Японській системах класифікації лімфовузлів шлунка символ  $N$  ні в якій мірі не відбиває етапність лімфовідтоку і послідовність метастазування, позначаючи лише їх анатомічну локалізацію.

$N_1$  – перший етап, перигастральні лімфовузли, розташовані у зв'язковому апараті шлунка, № 1-6;

$N_2$  – другий етап, заочеревинні лімфовузли уздовж гілок черевного стовбура, № 7-11;

$N_3$  – третій етап, лімфовузли гепатодуоденальної зв'язки, ретропанкреатодуоденальні, брижі ободової кишки, парааортальні, № 12-16.

Доведено, що в 60-90% хворих на рак шлунка, особливо в розповсюджених стадіях, у кровоносному руслі циркулюють пухлинні клітини. Тому гематогенні метастази (у печінку, легені, наднирники, кістки) виявляються в 25,0-60,0% первинних хворих.

При раку шлунка  $T_3$ - $T_4$ , коли пухлина виходить за межі стінки органа, створюються умови для поширення ракових клітин імплантаційним шляхом, як наслідок – у 32-39% хворих розвивається канцероматоз очеревини. Доведена кореляція між площею ураження серози і частотою виявлення вільних ракових клітин у змивах з черевної порожнини. До імплантаційних метастазів відносять метастаз Шнітцлера-Блюммера (в очеревину дугласова простору), метастаз сестри Джозеф (у пупок) і метастаз Крукенберга (у яєчник). Серед інших віддалених метастазів, які свідчать про неоперабельність процесу, можна назвати метастаз Вірхова (у надключичні вузли зліва), метастаз Айриша (у пахвові лімфовузли) і, що рідше зустрічаються, легеневі лімфангоїти.

## Ранній рак шлунка

Успіхи в розвитку методів діагностики раку шлунка й у лікуванні ранніх форм захворювання обумовили необхідність виділення «раннього раку шлунка», як практично виліковного захворювання.

Під «раннім раком» шлунка більшість дослідників розуміють пухлини розміром до 3,0 см, що локалізуються в межах слизової оболонки і не мають метастазів. Радикальне хірургічне лікування в цій стадії забезпечує 5, навіть, 10 річне виживання до 90-100%. В Україні ранній рак шлунка діагностується рідко і, частіше, випадково. У той же час, частка подібних пацієнтів у Японії складає 54-56% від загального числа хворих (Maruyama K, 1996).

Відповідно до класифікації Японського товариства гастроентерологів (1967), розрізняють три типи раннього раку:

- Тип 1 – виступаючий тип: поліповидні пухлини на широкій основі;
- Тип 2 – поверхневий тип:
  - А – піднята плоска поверхня;
  - В – плоска пухлина;
  - С – втиснена поверхня.
- Тип 3 – виразковий тип.

Частота раннього раку шлунка найбільш висока у віці 50-69 років. У зв'язку з відсутністю яких-небудь специфічних клінічних проявів діагностика раннього раку шлунка засно вана виключно на застосуванні фіброгастроскопії з біопсією як методу скринінгу.

## Клініка раку шлунка

Розглядаючи клінічну картину раку шлунка, необхідно відзначити ряд важливих моментів, які визначають тактику своєчасного виявлення захворювання.

По-перше, специфічних симптомів раку шлунка немає, і в ранніх стадіях захворювання протікає **безсимптомно**, а існуючі клінічні прояви в більшості випадків обумовлені супутньою патологією.

По-друге, клінічна картина захворювання залежить від локалізації пухлини, ступеня її поширеності і форми росту, а поява клінічних проявів свідчить, як правило, про розповсюджений пухлинний процес.

Останнє повною мірою належить і до так званого «синдрому малих ознак» (О.І. Савицький, 1947), який у більшій мірі характерний для великого пухлинного процесу і включає такі симптоми:

- змінення самопочуття, загальна слабкість, зниження працездатності;
- стійке погіршення апетиту, відраза до деяких видів страви;

– «шлунковий дискомфорт», почуття переповнення шлунка, відрижка, нудота, блювота;

– безпричинне схуднення;

– стійка анемія, блідість шкірних покривів, їх пастозність;

– депресія, апатія.

Серед інших синдромів раку шлунка можна відзначити такі, у порядку їх частоти і значимості:

**Шлункова кровотеча** і її прояви: блювота кров'ю і «кавовою гущею», блідість шкірних покривів, слабкість, анемія, мелена, головні болі, задишка, тахікардія. При масивній кровотечі на перший план виступають симптоми гострої крововтрати і кровотечі в просвіт шлунково-кишкового тракту, при хронічному – симптоми анемії.

**Болі в епігастрії**, частіше ниючі, глухі, не сильні, які не мають періодичності і сезонності, не пов'язані з прийомом їжі, іноді іррадіюючі в зону серця – при раку кардії, або в спину – при пророщенні підшлункової залози і заочеревинного простору.

**Диспептичний синдром**, який у більшості випадків обумовлений порушенням функції шлунка при пухлинах нижньої і верхньої третини, які супроводжуються розвитком стенозу вихідного чи проксимального відділу з відповідними клінічними проявами.

У залежності від локалізації пухлини, можна відзначити характерні риси клінічної картини захворювання.

Для пухлин **вихідного відділу** шлунка, внаслідок розвитку **стенозу** і порушення евакуаторної функції, більш характерні: нудота, відрижка, почуття переповнення шлунка, блювота з'їденої напередодні неперетравленої їжі. У подібних випадках можна виявити ознаки перерозтягнення шлунка – велика кривизна пальпується в мезогастрії, визначається «шум плескоту» і т.і.

При пухлинах **проксимального відділу шлунка і кардіоезофагеальної зони** особливе місце серед диспептичних симптомів займає **дисфагія**, під якою мається на увазі відчуття утрудненого проходження їжі в загруднинній зоні. Спочатку дисфагія буває непостійною й обумовлена в більшій мірі спазмом кардії. У випадках які далеко зайшли, при вираженому стенозі, хворі не можуть навіть пити воду. Обов'язково вимі при наявності дисфагії є рентгенівське й ендоскопічне дослідження, які дозволяють диференціювати рак і схожі за клінікою захворювання. Грубою тактичною помилкою варто вважати неврологічне лікування хворих з дисфагією, тому що симптоматична терапія спочатку дає тимчасовий ефект, затушовуючи справжню причину захворювання. Болі при пухлинах проксимального відділу шлунка часто іррадіюють в зону серця і ліве плече, симулюючи стенокардію.

При пухлинах тіла шлунка превалюють **загальні симптоми**: зниження апетиту, немотивована загальна слабкість, болі в епігастрії, нездужання, схуднення, субфебрилітет – які зустрічаються також і в 75% усіх хворих на рак шлунка, переважно в розповсюджених стадіях захворювання.

Важливу інформацію можна одержати при правильно проведеному огляді хворого. При зовнішньому огляді необхідно звернути увагу на стан шкірних покривів: блідість, пастозність, сухість, жовтушність. Пальпаторно визначають наявність або відсутність пухлини в епігастральній зоні, збільшення печінки, ознаки переповнення шлунка і наявності вільної рідини в черевній порожнині. З метою виявлення віддалених метастазів досліджують надключичні і пахові зони, пупок і обов'язково виконують пальцеве ректальне чи бімануальне (у жінок) дослідження.

Клінічні прояви раку шлунка різноманітні, неспецифічні і складні для трактування. Тому, в конкретному випадку, при оцінці кожного симптому для установлення правильного діагнозу необхідний індивідуальний підхід. Абсолютним правилом повинно бути положення, відповідно до якого найменші відхилення в плинні хронічного захворювання шлунка, а тим більше поява нових, навіть незначних скарг, повинні бути приводом для обов'язкового спеціального дослідження, що включає ендоскопію з біопсією.

Необхідно згадати клінічні прояви ускладненого раку шлунка. Ускладнення, яке зустрічається найчастіше (до 13,5%), – **шлункова кровотеча**, при гострій кровотечі на перший план виступають: блювота кров'ю чи «кавовою гущею», мелена і прояви гострої крововтрати: слабкість, блідість, холодний піт, тахікардія, у випадках масивної кровотечі – колапс. При тривалій хронічній кровотечі превалюють загальні симптоми анемії.

**Перфорація шлунка** також належить до числа досить частих ускладнень і зустрічається у 8-9% хворих. У більшості випадків клінічна картина починається з появи сильного (кинджального) болю в епігастрії, характерного і для перфорації (прориву) стінки шлунка при виразковій хворобі. Потім починає розвиватися клініка перитоніту, вираженість якої, деякою мірою, залежить від інтенсивності надходження шлункового вмісту у вільну черевну порожнину. Варто мати на увазі, що у хворих з розповсюдженим пухлинним процесом, при вираженій анергії, перитоніт може розвиватися ніби поволі, без характерних клінічних проявів, на фоні прогресуючого погіршення стану хворого.

Клінічна картина **стенозу** вихідного або проксимального відділів шлунка досить характерна: при стенозі антрального відділу – нудота, блювота, відрижка з неприємним запахом, ознаки переповнення шлунка. При раку кардіального відділу на перший план виступає дисфагія різного ступеня вираженості, аж до повної непрохідності стравоходу, гіперсаливація, регургітація.

## Методи діагностики раку шлунка

На сьогоднішній час методи діагностики раку шлунка розроблені настільки, що дозволяють діагностувати захворювання в найраніших стадіях, коли пухлина має розміри в декілька міліметрів. Основним методом діагностики є **фіброгастроскопія з обов'язковою біопсією** (мається на увазі полібіопсія – узяття матеріалу з декількох місць (не менше п'яти) підозрілої ділянки слизової оболонки з морфологічним вивченням біоптата. Це дослідження в обов'язковому порядку повинно проводитися усім хворим з підозрою на рак шлунка, за винятком тих край рідкісних випадків, коли є протипоказання до нього. Як метод скринінгу фіброгастроскопія повинна застосовуватися не рідше, ніж один раз у два роки, а при наявності «шлункових» скарг – і в групах ризику, щорічно.

Променеві методи діагностики – **рентгенографія і комп'ютерна томографія** – дозволяють вивчити змінення форми і розмірів органа, рельєф слизової шлунка, стан його стінки, функціональну активність, виявити поширення процесу на сусідні структури й ознаки збільшення регіонарних і заочеревинних лімфовузлів. При рентгеновському дослідженні застосовують такі методики: контрастування барієм, подвійне контрастування, метод тугого заповнення і штучну гіпотонію шлунка. При пухлинному ураженні шлунка можна відзначити такі види його деформації: укорочення малої кривизни, провисання антрального відділу, локальне утягнення великої кривизни, завиткоподібна деформація, звуження вихідного відділу або тіла, зменшення шлунка, каскадний перетин, деформація склепіння. Рентгендослідження дозволяє в ряді випадків діагностувати навіть ранній рак шлунка. Однак, рентгеновські методи не можна вважати основними в діагностиці пухлин шлунка, завершуючим методом обов'язково повинна бути фіброгастроскопія з біопсією.

**Комп'ютерна томографія** застосовується, головним чином, для уточнення розповсюдження пухлинного процесу і дозволяє більш чітко і детально на поперечних зрізах оцінити форму росту, рівень інфільтрації стінки шлунка, проростання в суміжні органи і тканини, збільшення заочеревинних лімфовузлів, наявність гематогенних метастазів у паренхіматозних органах. Слід мати на увазі, що метод не є специфічним у відношенні пухлинного росту, дозволяючи візуалізувати тільки явно збільшені і змінені структури і тому не може бути основним методом діагностики.

Як додаткові методи застосовуються **ультразвукове дослідження і ендосонографія**, які дозволяють до операції більш точно визначити поширеність пухлинного процесу і виявити віддалені метастази.

При необхідності використовують інвазивні методи діагностики: **пункційну біопсію, лапароцентез, лапароскопію**. Їх призначення – уточнююча діагностика з метою оцінки поширеності пухлинного процесу.

Останніми роками у світовій практиці одержали розповсюдження спеціальні комп'ютерні програми (Maruyama K. Siewert J.R), за допомогою яких, на підставі аналізу даних інструментальних методів дослідження, клінічної картини, морфології пухлини визначається поширеність пухлинного процесу, можливість виконання радикальної чи паліативної операції і прогноз виживання після хірургічного лікування.

### Рання діагностика раку шлунка

Запорукою успішного лікування раку шлунка є його рання діагностика. Враховуючи те, що в ранніх стадіях захворювання протікає **безсимптомно**, його діагностика повинна бути активною. Орієнтація в діагностиці на клінічні прояви раку шлунка (за принципом звертання) неминухо призводить до того, що виявляються лише розповсюджені форми захворювання. Так, в Україні 82–84% хворих на рак шлунка виявляють у стадіях T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>.

У той же час, в Японії в результаті застосування скри ніngu близько 64% хворих на рак шлунка виявляються в стадіях T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>, у тому числі близько 55% з раннім раком.

Японія – єдина країна світу, де реалізовані повномасштабні скринінгові програми щодо виявлення раку шлунка, які охоплюють мільйони жителів щорічно. Програма скри ніngu включає такі основні моменти:

- анкетування населення за допомогою спеціальних тестів, які дозволяють виявити «шлункові» скарги, ці анкети аналізують за допомогою ЕОМ і формують контингенти для такого обстеження;

- поліпозиційна флюорографія, яка дозволяє виконати контрастне дослідження шлунка в 10 стандартних положеннях, подальше вивчення рельєфу слизової шлунка дає змогу виявити осіб з підозрою на патологію шлунка, які підлягають дообстеженню;

- фіброгастроскопія з біопсією, як завершальний метод діагностики.

Скринінгові програми дозволяють виявити захворювання в ранніх стадіях, однак їх вартість досить велика, тому що з загальної маси обстежених лише в 0,15-0,2% вдається виявити рак шлунка. У зв'язку з цим, скринінг раку шлунка реалізований лише в Японії, де захворювання є національною проблемою.

В умовах України також потрібна цілеспрямована політика щодо створення суспільної думки, орієнтованої на необхідність **раннього, активного** виявлення раку шлунка. Необхідно виходити з того, що **в ранніх стадіях рак шлунка**

- **виліковне захворювання**. Незважаючи на певні складності, на сьогоднішній день цілком реальна організація диспансерного спостереження за пацієнтами групи ризику й особами, які мають «шлункові» скарги – з плановою фіброгастроскопією 1-2 рази на рік.

Обов'язковим повинно бути правило ендоскопічного дослідження в пацієнтів, яким понад 45 років, з появою навіть незначних скарг, які вказують на патологію шлунка. Для практично здорових осіб, яким понад 45-50 років, можна рекомендувати виконання фіброгастроскопії один раз у два роки – це дозволить, у разі з'явлення пухлини, діагностувати захворювання в ранній стадії і гарантувати лікування.

### **Хірургічна анатомія шлунка**

Шлунок розташовується у верхньому поверсі черевної порожнини, на 4/5 ліворуч від середньої лінії, його найширша частина – дно, цілком лежить у лівому підребер'ї, під куполом діафрагми. Найбільш фіксованими є кардія і воротар, інші відділи шлунка більш рухливі завдяки його зв'язковому апарату.

Малий сальник складається з трьох зв'язок: шлунково-діафрагмальної, шлунково-печінкової і печінково-дуоденальної. В останній між двома листками очеревини проходять, оточені нервовим сплетінням, лімфатичними судинами і клітковиною, справа – загальна жовчна протока, зліва – печінкова артерія, між ними і позаду – ворітна вена.

Від великої кривизни відходять шлунково-селезінкова зв'язка і великий сальник, який включає шлунково-ободову зв'язку.

У малому і великому сальнику уздовж великої і малої кривизни шлунка розташовані судини шлунка і перигастральні лімфатичні вузли.

Артерії шлунка утворюють дві дуги, відповідно до обох кривизн. Верхню дугу складають ліва (відходить від черевного стовбура) і права (відходить від печінкової артерії) шлункові артерії, які зливаються на рівні кута шлунка.

Нижня дуга утворена двома шлунково-сальниковими артеріями, права є гілкою шлунково-дванадцятипалої артерії, ліва відходить від селезінкової артерії поблизу воріт селезінки. У товщі шлунковоселезінкової зв'язки проходять короткі артерії шлунка – гілки селезінкової артерії до дна шлунка. Одноіменні з артеріями вени шлунка йдуть разом з ними і впадають у ворітну вену.

Іннервація шлунка здійснюється блукаючими і симпатичними нервами. Блукаючі нерви входять у черевну порожнину по передній і задній поверхнях стравоходу.

### **Лікування раку шлунка**

Основним методом лікування раку шлунка залишається хірургічний. Перше успішне видалення частини шлунка при раку виконав у січні 1885 року Т.Більрот. Оперуючи жінку зі стенозуючою пухлиною вихідного відділу, він наклав передній гастроентероанастомоз і, оскільки хвора добре переносила



втручання, закінчив операцію дистальною резекцією шлунка, заглушивши куксу дванадцятипалої кишки. Ця методика операції назавжди увійшла в історію хірургії як «резекція шлунка за Більрот-2». У 1897 році швейцарський хірург К.Шлаттер повністю видалив шлунок з приводу пухлини. Перше подібне втручання в Росії було вико нано В.М.Зиковим у 1911 році, примітно, що хвора після операції прожила більше 10 років.

Подальший розвиток хірургії шлунка почався після розробки методів загальної анестезії. В 60-70 роках ХХ століття були розроблені або удосконалені основні методики хірургічних втручань, запропоновані надійні методи формування стравохідних анастомозів. В результаті цього, до 80-90 рр. були вирішені основні проблеми, які стосуються надійності операцій та покращання безпосередніх результатів хірургічного лікування. Такі операції як гастректомія і субтотальна резекція шлунка, стали рутинними в практиці роботи провідних онкологічних центрів. Наступний етап пов'язаний з пошуком розв'язання проблеми профілактики післяопераційних функціональних порушень травлення і забезпечення якості життя хворих.

Величезний внесок українських хірургів у розробку методів лікування раку шлунка безсумнівний: в 1931р. львівський хірург Hilarowitz запропонував оригінальну методику стравохідного анастомозу, яка з успіхом у численних модифікаціях застосовується досі; «золотим фондом» хірургії є роботи патріарха нашої хірургії Шалімова О.О., відомих хірургів-онкологів Бондаря Г.В., Єфетова В.М., Ганула В.Л., М'ясоєдова Д.В., Коссе В. А. та ін.

В Україні накопичений один із найбільших в Європі досвід хірургічного лікування раку шлунка і гастроезофагеальної зони.

У нинішній час в хірургії раку шлунка застосовують три основних види оперативних втручань: радикальні, паліативні і симптоматичні.

**Радикальна** операція припускає видалення пухлини в межах здорових тканин, видалення регіонарного лімфатичного апарата (зв'язок з лімфовузлами, позаз'язкових лімфовузлів і заочеревинної клітковини), дотримання принципів абластики й антиблаستيки.

За японською класифікацією радикальна операція (типу А) – передбачає відсутність резидуальної пухлини з максимально сприятливим прогнозом виживання. Умовнорадикальна операція (типу В) допускає високу імовірність наявності осередків субклінічного метастазування з погіршенням прогнозу.

Показаннями до радикальної операції є:

- можливість повного видалення пухлини в межах здорових тканин;
- відсутність віддалених лімфо- і гематогенних метастазів, а також дисемінації пухлини по очеревині;
- функціональна перенесеність хірургічного втручання.

Мета **паліативної** операції (тип С – наявність резидуальної пухлини) – видалення можливо більшої маси пухлини для припинення прогресування процесу, усунення і профілактика розвитку супутніх пухлин ускладнень.

**Симптоматичні** операції спрямовані на усунення розвинених ускладнень (накладення обхідного анастомозу, зупинення кровотечі, ушивання перфорації).

За сучасними уявленнями методика хірургічної операції повинна відповідати трьом основним вимогам: забезпечувати необхідний радикалізм, гарантувати надійність і сприяти максимально можливому відновленню функції травного тракту.

Як радикальні операції в сучасній хірургії раку шлунка застосовують: субтотальну дистальну чи проксимальну резекції і гастректомію. Більшість онкологів вважають, що резекція шлунка повинна виконуватися тільки при невеликих ( $T_1$ – $T_2$ ) екзофітних пухлинах вихідного чи проксимального відділів, у всіх інших випадках необхідна гастректомія, ці вимоги стосуються й операцій при ранньому раку шлунка.

У разі раннього раку (неінвазивна карцинома в межах слизової, діаметром менше 2 см) можлива ендоскопічна мукектомія, видалення ділянки слизової оболонки шлунка через гастроскоп за допомогою коагулюючої петлі. Подібна методика краща, ніж різні методи лазерної або термічної деструкції пухлини, тому що дозволяє виконати детальне післяопераційне гістологічне дослідження видалених тканин.

При пухлинах  $T_1$ – $T_2$  можливі відеоендоскопічні оперативні втручання з обов'язковим виконанням стандартної лімфаденектомії.

Відповідно до принципів онкологічного радикалізму, операція повинна включати широке видалення зв'язкового апарату, повне видалення великого сальника і регіонарних лімфовузлів 12 етапів метастазування (перигастральних і паравазальних). Останніми роками широко обговорюється питання про застосування при раку шлунка розширеної лімфаденектомії (ЛАЕ), яка включає видалення заочеревинних і парааортальних лімфовузлів. Багаторічний досвід японських хірургів свідчить про те, що застосування принципової розширеної ЛАЕ при раку шлунка дозволяє значно (на 15-25%) поліпшити виживання хворих. Незважаючи на неоднозначне ставлення до цієї проблеми, у багатьох країнах світу (у тому числі й європейських) на даний час стандартною для радикальної операції вважається системна лімфодиссекція в обсязі  $D_2$  (моноблочне видалення перигастральних і заочеревинних лімфовузлів).

При поширенні пухлини проксимального відділу шлунка на стравохід, виконується гастректомія або проксимальна резекція з видаленням частини абдомінального чи наддіафрагмального відділів стравоходу. У випадках виходу пухлини за межі шлунка і на сусідні органи необхідні розширені, **комбіновані** опе-

рації з видаленням 2-3 органів: селезінки, товстої кишки, частини печінки і т.і. При виявленні одиничних віддалених метастазів (у печінку, підшлункову залозу, парааортальні лімфовузли) і технічній можливості видалення шлунка останніми роками в усьому світі виконуються **паліативні** гастректомії і резекції шлунка. Подібні втручання дозволяють попередити розвиток тяжких ускладнень, пов'язаних з прогресуванням пухлини, поліпшують якість життя хворих, створюють більш сприятливі умови для проведення хіміотерапії. Піонерами виконання подібних операцій понад 20 років тому були вітчизняні онкологи (Г.В.Бондар, 1986).

При неоперабельній пухлині з розвитком стенозу вихідного відділу або шлунка вираженої дисфагії виникає необхідність виконання **симптоматичних** операцій: обхідний гастроентероанастомоз, гастро- або ентеростома. Операції такого типу спрямовані на усунення тяжких ускладнень розповсюдженого пухлинного процесу.

Складна ситуація виникає при розвитку шлункової кровотечі, яка загрожує життю хворого. У таких випадках виконують паліативні операції або перев'язку судин шлунка. При можливості виконання гастректомії на висоті шлункової кровотечі екстрена операція часто врятує життя хворого. Досвід виконання сотень подібних операцій у Донецькому протипухлинному центрі свідчить про те, що тяжка кровотеча не завжди є ознакою неоперабельності, і видалення ураженого пухлиною шлунка з одночасним компенсуванням крововтрати дає реальну можливість врятувати хворого.

У наш час основні питання хірургічного лікування раку шлунка практично вирішені. Післяопераційна летальність у провідних онкологічних клініках не перевищує після резекції шлунка 24% і після гастректомії – 25%, а неспроможність анастомозів є рідкісним ускладненням.

Кафедра онкології і Донецький протипухлинний центр уже протягом 30 років займаються розробкою методів лікування раку шлунка. У 1972 році професором Бондарем Г.В. була запропонована унікальна методика формування стравохідно-тонкокишкового анастомозу, яка послужила основою для розробки серії надійних і ефективних операцій. За розробленими у клініці методиками оперовані 3507 хворих, з яких більше 30% перенесли комбіновані і паліативно-комбіновані операції. Післяопераційна летальність з урахуванням того, що у 80% хворих був розповсюджений пухлинний процес ( $T_3$ - $T_4$ ) і 55% з них старші 60 років, складає після радикальних гастректомій 2,5%. При цьому неспроможність анастомозу, завдяки надійності методики, стала казуїстично рідкісним ускладненням з частотою, що не перевищує 0,7-0,8%. Одержані результати знаходяться в ряді кращих світових досягнень сьогодення. Розроблені в клініці методики, впроваджені в багатьох лікувальних закладах України, Росії та країн СНД, у тому числі в Російському онкологічному центрі (м. Москва).

Головна особливість розроблених методик полягає в тому, що вони не тільки гарантують надійність оперативного втручання, але і забезпечують високий рівень медичної і соціальної реабілітації хворих.

Забезпечення якості життя і відновлення працездатності хворих, які перенесли радикальне лікування, – одна з найбільш актуальних проблем сьогоdnішнього дня. Це пов'язано з тим, що при пухлинах T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> більше 60-70% хворих живуть понад 5 років після операції і навіть при пухлинах T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> п'ятирічне виживання складає 30-40%.

Застосування застарілих, функціонально недосконалих методик призводить до того, що більшість пацієнтів страждають від рефлюкс-езофагіту і демпінг-синдрому і втрачають працездатність. Медикаментозна корекція цих ускладнень складна і малоефективна. Запорукою успіху є розробка і впровадження функціонально-заміщуючих методів післяопераційної реконструкції травного тракту. Ці методики повинні підвищувати надійність оперативного втручання і запобігати розвитку найбільш частих постгастректомічних ускладнень. Прикладом може служити методика формування муфтовидного стравохідно-тонкокишкового анастомозу, яка дозволяє практично виключити можливість стравохідного рефлюкса після гастректомії.

З інших методів лікування раку шлунка варто згадати хіміотерапію і променеву терапію.

### **Хіміотерапія раку шлунка**

Поліхіміотерапія в останні роки все ширше застосовується в лікуванні раку шлунка як компонент комбінованого лікування у плані ад'ювантної (передопераційної) чи неоад'ювантної (післяопераційної) терапії. У ряді випадків вдається одержати добрі найближчі результати, однак періоди ремісії частіше бувають недовгими. У клініці ДПЦ продовжується рандомізоване дослідження, присвячене ефективності ендолімфатичної хіміотерапії в комбінованому лікуванні раку шлунка.

Сучасна хіміотерапія – надто складний метод лікування і, безумовно, повинна проводитись виключно в спеціалізованих відділеннях. Існують методики системної (внутрішньовенної або пероральної) хіміотерапії, регіонарної (внутрішньоартеріальної) та ендолімфатичної (введення препаратів у лімфатичне русло) хіміотерапії. Продовжуються дослідження щодо вивчення ефективності внутрішньочеревної хіміо- і гіпертермохіміотерапії, які поєднують внутрішньочеревне введення хіміопрепаратів на фоні локальної гіпертермії черевної порожнини (до 42-43 градусів за Цельсієм). При неоперабельному процесі після застосування поліхіміотерапії у 20-30% випадків удається одержати час-

тковий ефект, однак періоди ремісії частіше бувають недовготривалими. Ефективність ад'ювантної хіміотерапії раку шлунка поки що невисока.

Існує безліч різних схем хіміотерапії, які відрізняються набором препаратів, способами і послідовністю їх введення, застосуванням модифікаторів і т.і. Найбільш ефективні при захворюванні на рак шлунка: 5фторурацил, фторафур, кселода, цисплатин, етопозид, доксорубіцин, CCNU, епірубіцин, мітоміцинС, доцетаксел, кампто, паклітаксел. Застосування цих препаратів у режимі моно або поліхіміотерапії дозволяє в 15-35% випадків домогтися часткового ефекту і, в ряді випадків, тимчасового покращання стану хворого.

Однак дослідження, спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії в лікуванні раку шлунка, набувають усе більшого розмаху.

### **Променева терапія раку шлунка**

Ефективність доопераційної променевої терапії при пухлинах шлунка показали вітчизняні вчені (Коссе В.А., Хворостенко М.І., 1990).

Сьогодні дослідження у цьому напрямку продовжуються, існуючі на нинішній час дані дозволяють дійти висновків, що застосування променевої терапії у комбінованому лікуванні місцеворозповсюдженого, низькодиференційованого і прогностично несприятливого раку шлунка дозволяє суттєво покращити показники 5 і 10 річного виживання хворих. Застосовуються як дистанційна, так і внутрішньопорожнинна й інтраопераційна променева терапія у різних режимах фракціонування дози із застосуванням різних радіомодифікаторів до і після хірургічного лікування. Багато авторів вважають, що сучасне інтенсивне передопераційне опромінення показано в усіх випадках операбельного раку шлунка, тому що суттєво покращуючи віддалені результати, практично не збільшує частоти післяопераційних ускладнень.

Подальші дослідження ефективності різних методів променевої терапії в комбінованому лікуванні раку шлунка продовжуються.

### **Безпосередні результати хірургічного лікування раку шлунка**

На сьогоднішній день основні питання хірургії раку шлунка вирішені. У провідних онкологічних клініках летальність після радикальних операцій не перевищує 1-4%, а після комбінованих операцій – 5-7%.

У структурі післяопераційних ускладнень на першому місці серцево-судинні і легеневі ускладнення. Це пов'язано з тим, що більше половини хворих, яким понад 60 років, і 60-65% мають різні супутні захворювання. На другому місці гнійно-септичні ускладнення (30-40%). Їх частота суттєво нижча в клініках, які мають досвід лікування раку шлунка, де застосовуються сучасні, надійні хірургічні методики. Одне з найгірших ускладнень – неспроможність анас-

томозу, у провідних клініках зустрічається рідко – 2-3%. В Донецькому проти-пухлинному центрі частота цього ускладнення не перевищує в останні 10 років 0,7-0,8%, а після радикальних операцій – 0,2-0,3%. Такий результат одержаний внаслідок застосування розроблених у клініці надійних хірургічних методик. На жаль, у закладах неонкологічного профілю частота неспроможності анастомозу й інших післяопераційних ускладнень значно вища. Це, головним чином, наслідок застосування застарілих і неефективних методик. Тому більшість онкологів вважають, що хворі на рак шлунка повинні лікуватися тільки в спеціалізованих онкозакладах, які мають кваліфіковані кадри і досвід роботи.

### **Віддалені результати лікування раку шлунка**

Віддалені результати лікування раку шлунка залежать, насамперед, від стадії захворювання. При ранньому раку ( $T_1N_0M_0$ ) після радикального хірургічного лікування 5-ти і навіть 10річне виживання досягає 80-90%. Уже при пухлинах, які поширюються на м'язовий шар ( $T_2$ ), 5 річне виживання знижується до 50-60%, а при наявності лімфогенних метастазів – до 30-40%. Розширена лімфаденектомія при радикальних операціях з приводу раку шлунка  $T_{1-2}N+$  дозволяє значно поліпшити віддалені результати. У хворих з пухлинами  $T_3-T_4$  у 60-80% випадків існують не лише лімфогенні, але і гематогенні метастази, тому рівень 5річного виживання в цих стадіях не перевищує 30-37%, навіть після комбінованого лікування з застосуванням променевої і хіміотерапії.

Лікування хворих з місцеворозповсюдженим раком шлунка –  $T_{3-4}N+$  є однією з актуальних проблем сучасної онкології, тому що частка цих пацієнтів досягає в Європі 50-60%, а в Україні – 80-85%.

Тривалість життя хворих після симптоматичних операцій або не оперованих взагалі рідко перевищує декілька місяців.

Наведені результати ще раз демонструють необхідність організації системи раннього виявлення захворювання, тому що в ранніх стадіях рак шлунка можна успішно вилікувати хірургічним шляхом.

Медична реабілітація хворих на рак шлунка

Покращання виживання хворих на рак шлунка висунуло на порядок денний в останні роки проблему «якості життя» оперованих хворих, які перенесли великі хірургічні втручання.

Це пов'язано з тим, що більшість пацієнтів, які перенесли субтотальні резекції і, особливо, гастректомії, страждають потім від різних функціональних порушень травлення. Найчастіші з них: рефлюкс-езофагіт, демпінг-синдром, рубцевий стеноз анастомозу. Так, наприклад, багато авторів вважають, що рефлюкс-езофагіт має бути у всіх хворих, які перенесли гастректомію.

Медикаментозна корекція згаданих ускладнень малоефективна і єдиним методом їх запобігання є застосування спеціальних хірургічних методик, які мають функціонально заміщуючу дію.

В нинішній час на практиці найбільш широко застосовуються 3 основні методики постгастректомічної реконструкції:

- пластичні методи формування стравохідно-тонкокишкового анастомозу, які частково заміщують функцію кардіального жому;
- формування міжкишкового анастомозу, який уповільнює поступання їжі в тонку кишку;
- відновлення пасажу їжі через дванадцятипалу кишку.

Прикладом є розроблені в ДПЦ методики антирефлюксного стравохідно-тонкокишкового анастомозу, резекція шлунка з «антральним жомом» та ін.

Муфтоподібний стравохідно-тонкокишковий анастомоз настільки ефективно заміщує функцію кардії, що при спеціальному контрастному дослідженні рефлюкс контрасту з тонкої кишки у стравохід відсутній практично у всіх хворих.

Це пояснюється складним механізмом функціонально заміщуючої дії з формуванням аналогу газового міхура шлунка. Наші дослідження показали, що функція анастомозу зберігається протягом усього подальшого життя хворих, на відміну від більш «простих» методик, які часто ефективні лише в руках авторів.

Застосування хірургічних методів профілактики функціональних порушень дозволяє значно підвищити ефективність медичної реабілітації хворих і, що особливо важливо, повернути багатьох з них до активної трудової діяльності.

Для оцінки «якості життя» хворих застосовуються спеціальні тестові методики, які дають можливість оцінити за допомогою математичних методів сугубо клінічні поняття.

На сьогоднішній день застосування функціонально заміщуючих методів реконструкції травного тракту є обов'язковим компонентом лікування хворих на рак шлунка.

### **Диспансеризація хворих на рак шлунка**

Хворі після закінчення спеціального лікування знаходяться на диспансерному обліку в онколога за місцем проживання. Протягом першого року вони повинні обстежуватися щоквартально, потім – два рази на рік. Обстеження включає вивчення скарг, загальний огляд, рентгенографію органів грудної клітки, УЗД черевної порожнини. Після резекції шлунка – обов'язкову фіброгастроскопію не рідше одного разу на рік. При виявленні метастазів або рецидиву захворювання хворі направляються в спеціалізовану клініку.

### **Висновок**

Однією з невіршених проблем раку шлунка на сьогоднішній день залишається проблема ранньої діагностики. Ця проблема найкраще вирішена в Японії, де 64% хворих виявляються в стадії раннього раку. Але в 36% хворих усе одно діагностується розповсюджений пухлинний процес – T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>, який вимагає комбінованого лікування. В Україні ситуація значно складніша – 82-85% хворих виявляються в III-IV стадіях захворювання, а виявлення раннього раку – рідкісна випадковість. Тому всього третина хворих після радикального лікування живуть 5 років і більше. Кардинальна зміна ситуації можлива лише при поліпшенні виявлення хворих у ранніх стадіях і вимагає, насамперед, організаційних рішень і технічної оснащеності. У зв'язку з цим, ми знову звертаємося до поняття онконастороженість, що включає алгоритм дій, спрямованих на найшвидшу діагностику онкопатології шлунка при, навіть непрямій, підозрі на неї – із застосуванням найефективніших методів об'єктивного дослідження.



## РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

Професор Башеєв В.Х., доцент Кравцова В.Н.

### Захворюваність

Рак товстої кишки за останнє десятиріччя став однією з найрозповсюдженіших злоякісних пухлин людини. У структурі онкозахворюваності в світі колоректальний рак на сьогоднішній час посідає четверте місце серед пухлин, які зустрічаються найчастіше. За даними МАВР, у 2000 році в світі було зареєстровано близько 600 тисяч людей, які уперше захворіли на рак ободової кишки. У промислово розвинених країнах з високим рівнем прибутку населення рак товстої кишки вийшов на 2 місце у структурі онкозахворюваності (9%) після раку молочної залози. Прийнято вважати, що ризик розвитку колоректального раку в європейській популяції складає 4-5%, це означає, що протягом життя 1 людина з 20 захворіє на рак цієї локалізації (В.В. Мартинюк, 2000 р.).

На сьогодні у світі нараховується близько 3,5 млн. хворих на рак товстої кишки, які були виявлені за останні 5 років. При цьому, рівень захворюваності в країнах, які розвиваються, продовжує зростати, хоча в деяких економічно розвинених регіонах за останні роки намітилась тенденція до невеликого зниження захворюваності.

Розвинені країни несуть величезні економічні втрати у зв'язку з високою захворюваністю на рак товстої кишки. За даними D. Schrag и J. Weeks (1999), у США вартість лікування хворих на колоректальний рак посідає на сьогоднішній час друге місце, складаючи 6,5 мільярда доларів на рік і не набагато поступаючись вартості лікування хворих на рак молочної залози – 6,6 мільярда доларів на рік.

В Україні захворюваність на рак ободової кишки (РОК) в 1991 р. складала 15,0; в 1992 р. – 15,8, в 1993 р. – 15,6, в 1998 р. – 16,8, а в 1999 році – 17,7 випадків на 100 тис. населення, а в 2000 р. – 18,8 (однаково у жінок і в чоловіків).

У Донецькій області в 1991 році РОК відзначений в 16, а в 2000 році – в 20,5 випадків на 100 тис. населення.

В динаміці за останні 10 років відзначається неухильний ріст захворюваності у чоловіків; показник зріс на 42%, у порівнянні з 1990 р., середньорічний темп приросту дорі вніє 4%. У жінок захворюваність на РОК зросла усього на 6%, а середньорічний темп приросту склав 0,5%.

РОК є однією з найчастіших причин смерті від раку. Так, у світі в 2000 р. 492 тисячі хворих померли від раку ободової і прямої кишки. У США на 250 млн. жителів на рак цієї локалізації захворює 145 тис. на рік, при цьому, помирає 60 тис. хворих, серед американців смертність від раку товстої кишки посідає сьогодні друге місце, поступаючись лише смертності від раку легенів.

У Франції на РОК припадає 15% серед усіх онкологічних захворювань, щорічно від цієї хвороби помирає 15 тис. чоловік.

У Великобританії РОК є причиною смерті 16 тис. хворих на рік, смертність при цій локалізації раку посідає 4 місце після раку легенів, шлунка і печінки.

Виживання є основним показником, який використовується в онкології для оцінки ефективності лікування. Як і при інших солідних пухлинах, виживання при РОК, у першу чергу, залежить від стадії захворювання, раннє виявлення пухлини супроводжується 15 кратним збільшенням показників виживання у порівнянні з розповсюдженими стадіями. Треба підкреслити, що ранній рак ободової кишки у переважній кількості пацієнтів протікає безсимптомно. Клінічні прояви захворювання з'являються, як правило, при розповсюдженому пухлинному процесі, тому ранні пухлини можуть бути виявлені лише випадково або при цілеспрямованому ендоскопічному обстеженні в плані скринінгу.

Пухлини ободової кишки створюють більше 2/3 усіх випадків колоректального раку, причому в 35-37% випадків пухлини локалізуються в проксимальних відділах кишки і тому їх виявлення поєднано з певними труднощами.

Локалізація злоякісної пухлини товстої кишки в різних її відділах:

Сліпа і висхідна ободова кишка – 25%-8%

Поперечна ободова кишка – 9%-10%

Низхідна і сигмовидна ободова кишка – 34%-36%

Пряма кишка й анус – 17%-19%

Інші локалізації – 7%-9%

### **Фактори ризику розвитку раку ободової кишки**

Рак ободової кишки частіше виникає в осіб, яким понад 50-60 років, максимум захворюваності припадає на вікові групи, де людям більше 70 років. Вважається, що 60-80% пухлин товстої кишки зумовлені впливом канцерогенних факторів зовнішнього середовища, а 10-30% генетично детерміновані.

На сьогодні розглядаються такі основні фактори ризику захворювання РОК:

- вік понад 50 років;
- особливості харчування;
- генетичні синдроми:
  - дифузний родинний поліпоз;
  - синдром Гарднера-Тернера;
  - синдром Пейтця-Джигерса;
  - хвороба Тюрка.
- попередні захворювання:
  - аденоми ободової кишки;
  - виразковий коліт;
  - хвороба Крона ободової кишки;
  - раніше перенесений рак ободової кишки;
  - раніше перенесений рак жіночих геніталій або молочної залози. Найвність в анамнезі раку товстої кишки у кровних родичів.

Вік у нинішній час розглядається як один з важливих факторів ризику розвитку РОК. Встановлено, що після 40-45 років у практично здорового населення зростає кількість аденом і новоутворень товстої кишки. В осіб, яким понад 40 років, аденоми розвиваються в 5-10%, в подальшому з віком частота їх збільшується і до 50-59 років досягає 34-35%.

Після 50 років ризик розвитку колоректального раку практично подвоюється кожні подальші десять років. Тому в нинішній час практично усі програми скринінгу колоректального раку орієнтовані на обов'язкове обстеження населення, яким більше 50 років, навіть при відсутності клінічних проявів дисфункції кишечника.

Особливості харчування є причиною третини усіх пухлин людини і розглядаються як один з основних факторів ризику розвитку і, в той же час, можливої профілактики раку товстої кишки.

***Підвищують ризик розвитку РОК:***

- Надлишкове вживання тваринних жирів і смаженого червоного м'яса;
- Надлишкове харчування і вага, що перевищує норму на 30 кг/м;
- Вживання алкоголю щодня більше 50–60 мл і пива;
- Вживання білкововуглеводної страви з обмеженою кількістю клітковини.

***Знижують ризик:***

- Вживання їжі з підвищеною кількістю рослинної клітковини.
- Вітамін D.
- Кальцій.
- Ацетилсаліцилова кислота і нестероїдні протизапальні препарати.

**Куріння** вірогідно не впливає на частоту виникнення пухлин товстої кишки, однак в декількох дослідженнях був підтверджений зв'язок між курінням і виникненням аденоматозних поліпів товстої кишки.

#### **Професійні фактори**

Підвищений ризик виникнення колоректального раку в працівників харчової, шкіряної, нафто- і вуглевидобувної промисловості, осіб, які займаються обробленням і готуванням м'яса, пташини і риби.

#### **Генетичні фактори ризику виникнення раку товстої кишки**

На прикладі раку товстої кишки показано, що прогресуюче накопичення пошкоджень в онкогенах і генах-супресорах призводить до малігнізації клітини. Для перетворення нормальної клітини в пухлинну необхідні пошкодження не менше 4-5 генів.

Встановлено, що 15-20% хворих на колоректальний рак мають близьких родичів з такою ж патологією. Спадкоємний рак товстої кишки включає такі форми: спадкоємний неполіпозний колоректальний рак (СНКРР) і спадкоємний рак товстої кишки на фоні родинного аденоматозного поліпозу. Крім того, існують інші спадкоємні передракові захворювання ободової кишки, що мають полігенне аутосомно-домінантне спадкування.

**Спадкоємний неполіпозний колоректальний рак («синдром Лінча»)**, складає від 5% до 10% усіх випадків колоректального раку. Прийняті такі критерії цієї форми раку (так звані «амстердамські критерії», 1991):

- наявність у родині не менше трьох близьких родичів, які мають підтверджений морфологічно діагноз раку товстої кишки;
- послідовне ураження раком двох поколінь родичів;
- хоча б один випадок виявлення захворювання у віці молодше 50 років.

СНКРР успадковується за аутосомнодомінантним типом і відрізняється раннім виникненням пухлини (у віці 40-44 роки) і множинним ураженням переважно правої половини товстої кишки. Причиною розвитку цієї форми раку є мутація одного з генів: hMSH2 хромосоми 2p16, hMLH1 хромосоми 3p21, hPMS1 і hPMS2 хромосом 2q31 і 7q11, які беруть участь у підтриманні точності структури ДНК у процесі її реплікації.

При цьому синдромі може спостерігатися підвищений ризик розвитку інших злоякісних пухлин: раку ендометрію, молочної залози, яєчників, шлунка, тонкої кишки, перехідноклітинні пухлини нирок і т.і.

**Спадкоємний колоректальний рак на фоні родинного аденоматозу** товстої кишки. Родинний аденоматоз (РА) виникає на фоні мутацій в APC гені, що в 95% випадків призводить до розвитку раку, як правило, у віці до 40

років. При цьому, в 60% випадків виникає рак товстої кишки, а в інших – рак тіла матки, молочної залози, шлунка. Синдром зустрічається в 1 випадку на 8000 немовлят, уражує до половини членів даної родини і характеризується розвитком множинних аденом у товстій кишці. Нерідко на фоні аденом розвивається первинномножинний рак товстої кишки.

**Дифузний родинний поліпоз (аденоматоз) – один з найбільш важливих і частих** факторів розвитку раку ободової кишки. Захворювання передається за аутосомнодомінантною ознакою і може уражати декількох членів родини. Поліпи частіше виникають і починають клінічно виявлятися після 10-12 річного віку і можуть уражати не тільки ободову кишку, але й інші відділи шлунково-кишкового тракту. Кількість поліпів в ободовій кишці при дифузному поліпозі може коливатися від декількох десятків до декількох тисяч. Дифузний родинний поліпоз товстої кишки розглядається як *облігатний передрак*, який, якщо його не лікувати, у 100% випадків призводить до малігнізації. Відповідно до моделі Фогельштейна, для виникнення злоякісної пухлини товстої кишки необхідні 7-10 мутацій у 3-4 найважливіших генах: APC (5q), DCC/DPS/JV18 (18q), p53 (17p), і онкогені K-ras (12p). Висловлюються обґрунтовані припущення про стадійність розвитку аденом з подальшим їх перетворенням на рак, на основі загальної генетичної схильності. Озлоякіснення поліпів при дифузному поліпозі частіше відбувається у віці від 20 до 40 років, тобто набагато раніше, ніж розвиток первинного раку товстої кишки, обумовленого іншими причинами. Лікування дифузного поліпозу може бути тільки хірургічним. Необхідне видалення всіх уражених поліпами ділянок товстої кишки з подальшим постійним спостереженням за рештою її відділів. Родичі по прямій лінії хворих на дифузний родинний поліпоз також підлягають динамічному спостереженню з обов'язковим застосуванням фіброколоноскопії.

Серед хворих на дифузний поліпоз (аденоматоз) зустрічаються декілька синдромів, що поєднуються з іншою патологією.

**Синдром Гарднера-Тернера** включає класичну тріаду: наявність аденоматозу прямої кишки у сполученні з доброякісними пухлинами кісток, м'яких тканин і шкіри.

**Синдром Пейтця-Єгерса** характеризується поліпозом усього шлунково-кишкового тракту з пігментацією губ і щік. Поліпи при даному синдромі являють собою істинні гамартоми.

**Хвороба Тюрка** виявляється сполученням поліпозу товстої кишки і пухлин центральної нервової системи і передається за аутосомно-рецесивною ознакою.

Ризик розвитку колоректального раку при вищевказаних синдромах нижчий, ніж при дифузному родинному поліпозі, але в кілька разів вищий, ніж у загальній популяції. Тому такі хворі підлягають диспансеризації і щорічному обстеженню з проведенням їм обов'язкової регулярної колоноскопії.

**Вторинна профілактика** генетично детермінованого раку товстої кишки полягає, насамперед, у диспансеризації осіб з високим ризиком виникнення пухлини. Для активного виявлення пацієнтів із зазначеними синдромами при обстеженні хворих необхідно звертати увагу на наявність пухлин шкіри і м'яких тканин (фібром, ліпом, лейоміом, нейрофібром), остеом, пігментації шкіри обличчя і губ, змінення форми пальців у вигляді «барабаних паличок». Перераховані ознаки можуть свідчити про наявність одного із згаданих синдромів з поліпозом товстої кишки і є підставою для поглибленого обстеження подібних пацієнтів. За сучасними уявленнями, особи, які мають високий ризик розвитку спадкового раку товстої кишки, повинні піддаватися генетичному тестуванню на виявлення мутацій у генах hMSH<sub>2</sub> і hMLH<sub>1</sub>. При виявленні мутацій у хворих, тестуванню піддаються родичі, з подальшим формуванням груп ризику і проведенням ретельного скринінгу з 20-35-річного віку.

### **Передракові захворювання**

**Наявність аденом ободової кишки** є одним з найсуттєвіших факторів ризику розвитку раку. Аденоми (поліпи) є дуже розповсюдженою патологією слизової оболонки кишечника. Незважаючи на те, що в експерименті доведена можливість розвитку раку товстої кишки на фоні незміненої слизової оболонки [Пожарисский К.М., 1978], більшість вітчизняних і зарубіжних авторів вважають, що рак ободової кишки переважно розвивається з аденом. Тому, необхідність хірургічного видалення аденоматозних поліпів ободової кишки з метою профілактики раку, у даний час не викликає сумнівів, а виявлення подібних пацієнтів дозволяє відносити їх до групи підвищеного ризику розвитку раку товстої кишки.

Одиночні поліпи, як правило, протікають без будь-яких симптомів і виявляються найчастіше випадково під час обстеження товстої кишки в зв'язку з дисфункцією кишечника. Спостереження показують, що при житті, у зв'язку з відсутністю скарг, поліпи цієї локалізації не виявляються в 30% пацієнтів. Відзначено, що зі збільшенням віку збільшується кількість поліпів, що локалізуються в проксимальних відділах ободової кишки. Причини розвитку аденом товстої кишки до нинішнього часу остаточно не з'ясовані. Багато дослідників пов'язують це з поусюдним поширенням так званого «західного» раціону харчування, що включає велику кількість білка і тваринних жирів на фоні недостатності рослинної клітковини.

Вважається, що суттєвим фактором у розвитку раку товстої кишки є наявність у калі речовин, здатних спричинити пошкоджуючу дію на слизову оболонку кишки. Наприклад, зайва кількість тваринного жиру підвищує

кількість жовчних кислот, які мають структурну подібність з потенційно канцерогенними поліциклічними вуглеводнями. Більшість дослідників вважають, що поліпи товстої кишки, особливо множинні, є передраковим захворюванням. Про можливість такого припущення говорять такі факти:

- у пацієнтів з аденомами ободової кишки вірогідно вищий ризик розвитку раку цієї локалізації;
- аденоми і злоякісні пухлини часто локалізуються в одних і тих же відділах товстої кишки;
- аденоми зустрічаються в більш молодшому віці, ніж рак товстої кишки, і це дає підставу припускати, що аденоми можуть передувати розвитку раку;
- у країнах, де рак ободової кишки зустрічається часто, відзначається, як правило, висока частота аденом, і навпаки.

Встановлено, що ступінь глибини епітеліальної дисплазії в аденомі, як правило, відповідає її розмірам. У ряді випадків у товщі аденоми можна знайти невеликі фокуси раку, які не поширюються на оточуючу слизову оболонку кишки.

Найчастішими типами поліпів товстої кишки є:

- аденоматозні поліпи чи аденоми;
- ювенільні поліпи;
- гіперпластичні поліпи.

**Аденоматозні поліпи** найбільш схильні до малігнізації. За морфологічною будовою розрізняють такі групи аденом: тубулярні, тубулярноворсинчасті і ворсинчасті аденоми (вільозні пухлини).

Частота озлоякіснення аденом зростає зі збільшенням частки ворсинчастого компонента: при тубулярних аденомах індекс малігнізації дорівнює 45%, при тубулярноворсинчастих – 22-24%, а при ворсинчастих – 40-42%.

Ризик розвитку малігнізації аденоми досить тісно пов'язаний з її розмірами. Перехід тубулярних аденом у тубулярноворсинчасті і ворсинчасті є, скоріш за все, етапним процесом і відбувається поступово, протягом 35 років. Для малігнізації необхідний такий же проміжок часу. Таким чином, трансформація тубулярної аденоми в рак може продовжуватися від 10 до 15 років.

**Ювенільні поліпи**, на відміну від аденоматозних, не мають вираженої тенденції до озлоякіснення, для них характерне превалювання процесів секреції слизу і значно менш виражена схильність до проліферації.

Гіперпластичні поліпи, як правило, мають невеликі розміри (менше 0,5 см) і не всіма дослідниками розглядаються як передракове захворювання. Разом з тим, пригістологічному дослідженні гіперпластичних поліпів ободової кишки в 60-70% випадків виявляються елементи тубулярних аденом, що дає підставу розглядати їх як маркери аденоматозних поліпів, розташованих про-

ксімальніше, і рекомендувати активну тактику їх видалення. За даними Achkar E., Carey W., 1988, подібні випадки зустрічаються в 30% хворих, які страждають на гіперпластичні поліпи, і це треба враховувати в клінічній практиці при виявленні і лікуванні аденом ободової кишки.

Злоякісні пухлини ободової кишки у хворих, які страждають на *виразковий коліт*, відзначаються у 8-10 разів частіше, ніж у пацієнтів з іншими формами коліту (за винятком хвороби Крона) і в 20-30 разів частіше, ніж у загальній популяції. Тому, хворих з виразковим колітом обов'язково включають до групи осіб підвищеного ризику. Варто також підкреслити, що рак ободової кишки на фоні виразкового коліту розвивається в більш молодшому віці, при цьому ризик розвитку пухлини зростає паралельно до тривалості існування коліту. Якщо в перші 10 років малігнізація відзначається в 1-6% спостережень, то при 20-30-річному існуванні виразкового коліту зростає до 10-35%. Певне значення має також поширеність захворювання, при тотальних формах коліту рак проксимальних відділів ободової кишки відзначається в 17-19%.

Діагностика колоректального раку, що виник на фоні виразкового коліту, ускладнюється тим, що пухлина розвивається під «маскою» коліту і не виявляється патогномонічними симптомами. Найефективнішим методом діагностики в подібних випадках є регулярні щорічні ендоскопічні дослідження з виконанням множинних біопсій слизової оболонки товстої кишки. Така тактика, за даними ряду авторів, дозволяє виявляти у хворих з виразковим колітом ранні карциноми в 30% випадків. Важливим морфологічним маркером розвитку раку товстої кишки при виразковому коліті є кишкова дисплазія, що розвивається навколо запального осередку і при подальшому посиленні призводить до малігнізації.

**Хвороба Крона ободової кишки** (грануломатозний коліт) за сучасними уявленнями також розцінюється як фактор, який є передумовою для розвитку раку товстої кишки. Виникнення новоутворень при хворобі Крона спостерігається рідше, ніж при виразковому коліті, але кишкова дисплазія з подальшою малігнізацією при цій патології зустрічається в кілька десятків разів частіше, ніж у популяції. Ступінь ризику розвитку раку товстої кишки зростає зі збільшенням тривалості хвороби Крона, при цьому пухлини розвиваються в більш молодшому віці, часто локалізуються в проксимальних відділах ободової кишки і носять множинний характер. Розвиток малігнізації при хворобі Крона обумовлений імунним дефіцитом і хронічним запаленням слизової товстої кишки.

Пацієнти з хворобою Крона належать до групи ризику і підлягають диспансеризації з щорічним колоноскопичним дослідженням з полібіопсією слизової оболонки.



*Раніше перенесені пухлини товстої кишки, жіночих статевих органів і молочної залози, а також наявність раку цих локалізацій у родинному анамнезі за сучасними уявленнями також вважаються факторами ризику виникнення раку ободової кишки. Зазначені фактори виявляються в 20-23% хворих на рак товстої кишки.*

Велика частота розвитку колоректального раку серед осіб, що мають пухлини репродуктивних органів, а також виявлення в клітинах слизової товстої кишки естрогенних і прогестинових рецепторів, дають деякі підстави розглядати пухлини ободової кишки як гормонально залежні пухлини. Підтвердженням цьому може служити факт зменшення частоти раку товстої кишки в жінок, які регулярно застосовують гормональні контрацептиви. Ця обставина дозволяє деяким авторам висловлювати припущення про можливе профілактичне призначення естрогенів у постменопаузальному періоді жінкам для зменшення ризику розвитку раку товстої кишки.

#### **Раннє виявлення і скринінг раку ободової кишки**

Для раннього виявлення або скринінгу раку ободової кишки в даний час частіше застосовуються гемокульттест і колоноскопія.

**Гемокульт-тест** заснований на дослідженні калу на сховану кров, важливими перевагами цього методу є дешевина, доступність і простота. Основною передумовою для проведення тесту є те, що і злоякісні, і доброякісні пухлини ободової кишки внаслідок виразок або (мікро)травматизації їх поверхні можуть кровоточити. При проведенні цього дослідження серед формально здорового населення від 2 до 6% обстежених мають позитивний гемокульт-тест. При подальшому обстеженні цієї групи осіб рак ободової кишки виявляється в 5-10%, а залозисті аденоми – у 20-40% випадків.

Варто обмовитися, що проведення гемокульт-тесту має ряд обмежень, тому що в нормі щоденна постійна втрата крові з кишечника складає близько 2 мл і, щоб тест був вірогідно позитивним, втрата крові повинна складати не менше 20 мл.

Недоліками методу гемокульт-тесту є:

– низька специфічність (частота хибнопозитивних результатів цього тесту при наявності раку може досягати 50%, а при аденомах ободової кишки – 70% спостережень);

– у 50-75% випадків тест буває хибнопозитивним;

– пухлини і поліпи менше 1-2 см у діаметрі важко виявляються за допомогою цього тесту;

– пухлини, розташовані в лівих відділах ободової кишки, виявляються легше, ніж утворення, розташовані в правій половині ободової кишки;

– пухлини, які кровоточать не постійно, можуть давати хибнопозитивні результати при проведенні тесту.

Тому, для підвищення інформативності тесту рекомендується дотримання таких правил:

- проведення не менше 2 мазків протягом трьох днів;
- виключення з дієти яловичини й овочів, які мають високу пероксидазну активність (редиска, хрін, цвітна і звичайна капуста, томати, огірки, гриби, артишоки);
- виключення препаратів, які містять залізо;
- виключення високих доз аскорбінової кислоти (може бути хибнонегативний результат).

До нинішнього часу в США проведено більше десяти контрольованих рандомізованих досліджень, які продемонстрували ефективність гемокультесту і його вплив на зниження рівнів захворюваності і смертності при раку товстої кишки.

Смертність від раку ободової кишки при проведенні щорічного скринінгу з використанням гемокультесту може бути знижена на 30%. В даний час Американське протиракове товариство й Американська асоціація лікарів рекомендують використовувати цей тест в осіб, яким понад 50 років, що не мають факторів ризику розвитку раку товстої кишки, і в осіб, яким понад 40 років, з наявністю факторів ризику.

Обстеження осіб з позитивним гемокультестом значно підвищує частоту виявлення аденом і пухлин товстої кишки на ранніх стадіях. Економічні переваги цього методу скринінгу ілюструє приклад США: тотальна колоноскопія кишок коштує \$1300, сигмоїдоскопія – \$325, проведення гемокультесту – усього лише \$15.

**Сигмоїдоскопія і колоноскопія.** При використанні сучасних гнучких сигмоїдоскопів довжиною 60 см удається виявити 55% аденом і карцином сигмовидної і прямої кишки. Чутливість цього методу складає 85%, що дозволяє використовувати сигмоїдоскопію як метод скринінгу. У середньому, за допомогою цього методу вдається виявити одну карциному на 450 чоловік, які піддавалися скринінгу. При цьому близько 80% пухлин виявляються в ранніх стадіях, що дозволяє досягти 15річного виживання близько 90%. За даними американських авторів, щорічна колоноскопія дозволяє знизити смертність від колоректального раку на 25-33%. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації лікарів, сигмоїдоскопії повинні проводитися кожні 3-5 років, починаючи з 50-річного віку в осіб, які не пред'являють скарг на дисфункцію кишечника.

*Колоноскопія і рентгенологічне дослідження товстої кишки є кращими і точнішими методами скринінгу, ніж гемокультест і сигмоїдоскопія. Од-*

нак, велика складність і висока вартість суттєво обмежують можливість використання цих методик для масового скринінгу. Тому багато спеціалістів рекомендують обмежитися застосуванням зазначених методів у першу чергу серед осіб груп високого ризику розвитку раку й аденом ободової кишки та у віці понад 50 років.

Різні методи скринінгу рекомендується проводити з різною періодичністю в залежності від ступеня ризику. Відповідно до рекомендацій Американської академії сімейних лікарів, особам, які старші 50 років і не мають факторів ризику розвитку колоректального раку, вважається достатнім проведення гемокульт-тесту 1 раз на рік. Виконання сигмоїдоскопії гнучким сигмоїдоскопом у цій групі рекомендується кожні 3-5 років. Рентгенологічне дослідження товстої кишки з подвійним контрастуванням варто здійснювати кожні 5-10 років, або кожні 10 років виконувати колоноскопію.

Скринінг серед осіб груп ризику варто починати в більш ранньому віці, у залежності від індивідуального ризику розвитку раку, пацієнти з високим ризиком, наприклад, при спадкоємному неполіпозному колоректальному раку або родинному дифузному поліпозі повинні піддаватися генетичному обстеженню і проведенню більш інтенсивного скринінгу, починаючи з 35–40-річного віку. Ендоскопічні дослідження таким пацієнтам повинні виконуватися щорічно.

Розробка альтернативних методів скринінгу, які ґрунтуються, наприклад, на створенні різних опитувальників або комп'ютерних програм для виявлення «кишкових скарг», поки не дала результатів, тому що значимість інших факторів ризику, крім згаданих, ще не встановлена.

Тим не менш, у даний час активно ведеться пошук різних молекулярних і комп'ютерних технологій скринінгу, які можуть стати альтернативою колоноскопії і рентгенологічного дослідження товстої кишки. За приклади можна навести комп'ютерно-томографічну і магнітно-резонансну колонографію, за допомогою яких можна одержати об'ємне зображення ободової кишки. Широке застосування цих методик для проведення скринінгу стримується їх високою вартістю, а в умовах України і практичною недоступністю.

### **Анатомофізіологічні особливості товстої кишки**

Анатомічно товста кишка підрозділяється на ободову і пряму, межа між якими проходить у 20-22 см від анального каналу.

Товста кишка (*Intestinum crassum*) починається з клубово сліпокишкової заслінки і закінчується заднім проходом, ободова кишка включає сліпу кишку, висхідну ободову, поперечноободову, низхідну ободову і сигмовидну кишки.

Довжина товстої кишки 100-150 см. Діаметр сліпої кишки 7-8 см, висхідної ободової 4-5 см.

Примітною зовнішньою ознакою товстої кишки є 3 стрічки (taeniae), які складаються з подовжніх м'язових волокон – вільна, брижева і сальникова. Вони зближуються біля основи червоподібного відростка. На ободовій кишці існують гаустри і жирові очеревинні складки – сальникові відростки, сліпа кишка їх позбавлена.

Стінка ободової кишки складається з внутрішньої слизової оболонки, підслизового і м'язового шарів та зовнішньої серозної оболонки. Висхідна і низхідна ободова кишки по задній поверхні очеревиною не покриті.

Кровопостачання правої половини товстої кишки здійснюється з верхньої брижової артерії за допомогою *a. ileocolica*, *a. colica dextra*, *a. colica media*. Ліва половина кровопостачається від нижньої брижової артерії: *a. colica sinistra*, *a. sigmoidea* (у кількості 34).

Відтік венозної крові йде по верхній і нижній брижових венах у *v. porta*, а потім через печінкові вени в систему нижньої порожнистої вени.

Лімфатичні судини товстої кишки утворюють у товщі стінки слизової, м'язової і серозної оболонок капілярні мережі, слідує паралельно до кровонесних судин, за їх ходом розташовані лімфатичні вузли. Регіонарними вузлами для ободової кишки є надободові (біля краю кишки), навколоободові – біля периферичних судинних аркад, проміжні – уздовж гілок ободових артерій. Головні вузли знаходяться в корені брижів кишки і біля нижньої порожнистої вени.

Товста кишка виконує екскреторну функцію. У ній відбувається всисання води, яка містить електроліти, глюкозу, органічні жири і жовчні кислоти, пігменти. В результаті цього вміст товстої кишки згущується. Щільні речовини кишкового соку, а саме грудочки слизу, склеюють частки неперетравлених залишків їжі. З калом виділяються рослинна клітковина, кератини, деякі колагени; холестерин, солі і бактерії, слиз, продукти змінення пігментів жовчі, які додають своєрідного кольору калу. У товстій кишці відбувається секреція заліза, кальцію, магнію, фтору, ртуті, торію, холестерину і білкових компонентів, синтез вітаміну А, ряду вітамінів В.

Рясна мікробна флора товстої кишки викликає гниття білків і зброджування вуглеводів. У результаті бродіння рослинна клітковина розщеплюється. У товстій кишці відбувається бактеріальне руйнування амінокислот, які не повсисалися, та інших продуктів перетравлення білка. Бактеріальна флора товстої кишки створює імунний бар'єр до патогенної мікрофлори.

У середньому, просування хімусу по товстій кишці продовжується до 30-40 годин, іноді 60-70 годин.

### **Макроскопічні форми росту раку ободової кишки**

Розрізняють такі макроскопічні форми росту раку ободової кишки: екзофітну (частіше в правій половині), ендофітну (частіше в лівій половині) і змішану.

**Екзофітний рак** росте в просвіт кишки. Пухлина піднімається над рівнем слизової у вигляді різних за зовнішнім виглядом утворень. Екзофітний рак має такі різновиди:

а) поліповидна пухлина – розташовується на одній із стінок кишки у вигляді одного чи декількох великих малігнізованих поліпів, верхівка і тіло поліпа часто вкриті виразками, а слизова біля основи залишається нормальною;

б) вузлова форма – пухлина розташована на одній із стінок, виступає в просвіт кишки, поверхня пухлини часто вкрита виразками, при рості пухлини утворюється кратероподібна виразка;

в) ворсинчастопапілярна пухлина – на широкій або вузькій ніжці, від якої розростаються стебла у вигляді цвітної капусти.

Частіше пухлина має широку основу, що чітко відмежована від слизової оболонки нормальної будови. Як правило, пухлина не поширюється по усьому колу і тому до повної кишкової непрохідності призводить рідко.

**Ендофітний рак** росте, в основному, у товщі стінки кишки, поширюючись більше в поперечному напрямку. Стінки кишки товщають, просвіт звужується. Ця форма раку часто призводить до кишкової непрохідності. Розрізняють два різновиди ендофітного раку:

а) виразкова форма – слизова оболонка швидко втягується в процес, цілість її порушується, утворюється виразкова поверхня; пухлинні клітини проникають у підслизовий і м'язовий шари, стінка кишки товщає й ущільнюється; інфільтрація циркулярно охоплює кишкову стінку; виразка звичайно плоска у вигляді «блюдця» чи «ніші» зі стовщеними, валикоподібними краями;

б) інфільтративна форма – пухлина поширюється, в основному, у підслизовому і м'язовому шарах, а потім уже інфільтрується і руйнується слизова оболонка.

У більш пізньому періоді в процес утягують усі шари кишкової стінки з циркулярним звуженням просвіту кишки.

Хірурги і морфологи надають великого значення поширеності раку в глибину кишкової стінки і переходу на сусідні тканини й органи. Поширення пухлинного процесу зі слизового і підслизового шарів йде вбік м'язової і серозної оболонки у вигляді тяжів ракових клітин по міжклітинних щілинах і за ходом лімфатичних судин. Потім пухлина поширюється на сусідні тканини й органи.

Таким чином можуть уражатися тонка кишка, шлунок, сечовий міхур, матка і придатки, печінка й інші органи. Пухлина може проростати в передню черевну стінку. При проростанні в заочеревинний простір може переходити на сечовід, клубові судини, навколонишкову клітковину, нирку, підшлункову залозу, заочеревинну частину 12-палої кишки.

Частота ураження раком різних відділів ободової кишки неоднакова. Вплив місцевих факторів – застій калу у фізіологічних звуженнях і вигинах товстої

кишки, сформованість калових мас призводить до того, що збільшується число хворих на рак лівої половини ободової кишки, переважно, за рахунок ураження сигмовидної кишки. Ураження правої половини ободової кишки відзначається в 21,5-35,5% хворих, сигмовидної – у 42,3-59,6%.

### **Метастазування раку ободової кишки**

Основним шляхом метастазування раку ободової кишки є лімфогенний. При блокаді пухлинними клітинами регіонарних лімфатичних вузлів розвивається обхідне і ретроградне поширення лімфи, при цьому метастази виявляються за межами регіонарної зони – у надключичних, пахових, клубових, заочеревинних лімфатичних вузлах і т.і.

По кровоносних судинах гематогенним шляхом пухлинні клітини з первинного осередку можуть потрапляти в печінку, легені, кістки й інші органи і тканини, призводячи до розвитку віддалених метастазів.

### **Класифікації і стадіювання раку ободової кишки**

Визначення стадії онкологічного захворювання є надзвичайно важливим моментом у діагностиці захворювання, тому що дає можливість планувати адекватне лікування і на підставі загальноприйнятих критеріїв проводити вивчення, порівняння і статистичну обробку (епідеміологія, захворюваність, аналіз результатів лікування, прогностичні фактори і т.і.) клінічного матеріалу. Існує декілька класифікацій раку ободової кишки: класифікація TNM, класифікація Duke's – більш поширена в Північній Америці і Європі, та Astler-Coller.

#### **Класифікація Duke's (1940 р.):**

- стадія А – пухлина обмежена стінкою кишки;
- стадія В – пухлина розповсюджується на оточуючі тканини без метастазів в регіонарні лімфовузли;
- стадія С – будь-яка пухлина з метастазами в регіонарні лімфовузли.

#### **Класифікація Astler-Coller (1954р.):**

- А – пухлина проростає слизову оболонку кишкової стінки;
- В<sub>1</sub> – пухлина проростає м'язову оболонку кишкової стінки;
- В<sub>2</sub> – пухлина проростає серозну оболонку кишкової стінки; С<sub>1</sub> – пухлина проростає м'язову оболонку кишкової стінки з метастазами в регіонарні лімфовузли;
- С<sub>2</sub> – пухлина проростає серозну оболонку кишкової стінки з метастазами в регіонарні лімфовузли;
- Д – пухлина будь-яких розмірів з віддаленими метастазами.

У системі найбільш розповсюдженої у світі *класифікації TNM* показник Т відбиває глибину інвазії первинної пухлини в стінку кишки, N – стан регіо-

нарних лімфовузлів, М – наявність чи відсутність віддалених метастазів. Остання редакція цієї класифікації прийнята в 2002 році.

### Класифікація TNM (6-е видання, 2002 рік)

#### **T – первинна пухлина:**

T – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T<sub>0</sub> – немає ознак пухлинного росту;

T<sub>is</sub> – carcinoma in situ ;

T<sub>1</sub> – пухлина поширюється на підслизовий шар;

T<sub>2</sub> – пухлина поширюється на м'язовий шар;

T<sub>3</sub> – пухлина проникає через м'язовий шар у підсерозну оболонку або в не покриті очеревиною периколічні тканини;

T<sub>4</sub> – пухлина проростає вісцеральну очеревину або поширюється на інші органи і тканини.

**N – регіонарні лімфатичні вузли:** периколічні, лімфовузли уздовж клубово-ободової, правої-, середньої– і лівої товстокишкових артерій, сигмовидної і нижньої мезентеріальної артерій):

N<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

N<sub>0</sub> – метастази в регіонарні лімфовузли відсутні;

N<sub>1</sub> – метастази в 1-3 регіонарних лімфовузлах;

N<sub>2</sub> – метастази в 4 і більше регіонарних лімфовузлах;

N<sub>3</sub> – метастази в лімфовузли протягом судинного стволу.

#### **M – віддалені метастази:**

M<sub>x</sub> – наявність віддалених метастазів не може бути оцінена;

M<sub>0</sub> – віддалені метастази відсутні; M<sub>1</sub> – існують віддалені метастази.

Групування за стадіями здійснюється таким чином:

AJCC	TNM	Duke's
Стадія 0	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	–
Стадія I	T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	A
Стадія IIА	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	B
Стадія IIВ	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	B <sub>2</sub>
Стадія IIIА	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>
Стадія IIIВ	T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>
Стадія IIIС	будь-яка T N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>
Стадія IV	будь-яка T, N M <sub>1</sub>	D

У класифікації раку ободової кишки, на відміну від інших солідних пухлин, практично не враховуються розміри первинної пухлини, має значення лише глибина інвазії. Відносними недоліками даної редакції класифікації також є:

- відсутність критеріїв оцінки резидуальної пухлини після хірургічного втручання;

- різномірність варіантів категорії T<sub>4</sub>, до якої входять і пухлини, які проростають вісцеральну очеревину, прогностично несприятливі, і пухлини, які проростають у сусідні органи і є, у разі можливості виконання комбінованої операції, прогностично більш сприятливими.

#### **Гістологічна класифікація раку ободової кишки (ВООЗ, 1973 р.)**

95-98% злоякісних пухлин ободової кишки епітеліоїдного походження (аденокарциноми), на саркоми припадає не більше 12%. Сучасна гістологічна класифікація виділяє такі морфологічні форми раку ободової кишки:

- аденокарцинома (90-95%);
- слизова аденокарцинома;
- персневидноклітинна карцинома;
- плоскоклітинна карцинома;
- залозисто-плоскоклітинна карцинома;
- недиференційована карцинома;
- некласифікована пухлина.

Крім того, пухлини відрізняються за ступенем диференціювання, визначення якого має важливе прогностичне значення.

**Високодиференційована аденокарцинома** представлена залозистоподібними структурами, в основному, тубулярного характеру, ядра ракових клітин частіше однакового розміру.

**Помірнодиференційована аденокарцинома** складається з тубулярних структур неправильної форми, відзначається більш виражений поліморфізм, у порівнянні з попередньою гістологічною формою, з наявністю множинних мітозів у ракових клітинах, полярність ядер подекуди зберігається.

**Низькодиференційована аденокарцинома** характеризується помірним або вираженим клітинним поліморфізмом, полярність ядер відсутня, відзначається розростання солідних комплексів ракових клітин, залозистоподібні структури практично відсутні.

**Слизова** (муциозна) аденокарцинома характеризується гіперпродукцією слизу. Ядра паличковидні, «плавають» у слизові. Слизовий секрет може накопичуватися в просвіті залоз і в стромі пухлини. **Персневидноклітинний рак** зустрічається рідше. Представлений персневидними клітинами з великою еозинофільною цитоплазмою й ексцентрично розташованим місяцевидним ядром. Недиференційовані клітини з більш темною цитоплазмою і великим гіперхромним ядром. Клітини розташовані або окремо, або групами; між ними – фіброзна тканина. Рак цієї гістологічної структури має виражений інфільтративний ріст і лімфогенне метастазування.



**Залозисто-плоскоклітинний рак** буває дуже рідко.

**Недиференційований рак** складається з моно- або поліморфних клітин з округлими чи овальними гіперхромними ядрами, в яких чітко розрізняють ядра. Ця морфологічна форма раку має виражений інфільтративний ріст.

### **Клініка раку ободової кишки**

Клінічні прояви раку ободової кишки різноманітні і залежать від локалізації пухлини і ступеня поширеності і форми росту пухлини. У ранніх стадіях захворювання протікає зовсім **безсимптомно**, без будь-яких специфічних проявів і може супроводжуватися лише невеликими неперіодичними кровотечами, обумовленими вкриттям виразок чи травматизацією поверхні пухлини. Така пухлина може бути виявлена тільки випадково або при цілеспрямованому ендоскопічному дослідженні. Будь-які лабораторні методи доклінічної діагностики, у тому числі визначення пухлинних маркерів, стосовно раннього раку товстої кишки на сьогоднішній день не розроблені.

Симптоми захворювання в більшості випадків з'являються тоді, коли зростаюча пухлина призводить до порушення функції (прохідності) кишки, або поширюється на навколишні органи і тканини, тобто в стадії місцеворозповсюдженого пухлинного процесу.

В результаті звуження просвіту кишки розвивається клініка **кишкової непрохідності**, спочатку компенсованої, потім – декомпенсованої: погіршення апетиту; здуття живота, що супроводжується болями; запори, які змінюються проносами (під впливом мікрофлори вище місця звуження розвиваються процеси гнилісного бродіння, що призводить до розрідження калових мас); при повній непрохідності з'являються нудота, блювота, сухість у роті, спрага, що свідчать про розвиток інтоксикації.

**Наявність крові в калі** є одним з найчастіших симптомів раку ободової кишки. В результаті розпаду пухлини і травматизації її поверхні кровотеча може з'явитися уже в досить ранніх стадіях і найчастіше буває першим симптомом захворювання. Макроскопічно товстокишкова кровотеча виявляється у вигляді домішки крові в калових масах, при кровотечі з проксимальних відділів товстої кишки кров темна, з дистальних – частіше яскраво червона.

При розповсюдженому пухлинному процесі, внаслідок хронічної кровотечі з пухлини, що розпадається, і розладів кровотворення, обумовлених пригніченням мікрофлори товстої кишки і порушеннями екскреції вітамінів і мікроелементів, **розвивається анемія**.

**Болі**, частіше помірні і непостійні, з'являються при вищевказаних функціональних ускладнень, ураженні навколишніх органів і розвитку віддалених метастазів.

**Гіпертермія** часто супроводжує розповсюджений рак ободової кишки в тих випадках, коли в результаті пророщення стінки кишки розвивається параколічний інфільтрат або абсцес.

У залежності від сполучення симптомів і особливостей клінічного перебігу захворювання, в практичній діяльності зручно розрізняти такі клінічні форми раку ободової кишки (А.М. Ганічкін, 1970):

1. **Токсично-анемічна форма.** Зустрічається, в основному, при раку правої половини товстої кишки і складає, в середньому, 11,5% випадків. Анемію супроводжують: зниження працездатності, швидка стомлюваність, блідість шкірних покривів, субфебрильна температура.

Ріст пухлини призведе до інфільтрації, набряку і запальних змін у стінці кишки. Відзначається підвищена проникність стінок капілярів зі схильністю до кровотеч. Кровотечі можуть бути різної інтенсивності: масивні, які супроводжуються виділенням темної крові з калом, і хронічні, з незначною крововтратою, при цьому зовнішній вигляд калових мас може бути не змінений, але реакція на сховану кров часто виявляється позитивною. При дослідженні крові виявляються ознаки гіпохромної анемії, лейкоцитоз, ШОЕ прискорена.

Розвиток анемії при раку ободової кишки може бути обумовлений такими причинами:

- кишкова кровотеча, гостра чи хронічна;
- хронічні запальні процеси;
- пригнічення еритропоезу внаслідок низького рівня еритропоетину (нирково-печінкова недостатність, продукція пухлиною пухлинонекротизуючого фактора або інтерлейкіну-1);
- порушення метаболізму заліза внаслідок продукції пухлиною ряду цитокінів;
- пухлинна інфільтрація кісткового мозку.

Всисання через змінену стінку кишки продуктів розпаду пухлини призводить до розвитку інтоксикації. У ряду хворих відзначається підвищення температури тіла. Гемостимулююча терапія може давати короточасний ефект, але це не повинно заспокоювати лікаря, такого хворого не можна випускати з-під спостереження до повного з'ясування причин анемії.

Варто звернути особливу увагу на диференціальну діагностику анемії при наявності кровоточивого геморою. У подібних випадках, а тим більше при підозрі на рак товстої кишки, показана тотальна колоноскопія (у крайньому випадку – іригоскопія), тому що наявність геморою ні в якому разі не виключає раку.

2. **Ентероколітична форма** відзначається в 28,9% випадків. Проявляється проносами чи запорами і їх чередуваннями, здуттям або гурчанням у животі, патологічними виділеннями з заднього проходу (слизовими, гнилісними

ми, кров'янистими) – через приєднання запалення, порушення процесів гниття і бродіння, підвищення кишкової секреції. Запори при раку товстої кишки, тривалі і важко переборні, можуть тривати декілька днів або навіть тижнів. Пронос, який з'явився слідом за запором, супроводжується рясним відходженням смердючих рідких калових мас, хворих турбує здуття живота, тупі, розлиті, ниючі болі. Таким хворим нерідко ставлять різні діагнози – коліт, ентерит, ентероколіт. Ентероколітична форма найбільш поширена при раку ободової кишки і, дійсно, може нагадувати банальний ентероколіт. Тому з появою вищевказаних симптомів необхідне ретельне дослідження всієї товстої кишки. Переважна локалізація пухлини при цій формі – ліва половина ободової кишки.

**3. Диспептична форма** складає близько 8,1% випадків. Для неї характерні ознаки шлункового дискомфорту. Відзначаються нудота, втрата апетиту, почуття тяжкості і здуття в епігастральній зоні, відрижка, зригування, періодично блювота. Потім з'являються болі в животі, в основному, у верхньому відділі. При прогресуванні захворювання з'являються кишкові розлади. У цей момент, як правило, і розпізнається захворювання, до цього хворі, як правило, лікуються з приводу: виразкової хвороби, гастриту, холецистити, гепатиту – тому обстежуються тільки органи «верхнього поверху» черевної порожнини.

Діагностика диспептичної форми РОК важка, але про можливість цього варіанта клінічного перебігу необхідно пам'ятати і з появою диспептичних кишкових розладів варто виконувати дослідження товстої кишки.

**4. Пухлинна форма** відзначається в 5,2% хворих при ураженні рухомих ділянок кишки, покритих очеревинним листком з усіх боків. При цій формі пальпаторно визначається рухома чи іммобільна, частіше безболісна, щільна пухлина, інші симптоми можуть бути відсутні. Нерідко серед повного благополуччя сам хворий чи лікар під час медогляду нащупує пухлину. При ретельному зборі анамнезу можна з'ясувати, що за декілька місяців або тижнів до цього відзначалися болі або почуття тяжкості в животі, зниження апетиту, іноді запори, здуття живота, проноси, виділення слизу з калом.

**5. Обтураційна форма** раку ободової кишки діагностується в 13,8% випадків, головним чином, при локалізації в лівій половині ободової кишки. Обтураційна форма обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями цього відділу і переважно ендofітним ростом пухлини, що вже на ранніх стадіях може призвести до звуження просвіту кишки з подальшим застоєм кишкового вмісту і розвитком кишкової непрохідності.

До початкових ознак належить і больовий синдром. Болі спочатку тупі, ниючі, без чіткої локалізації. Поступово болі підсилюються і з приєднанням запорів стають приступоподібними. Спочатку приступи короточасні і про-

ходять самостійно, потім тривалість кишкових кольок збільшується, вони супроводжуються здуттям кишечника, гурчанням у животі, посиленою перистальтикою кишечника. Відзначається затримка випорожнення і газів.

Обтурація товстої кишки пухлиною може супроводжувати будь-яку іншу клінічну форму раку. Але, оскільки, при обтураційній формі на перший план виступають явища кишкової непрохідності, вона виділена в самостійну. Необхідно відзначити, що обструкція товстої кишки як самостійний фактор прогнозу погіршує віддалені результати на 15-20%.

**6. Псевдозапальна форма** відзначається в 11,7% випадків і обумовлена розвитком осередків периколічного запалення (інфільтрати, абсцеси) внаслідок пухлинної перфорації стінки кишки і виходу мікрофлори в навколишні тканини. Симптоми запалення в черевній порожнині можуть супроводжуватися ознаками подразнення очеревини, напруженою м'язів передньої черевної стінки, високою температурою і відповідними змінами в крові. Серед початкових ознак, що передують клінічній картині запального процесу, відзначаються болі в животі, частіше тупі, помірної, але постійно наростаючої інтенсивності. Клінічна картина в ряді випадків може нагадувати холецистит, цистит, пієлонефрит, аднексит, гострий апендицит.

**7. Випадки, які не класифікуються**, зустрічаються в 20,0% хворих на рак ободової кишки. При цій формі відсутня органна специфічність. Цю форму захворювання можна встановити лише при ретельному вивченні симптомів у динаміці, з урахуванням анатомофізіологічних особливостей різних відділів ободової кишки.

### **Ускладнені форми раку ободової кишки**

У залежності від розвитку клінічної картини захворювання, захворювання на РОК можна розділити на дві групи: з неускладненим і з ускладненим перебігом. Ускладнені форми раку ободової кишки зустрічаються в 40-84,8% випадків, цілком очевидно, що практично всі подібні випадки належать до розповсюдженого пухлинного процесу. Однак, у певної частини хворих, клінічна картина захворювання може починатися відразу з проявів його ускладнень (кишкова непрохідність, перфорація стінки, кишкова кровотеча, параколічний абсцес) без будь-якої виразної попередньої клініки.

**Обтураційна непрохідність** відзначається як найчастіше ускладнення і спостерігається, частіше, при раку сигмовидної кишки, тому що просвіт сигми вузький, в порівнянні з іншими відділами, а калові маси, що проходять через її просвіт, уже сформовані. Крім того, у лівій половині ободової кишки пухлини частіше мають ендофітний ріст, що швидше призводить до розвитку кишкової непрохідності.

При раку правої половини ободової кишки явища непрохідності звичайно виникають при пухлинах великих розмірів, тому що пасаж рідкого кишкового вмісту зберігається навіть при звуженні просвіту кишки до 0,8-1 см.

Провісниками виникнення кишкової непрохідності можуть бути приступи болів у животі. У залежності від локалізації пухлини болі відзначаються або в правій клубовій зоні, або в правому підребер'ї. Болі носять приступоподібний характер і супроводжуються напруженою м'язів передньої черевної стінки. Таким хворим часто ставляться діагнози: апендицит, гострий холецистит, ниркова колька, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Болі поступово стають більш тривалими, до них приєднуються порушення кишкової прохідності – запори, проноси, здуття кишечника, гурчання в животі, затримка випорожнення і газів. Спочатку локалізація болю відповідає розташуванню пухлини, потім, у міру збільшення кишкової непрохідності, вони стають приступоподібними, більш розлитими. Після приступу болів пацієнти відчувають посилений рух кишкових мас по кишечнику. Крім болів відзначаються затримка випорожнення, газів, здуття живота, нудота, блювота. Потім спостерігається рясне рідке смердюче випорожнення.

При пухлинах лівої половини товстої кишки клініці передують чергуючі запори і проноси з рясним смердючим рідким випорожненням.

Втрата води, електролітів та інші порушення обміну речовин призводять до глибоких змін гомеостазу, порушення функції внутрішніх органів і, нерідко, до вираженої інтоксикації.

У 5,17% випадків зустрічається перфорація кишки, частіше внаслідок розпаду пухлини. Крім того, при наявності вираженої кишкової непрохідності, проксимальніше пухлини (внаслідок збільшення діаметра кишки і розвитку трофічних порушень) може розвинути стоншення стінок кишки аж до їх розриву. Перфорація також може бути викликана каловими каменями в результаті пролежнів стінки кишки. Перфорація пухлини у вільну черевну порожнину призводить до перитоніту (обмеженого чи розлитого), перфорація у сусідній порожнистий орган – до формування внутрішніх нориць (шлункових, товстотонкокишкових, сечоміхурних і т.і.). Наявність перфорації стінки кишки погіршує результати виживання в середньому на 10-15%.

**Товстокишкова шлункова нориця** проявляється смердючою відрижкою з каловим запахом, розладами випорожнення після прийому рідкої страви, появою в калі зовсім неперетравленої їжі.

**Товстотонкокишкові нориці** частіше призводять до розладів випорожнення і порушення засвоєння їжі, у залежності від рівня ураження тонкої кишки.

При проростанні пухлини в черевну стінку і її розпаді утворюється зовнішня товстокишкова нориця. При перфорації задньої стінки кишки може виникнути заочеревинна флегмона чи абсцес.

При точковій перфорації стінки кишки, прикритій жировими підвішувачами, сальником, тонкою кишкою, парієтальною чи вісцеральною очервиною і т.і., розвивається параколичний абсцес. Це ускладнення складає 0,835% випадків. На думку більшості авторів, запалення навколо пухлини частіше розвивається при локалізації її в правій половині ободової кишки. Клініка при цьому може бути схожа на гострий апендицит, апендикулярний інфільтрат, запалення придатків.

У 0,515% випадків рак ободової кишки ускладнюється кровотечею, яка рідко буває профузною. При раку правої половини ободової кишки кровотеча спостерігається у вигляді темної крові, рівномірно змішаної з каловими масами. При раку лівих відділів кровотеча виявляється у вигляді згустків темної крові і прожилок червоної на поверхні калових мас.

У 13-50% випадків при раку ободової кишки відзначається **анемія**. Вона часто свідчить про зрощу активність злякисного процесу, про перевагу його над захисно-іммунними силами організму. При ураженні раком правих відділів ободової кишки анемія зустрічається значно частіше і вважається патогномонічним симптомом для пухлин цієї локалізації.

У більшості хворих з анемією задовго до розвитку больового синдрому і розладу дефекації з'являються ознаки порушення загального стану. Вони відзначають підвищену стомлюваність, загальну слабкість, головні болі, погіршення апетиту, іноді субфебрильну температуру, запаморочення, нудоту, зниження працездатності, нерідко втрату ваги. Під час огляду таких хворих звертає на себе увагу блідість шкірних покривів, нерідко втрата ваги.

### **Обстеження хворого з підозрою на рак товстої кишки**

Обстеження хворого з підозрою на наявність злякисної пухлини ободової кишки переслідує такі цілі:

- уточнення локалізації первинної пухлини;
- морфологічна верифікація діагнозу до операції;
- точне визначення місцевого поширення пухлинного процесу і, у тому числі, проростання пухлини в сусідні органи;
- виключення первинної множинності процесу (у 4-5% хворих на коло-ректальний рак існує більше одного первинного осередку, 30% пацієнтів мають синхронний аденоматоз товстої кишки, що є показанням до хірургічного лікування);
- виявлення віддалених метастазів (близько 50% хворих при первинному звертанні до лікаря мають клінічно обумовлені віддалені метастази, частіше в печінці).

**Обстеження** хворого з підозрою на рак ободової кишки починається зі з'ясування анамнестичних даних, загального огляду, пальпації і перкусії. За допомогою

цих простих і доступних методів можна одержати інформацію про первинний осередок, стан органів черевної порожнини, периферичних лімфовузлів і т.і.

Найбільш інформативною частиною обстеження, безумовно, є інструментальні і лабораторні методи діагностики.

### **Алгоритм обстеження хворого з підозрою на пухлину товстої кишки**

#### **Вивчаючи анамнез, необхідно з'ясувати:**

- наявність у предків і найближчих родичів підтвердженого раку товстої кишки, поліпів чи інших злоякісних пухлин;
- наявність у пацієнта хронічних (передракових) захворювань товстої кишки;
- наявність специфічних «кишкових» скарг.

#### **Огляд і клінічне обстеження:**

- огляд шкірних покривів і слизових оболонок;
- пальпація периферичних лімфовузлів (надключичні, пахові, стегнові, пахові);
- пальпація органів черевної порожнини в чотирьох положеннях: на боці, на спині, на животі (асцит, гепатомегалія, пухлинні утворення в черевній порожнині і т.і.);
- перкусія й аускультация легенів;
- пальцеве дослідження прямої кишки в трьох положеннях: на животі, на спині, під час натуження;
- у жінок – огляд молочних залоз і консультація гінеколога.

#### **Лабораторні дослідження:**

- загальний і біохімічний аналізи крові;
- визначення рівня ракового ембріонального антигену;

#### **Інструментальне обстеження:**

- колоноскопія;
- іригоскопія;
- рентгенографія органів грудної клітки;
- УЗД органів черевної порожнини;
- КТ органів черевної порожнини і грудної клітки (за показаннями);
- радіоізотопне сканування скелета;
- КТ або МРТ головного мозку (при наявності неврологічних симптомів).

Основними інструментальними методами обстеження є *рентгенологічний, ендоскопічний і ультразвуковий*.

## **Рентгенологічні методи обстеження**

Дослідження товстої кишки при підозрі на пухлину припускає виконання *іригоскопії* з тугим заповненням товстої кишки контрастною суспензією і ретельним дослідженням її внутрішніх контурів і виявленням так званих «дефектів наповнення».

Більш інформативним методом є *іригоскопія з подвійним контрастуванням*, при якій спочатку в просвіт кишки вводиться барієва суспензія, а потім кишка роздувається повітрям. Цей метод дозволяє виявляти навіть пухлини невеликих розмірів.

*Оглядова рентгенографія черевної порожнини* застосовується, як правило, в ургентних ситуаціях (при підозрі на кишкову непрохідність або перфорацію стінки кишки і т.і.).

Комп'ютерна томографія (КТ) є інформативним методом для визначення розповсюдження пухлинного процесу, тому що дозволяє оцінити:

- місцеве поширення пухлини, у тому числі проростання її в прилягаючі до кишки органи;
- наявність віддалених метастазів, стан заочеревинних і мезентеріальних лімфатичних вузлів, а також паренхіматозних органів.

Для підвищення чутливості КТ на даний час широко використовується додаткове контрастування, яке особливо ефективно при дослідженні паренхіматозних органів.

У разі необхідності можливе виконання *пункційної біопсії органів черевної порожнини під контролем КТ*.

*Ультразвукове дослідження (УЗД)* черевної порожнини широко використовується для обстеження і в ряді випадків дозволяє одержати інформацію про стан печінки, нирок, підшлункової залози і заочеревинних лімфовузлів. Варто мати на увазі, що УЗД менш чутливе, у порівнянні з КТ, тобто частіше дає хибнопозитивні і хибнонегативні результати. Тому при можливості перевагу треба віддавати КТ.

Рентгенографія *органів грудної клітки*, яка дозволяє оцінити стан органів грудної порожнини, є обов'язковим дослідженням, незалежно від локалізації пухлини.

## **Ендоскопічне дослідження (колоноскопія)**

*Ендоскопічне дослідження є найінформативнішим методом у діагностиці пухлин товстої кишки і дозволяє виконати:*

- візуальну оцінку локалізації і поширення пухлини в просвіті кишки;
- прицільну біопсію пухлини;
- візуалізацію і видалення невеликих за розміром аденом, які не виявляються рентгенологічно.



Колоноскопія обов'язкова при наявності крові в калі, особливо в тих випадках, коли існує супутній геморой, який кровоточить.

У деяких випадках колоноскопія неможлива з ряду причин (анатомічні особливості, болі, відмовлення хворого і т.і.), тоді необхідна іригоскопія. Але треба пам'ятати, що колоноскопія та іригоскопія з подвійним контрастуванням є доповнюючими один одне методами.

### **Визначення пухлинних маркерів**

На сьогоднішній день не знайдені специфічні для колоректального раку пухлинні маркери. Підвищення рівня раковомембріонального антигену (РЕА) може відзначатися не тільки при захворюванні на рак товстої кишки, але і при пухлинах молочної залози, легенів, підшлункової залози, яєчників і аденокарциномах інших локалізацій, а також при дисфункції печінки, виразковій хворобі шлунка, кишковій непрохідності, обструкції жовчних шляхів. При цьому ступінь підвищення РЕА корелює не стільки з масою пухлини, скільки зі ступенем диференціювання пухлинних клітин, і при низькодиференційованих пухлинах рівень РЕА може залишатися нормальним. У той же час, високий вихідний рівень РЕА може бути прямою ознакою несприятливого прогнозу, а його динаміка може служити одним із критеріїв ефективності лікування. Однак, треба мати на увазі, що приблизно в 20% хворих зниження рівня РЕА спостерігається на фоні прогресування хвороби.

Іншими маркерами раку товстої кишки можна назвати СА-19-9 і СА-50, досить інформативні при діагностиці первинної пухлини, але їх значення в ранньому виявленні рецидивів поки що не визначено.

Таким чином, на сьогоднішній день вміст сироваткових маркерів не має самостійного значення в діагностиці й оцінці ступеня поширення раку товстої кишки; цей метод може бути використаний при динамічному спостереженні за хворими і для оцінки ефективності терапії.

Дослідження калу на приховану кров, як метод уточнюючої діагностики, не має великого практичного значення, тому що підданий впливу багатьох факторів, не пов'язаних із хворобою (характер харчових продуктів, кровотечі з ясен, поліпів, дивертикулів, телеангіоектазій, гемороїдальних вузлів і т.і.). Більш того, навіть при наявності раку ободової кишки цей тест може бути негативним, тому що пухлина може не кровоточити взагалі або кровоточити внутрішньостінно. Треба брати до уваги й те, що бактеріальна флора кишечника може перетворювати гемоглобін у порфірин, що не визначається за допомогою даного тесту. Враховуючи недостатню інформативність методу, а також те, що для виконання тесту потрібна ретельна

підготовка хворого протягом декількох днів, використання цього методу не представляється доцільним.

### **Радіоізотопне сканування скелета**

При обстеженні первинного хворого виключення метастатичного ураження кісток є необхідним для вірогідного визначення поширеності процесу. При виявленні осередків нагромадження ізотопу в кістках повинна бути виконана рентгенографія підозрілих відділів скелета. Тільки при рентгенологічному підтвердженні кістководеструктивних змін осередок вважається метастатичним. У супротивному випадку ці осередки не враховуються при стадіюванні процесу, однак залишаються підозрілими і підлягають повторному скануванню і рентгенографії через декілька місяців.

Оцінка функціонального стану серцевосудинної і дихальної систем виконується за загальноприйнятими правилами для планування лікування, особливо, якщо передбачається хірургічне втручання.

### **Лікування раку ободової кишки**

На сьогоднішній день найпоширенішою може вважатися така *схема лікування раку ободової кишки з урахуванням ступеня поширеності пухлинного процесу*:

**0 стадія** – висічення пухлинного осередку або поліпа в межах здорових тканин;

**I стадія** – хірургічне лікування;

**II стадія:**

- Хірургічне лікування
- Ад'ювантна терапія окремих хворих з поганим прогностом і високим ризиком рецидиву захворювання.

**III стадія:**

- Хірургічне лікування
- Ад'ювантна терапія

**IV стадія:**

- Хірургічне лікування:
  - видалення первинної пухлини або накладення обхідного анастомозу у випадку неможливості видалення пухлини;
  - видалення ізольованих віддалених метастазів (печінка, яєчники, легені).
- Хіміотерапія.
- Променева терапія.
- Симптоматичне лікування.

При цьому, відразу ж треба обмовитися, що в багатьох крупних центрах накопичений величезний позитивний досвід комбінованої терапії раку ободової кишки з застосуванням різних сполучень хіміопроменевої терапії в неоад'ювантному (передопераційному) і ад'ювантному (післяопераційному) режимах, але сьогодні немає однозначних рекомендацій стосовно доцільності проведення передопераційної променевої і хіміотерапії у хворих на рак ободової кишки, незважаючи на велику кількість публікацій, які свідчать про їх ефективність.

### **Хірургічне лікування раку ободової кишки**

Хірургічне лікування залишається основним методом лікування раку ободової кишки. Тактика лікування хворих на рак ободової кишки протягом усієї, більш ніж 170-річної, історії її розвитку була спрямована, головним чином, на усунення симптомів захворювання і зниження післяопераційної летальності. Якості життя хворого не приділялося особливої уваги. Хірургічні втручання при наявності ускладнених форм раку розділялися на два чи три етапи. Це подовжувало строки лікування і, в свою чергу, породжувало нові проблеми.

Першу успішну резекцію сигмовидної кишки з приводу раку, з первинним відновленням безперервності анастомозом «кінець у кінець», успішно виконав у 1833 році Reubard, хворий помер від рецидиву через 10 місяців.

Резекція сліпої кишки вперше була виконана Kraussold у 1879 році, двоетапну резекцію ілеоцекального відділу виконав у 1881 р. Maydl, а одномоментну – у 1884 р. Billroth.

В Росії першу успішну резекцію правої половини ободової кишки при раку виконав у 1886 році Є.В.Павлов.

Для підвищення радикалізму операції спочатку Е.П.Францьке (1896), потім В.Н.Розанов (1901) і Friedrich (1905) запропонували видаляти заочеревинну клітковину і лімфатичні вузли.

Nochenegg (1895) розробив і застосував у клініці двомоментну резекцію ободової кишки, згодом цей напрямок розробляли В.А.Оппель (1913) і Gossett (1933).

Heinecke (1886) запропонував виводити уражену ділянку кишки в рану. Великий внесок у розробку багатомоментних операцій вніс Miculicz (1902), який запропонував багатомоментний спосіб резекції, який полягає у виведенні ураженої кишки з пухлиною на передню черевну стінку з подальшою її резекцією і закриттям нориці. Цю відому методику удосконалив І.І. Греков (1928), розробивши метод двомоментної резекції товстої кишки. Після формування анастомозу, виведену на передню черевну стінку кишку з пухлиною резеціюють через 4 дні й ушивають кукси кишок.

У 1898 році російський хірург Г.Ф.Цейдлер при кишковій непрохідності, обумовленою пухлиною лівої половини ободової кишки, запропонував накладати фістулу на сліпу кишку, а резекцію кишки і накладення анастомозу виконувати в більш пізній строк, після поліпшення стану хворого. У 1903 році Schloffer запропонував трьохетапний спосіб операції, який є доповненням до операції Цейдлера, і одержав популярність як операція Цейдлера-Шлоффера. На першому етапі формувалася цекостома, на другому виконувалась резекція кишки з пухлиною. Під час третьої операції колостома закривалася.

В міру удосконалювання хірургічних методик, уже на XIII з'їзді російських хірургів у 1913 році було прийняте рішення про застосування багатомоментних операцій тільки в тих випадках, коли є кишкова непрохідність.

На I Всеукраїнському з'їзді хірургів у 1926 році, в результаті обговорення питань хірургічного лікування раку ободової кишки, були прийняті пропозиції про виконання, в основному, одноетапних операцій. Виступаючий на цьому з'їзді, М.М.Петров звернув увагу на принцип індивідуального підходу у виборі методу операції: «...на двомоментний спосіб дивлюся не як на конкуруючий з одномоментним, але як резервний у випадку труднощів будь-якого порядку».

Рівню сучасних вимог, безумовно, відповідають одномоментні хірургічні втручання при усіх локалізаціях раку ободової кишки.

Багатомоментні операції застосовуються тільки за спеціальними показниками при ускладненому перебігу захворювання. Правда, із впровадженням ендоскопічної хірургічної техніки в ряді країн при раку ободової кишки, ускладненому непрохідністю, широке розповсюдження одержали, власне кажучи, двомоментні операції, з виконанням на першому етапі розвантажувальної ендоскопічної колостомії.

### **Радикальне хірургічне лікування раку ободової кишки**

**Основні принципи хірургічного лікування злоякісних пухлин ободової кишки** можна сформулювати таким чином:

- суворе дотримання принципів онкологічного радикалізму (в основу якого покладено два кардинальних положення – досить широкий об'єм тканин, що видаляються, де можуть знаходитись осередки пухлинного росту, і прагнення до максимального запобігання дисемінації ракових клітин);
- забезпечення надійності оперативного втручання за рахунок застосування сучасних хірургічних методик;
- забезпечення якості подальшого життя хворих і максимально можливе відновлення працездатності.

Недостатня радикальність хірургічного втручання є однією з причин виникнення метастазів і рецидивів, тому ефективність лікування визначається дотриманням раціональних меж резекції кишки і регіонарного лімфатичного апарату.

Дослідження частоти розвитку метастазів у залежності від глибини інвазії пухлини в шари кишкової стінки дозволили сформулювати поняття раннього колоректального раку, як пухлини в межах слизової без регіонарних метастазів ( $T_{is} N_0 M_0 - T_1 N_0 M_0$ ), і обґрунтувати адекватність виконання в подібних випадках збережувальних хірургічних втручань. Існуючий досить великий досвід свідчить про те, що ендоскопічне видалення пухлини, обмеженої рамками слизової оболонки стінки кишки, дозволяє домогтися цілком задовільних віддалених результатів з 5-річним виживанням до 95%.

Що стосується всіх інших стадій раку ободової кишки, то доводиться констатувати, що основним методом, який забезпечує стійке лікування хворих з розповсюдженим раком ободової кишки, є хірургічне втручання з дотриманням принципів онкологічного радикалізму, зональності і футлярності.

Операція може вважатися радикальною тільки в тому випадку, якщо поряд з досить широкою резекцією ділянки кишки, ураженої пухлиною, видаляється і зона можливого регіонарного метастазування, обумовлена в суворій відповідності з локалізацією пухлини в товстій кишці. Лімфаденектомія є обов'язковим компонентом радикальної операції, необхідним для стадіювання процесу і визначення тактики лікування. При цьому, морфологічне дослідження операційного матеріалу має принципове значення, тому що дозволяє оцінити істинний ступінь поширення пухлинного процесу і радикалізму операції, а також визначити показання до проведення ад'ювантної терапії. У світлі сучасних уявлень обов'язковому гістологічному дослідженню повинні підлягати:

- первинна пухлина (з визначенням глибини інвазії в шари кишкової стінки);
- краї резектованої кишки (проксимальний і дистальний);
- не менше 12 видалених регіонарних лімфатичних вузлів.

Необхідно відзначити, що імуногістохімічне дослідження видалених лімфатичних вузлів дозволяє виявити мікрометастази в гістологічно інтактних лімфовузлах у 14-16% випадків, хоча прогностичне значення мікрометастазів поки що не встановлено.

В даний час ад'ювантна (хіміопроменева) терапія є стандартною при наявності в хворого регіонарних лімфогенних метастазів. Тому для практичної онкології велике значення має чітке визначення зон лімфаденектомії в залежності від локалізації пухлини, тому що саме ця обставина обумовлює радикалізм та обсяг операції.

Лімфатичні вузли, як правило, розташовані в брижах ободової кишки по ходу великих артеріальних стовбурів.

Прийнято розрізняти чотири групи лімфатичних колекторів:

- а) епіколічні – ті, що розташовуються безпосередньо біля стінки кишки;
- б) параколічні – за ходом крайової судини, яка живить даний сегмент;
- в) проміжні – уздовж стовбурів великих живильних артерій;
- г) базальні, чи основні – біля устя великих судин (нижньої брижової артерії, ободово-кишкових артерій).

Теоретичне обґрунтування закономірностей лімфовідтоку носить досить умовний характер. Це пояснюється тим, що в разі нормального лімфовідтоку кожна група лімфатичних вузлів уражається метастазами послідовно, але при їх блокуванні пухлинними клітинами напрямки відтоку лімфи можуть змінюватися аж до ретроградного. Крім того, досить часто визначаються так звані «плигаючі метастази», які можуть бути знайдені в проміжній або базальній групі, при інтактних лімфатичних вузлах попереднього етапу – епіпараколічних. Тому розповсюджена на сьогоднішній день концепція «превентивної лімфаденектомії» передбачає, в ролі важливого компонента радикальної операції, широку лімфодиссекцію, яка забезпечує гарантовано повне видалення усіх можливих для кожного конкретного випадку зон регіонарного метастазування.

У разі *раку сліпої і висхідної ободової кишки* для радикального видалення зон регіонарного метастазування необхідна правобічна геміколектомія з резекцією 25-30 см тонкої кишки (внаслідок неминучого порушення її кровопостачання після перев'язки судин), перев'язкою і пересіченням основних стовбурів клубовоободової і правої ободової артерій, а також пересічення правої гілки середньої ободовокишкової артерії біля місця її розділення.

З урахуванням закономірностей лімфогенного метастазування *раку печінкового вигину*, для адекватного видалення регіонарного лімфатичного апарату необхідне пересічення середньої ободової артерії біля її основи. Адекватним хірургічним втручанням при даній локалізації необхідно вважати розширену правобічну геміколектомію, з перев'язкою і перетинанням біля основи клубовоободової, правої ободової і середньої ободової артерій. Обсяг резекції, відповідно до порушення кровопостачання, включає 25-30 см клубової кишки, сліпу, висхідну, печінковий вигин і проксимальні 2/3 поперечноободової кишки. Не можна не відзначити, що розширення обсягу лімфаденектомії за рахунок видалення лімфоколекторів у зоні середньої ободової артерії значно поліпшує віддалені результати.

При пухлинах *середньої частини поперечної ободової кишки* можуть уражатися лімфатичні вузли, розташовані уздовж основного стовбура середньої ободової артерії, правої її гілки і правої ободової артерії. Висока також імовірність метастатичного ураження лімфатичних вузлів уздовж лівої ободової артерії та біля основи нижньої брижової артерії. Тому оптимальним варіантом хірургічного втручання в подібному випадку варто вважати субтотальну колектомію з перев'язкою правої, середньої і лівої ободової артерій.

Видаляються висхідна, поперечноободова і нисхідна кишки, а також проксимальна частина сигмовидної кишки. Після реверсії ілеоцекального кута і сліпої кишки формується цекосигмоанастомоз.

Рекомендована багатьма хірургами сегментарна резекція поперечної кишки не є радикальною операцією і може бути застосована лише у разі протипоказань до субтотальної колектомії через тяжкий стан хворого.

При раку лівого вигину ободової кишки для виконання адекватної лімфаденектомії необхідна перев'язка основного стовбура середньої ободової артерії і її правої гілки, відступивши на 4-5 см від розгалуження судини, і лівої ободової артерії та її нисхідної гілки на місці формування крайової судини. По межі порушення артеріального кровопостачання видаляються дистальні 2/3 поперечноободової кишки, нисхідна і проксимальна частина сигми.

*При раку нисхідної ободової і сигмовидної кишки* необхідна лівобічна геміколектомія, з обов'язковою перев'язкою і пересіченням нижньої брижової артерії біля її основи, для адекватного видалення основного лімфоколектора. Локалізація пухлини *в середній третині сигмовидної кишки* вимагає обов'язкового видалення лімфатичного апарату, розташованого уздовж верхньої прямо-кишкової і нижньої брижової артерій. Тобто, практично порушується кровопостачання всієї сигмовидної кишки, у зв'язку з чим її необхідно видалити. Багато авторів, посилаючись на велику надійність анастомозу між ободовою і прямою кишкою, при пухлинах середньої третини сигми також рекомендують виконувати лівобічну геміколектомію.

При локалізації пухлини *в нижній третині сигмовидної кишки* необхідно пересікти нижню брижову артерію на місці її відходження від аорти, у подібних випадках велика частина проксимального відділу сигмовидної кишки може бути збережена без шкоди для радикалізму операції, але верхня прямокишкова артерія підлягає перев'язці, а корінь брижів сигмовидної кишки повинен бути видалений.

## Паліативне і комбіноване лікування пухлин ободової кишки

На даний час вважається загальноприйнятим, що віддалені метастази не повинні бути протипоказанням до паліативного хірургічного лікування РОК, у тому числі до видалення первинної пухлини, з таких причин:

- паліативне видалення первинної пухлини запобігає загрозі розвитку кишкової непрохідності, перфорації, кровотечі й інших тяжких ускладнень;
- паліативна циторедуктивна операція зменшує обсяг пухлинної маси і сприяє підвищенню ефективності лікарського лікування;
- паліативне видалення первинної пухлини дає можливість поліпшити якість життя хворих.

Зрослі можливості сучасної медицини створили передумови для перегляду хірургічної тактики при розповсюдженні стадіях раку ободової кишки. Стали можливими й одержали поусюдне поширення так звані **циторедуктивні операції**, які припускають видалення віддалених метастазів (у печінці, яєчниках, легенях) одночасно з первинною пухлиною. Подібні втручання показані у разі наявності одиночних віддалених метастазів (у печінці, легенях, яєчниках), коли існує можливість видалити усі візуально обумовлені пухлинні осередки.

Доцільність виконання подібних операцій спирається на адекватну сучасну протипухлинну терапію. Великий досвід лікування подібних хворих показує, що хіміопроменева терапія після циторедуктивних операцій дозволяє підвищити рівень п'ятирічного виживання до 14-16% при збереженні прийнятної якості життя хворих.

При дисемінованих формах пухлинного процесу (канцероматоз очеревини, асцит, множинні метастази в лімфатичних вузлах) показані лише симптоматичні хірургічні втручання (різного роду колостоми й обхідні анастомози).

Окремо треба зупинитися **на хірургічній тактиці при ускладнених формах раку ободової кишки**, оскільки значна частина пацієнтів з колоректальним раком звертаються за медичною допомогою в неонкологічні заклади, у зв'язку з розвиненими ускладненнями (кишкова непрохідність, кишкові нориці, параколичний інфільтрат або абсцес і т.і.) і потребують ургентної медичної допомоги. Варто підкреслити, що надання допомоги цим хворим повинно бути, по можливості, одним з етапів радикального лікування. Тому тактика хірургічного лікування хворих на ускладнений колоректальний рак повинна визначатися з обов'язковою участю досвідченого онколога, звісно, в залежності від характеру ускладнень, поширеності пухлинного процесу і загального стану пацієнтів:

- при виражених явищах кишкової непрохідності і тяжкому загальному стані хворого необхідно планувати багатоетапні радикальні хірургічні втру-



чання, починаючи лікування із симптоматичних розвантажувальних операцій; при наявності віддалених метастазів можливі паліативні резекції, а при їх неможливості-симптоматичні операції в обсязі колостом або обхідних міжкишкових анастомозів;

- при помірно виражених явищах кишкової непрохідності і задовільному стані хворого цілком виправдане прагнення виконати радикальне одноетапне хірургічне втручання або паліативну резекцію товстої кишки, можливість успішного хірургічного лікування в подібних випадках значно зростає після неoad'ювантної терапії;

- при сполученні кишкової непрохідності з запальним процесом у зоні пухлини або кишковою кровотечею, незалежно від ступеня вираження явищ непрохідності та наявності інфільтрації пухлиною навколишніх тканин, операціями вибору повинні бути радикальні одноетапні і паліативні резекції товстої кишки, як і в попередньому випадку, неoad'ювантна терапія суттєво підвищує шанси на успіх;

- при пухлинній перфорації товстої кишки з розвитком розповсюдженого перитоніту, інфільтрації навколишніх тканин, тяжкому стані пацієнтів, наявності супутніх захворювань треба віддавати перевагу багатоетапним хірургічним втручанням, починаючи лікування з дренажальних і симптоматичних операцій на фоні медикаментозної і, в тому числі, проти-пухлинної терапії;

- при перфоративній пухлині товстої кишки з розвитком обмеженого перитоніту, незважаючи на наявність віддалених метастазів, доцільна резекція товстої кишки з подальшою ад'ювантною терапією;

- при перифокальному запаленні в зоні пухлини або кишкової кровотечі, рекомендується неoad'ювантна терапія з подальшою радикальною або паліативною резекцією товстої кишки. У подібних випадках високу ефективність показала неoad'ювантна ендолімфатична антибіотикохіміотерапія, що дозволяє значно підвищити резектабельність.

Особлива увага при лікуванні ускладненого раку ободової кишки приділяється надійності застосовуваних хірургічних методик і, насамперед, анастомозів. Саме в подібних випадках дуже добре зарекомендував себе дуплікатурний анастомоз за методикою Г.В.Бондаря, неспроможність якого навіть на фоні перитоніту зустрічається вкрай рідко.

При виконанні ургентних радикальних операцій дуже важливо дотримуватися *принципів онкологічного радикалізму*: попереднє, до мобілізації кишки, ураженої пухлиною, лігування судин брижі товстої кишки, перев'язка стінки кишки товстою лігатурою проксимальніше і дистальніше пухлини; необхідність відступити від країв новоутворення (необхідно відступати не менше 10 см дистально і 30 см проксимально), обов'язкове виконання лімфаденектомії.

Оскільки на даний час відсутні методи вірогідної оцінки стану регіонарного лімфатичного апарату до і під час операції, суворе дотримання вищевказаних правил є однією з гарантій успішного лікування.

### **Комбінована терапія раку ободової кишки**

Незважаючи на значний прогрес клінічної онкології, хірургічний метод залишається провідним у лікуванні хворих на рак ободової кишки. Не викликає сумнівів, що операбельність хворих на рак ободової кишки з кожним роком неухильно зростає. Однак аналіз показує, що це, насамперед, результат підвищення ефективності передопераційного обстеження, розширення показань до радикальних втручань і удосконалення хірургічних методик, але не поліпшення ранньої діагностики.

Зокрема, в Західній Європі у зв'язку з активним проведенням програм скринінгу до 2/3 хворих на рак ободової кишки виявляються в резектабельних стадіях захворювання. І, тим не менш, згодом близько 50% з них гинуть від віддалених метастазів. Це свідчить про те, що на момент виявлення первинної пухлини в багатьох з них уже були субклінічні мікрометастази, що на сьогоднішній день практично неможливо виявити за допомогою існуючих в арсеналі сучасної онкології методів.

Теоретично показано, що можливість метастазування пухлини з'являється з початком неоангіогенезу, коли вона досягає в діаметрі близько 1 міліметра і містить приблизно 1 мільйон пухлинних клітин. Терміни клінічного прояву віддалених метастазів, скоріш за все, залежать від цілого ряду біологічних факторів: від порога метастазування і швидкості росту пухлини, загального стану макроорганізму та напруженості імунітету і т.і. Висока імовірність наявності віддалених метастазів у багатьох хворих на первинний рак ободової кишки дозволяє висловити припущення, що до моменту початку хірургічного лікування захворювання найчастіше носить системний характер.

На підставі цього можна дійти важливого практичного висновку, що для адекватного лікування хворих з розповсюдженим раком ободової кишки необхідне додаткове системне комбіноване лікування.

Достовірні критерії наявності субклінічних мікрометастазів на даний час не розроблені, є тільки більш-менш обґрунтовані фактори ризику, до яких можна віднести:

- наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (N+);
- несприятливі морфологічні характеристики первинної пухлини (низьке диференціювання, інвазія і пухлинна емболія кровоносних судин і т.і.);
- збільшення рівня кількості раковомембронального антигену в сироватці через 4-5 тижнів після операції.

### Ад'ювантне лікування раку ободової кишки

Необхідність доповнення операції системним ад'ювантним лікуванням стала очевидною ще в 50і роки, однак активно вона почала застосовуватися фактично лише на початку 90х років. Коротка історія розвитку ад'ювантного лікування раку ободової кишки схематично виглядає таким чином:

- 50і роки – ембіхін і тіотеф;
- 60-70і – операція + 5-фторурацил;
- 80і – 5фторурацил + біохімічні модулятори (фолінієва кислота);
- 1990 р. – комбінація 5-фторурацил + левамизол визнана стандартною в США при Duke's C;
- 1994 р. – показана ефективність моноклональних антитіл при Duke's C (G.Riethmuller et al.);
- 1995 р. – комбінація 5-фторурацил + фолінієва кислота визнана стандартною в Європі при Duke's C (R. Labianca et al.: IMPACT);
- 1996 р. – було показано, що комбінації 5-фторурацил + левамизол і 5-фторурацил + фолінієва кислота мають наближену ефективність при Duke's C (N. Wolmarc et al.; ASCO, 1996);
- 1996 р. – показана висока ефективність вакцинотерапії при Duke's B. (J.Vermorken et al.; ASCO).

За узагальненими даними міжнародної статистики хворі на рак товстої кишки при встановленні діагнозу розділяються за стадіями таким чином: I – 15%, II – 20-30%, III – 30-40%, IV – 20-25%. Близько половини пацієнтів згодом можуть бути віднесені до групи хворих з дисемінованим пухлинним процесом, які потенційно потребують хімотерапії, у тому числі при I стадії – 10%, II стадії – 30%, III стадії – 50%, IV стадії – 80-90%.

До нинішнього часу 5-фторурацил вважається найефективнішим хімотерапевтичним препаратом при раку ободової кишки. Його дія заснована на інгібуванні процесу розподілу клітини шляхом блокування синтезу ДНК. Однак, результати застосування 5-фторурацилу в монорежимі сьогодні вже не можна вважати задовільними.

Його цитотоксичний ефект значно підсилюється при спільному застосуванні біохімічних модуляторів (фолінієва кислота або лейковорин). Так, схема 5-фторурацил+левамизол є стандартною схемою ад'ювантної терапії в США для хворих на рак ободової кишки з регіонарними метастазами. В Західній Європі стандартною схемою ад'ювантного лікування хворих на рак ободової кишки вважається комбінація 5-фторурацилу і фолінієвої кислоти (лейковорину). Застосування ад'ювантної хімотерапії, за даними літератури, дає такі переваги при (N+):

- знижується на 35-40% ризик розвитку рецидиву захворювання;
- знижується на 22-33% ризик смерті від РОК;
- підвищується на 12-15% абсолютне виживання хворих.

У Західній Європі і США близько половини хворих на рак ободової кишки III стадії вже сьогодні одержують після операції ад'ювантну хіміотерапію. За загальною думкою фахівців, ад'ювантна хіміотерапія повинна розпочинатися протягом перших 5-тижнів після операції.

Поки ще скромні, але цілком реальні успіхи хіміотерапії стимулюють активний пошук у цьому напрямку. Досить широке розповсюдження одержали різні модифікації хіміотерапії, спрямовані на підвищення її ефективності. Зокрема, як показує досвід, *ендолімфатична хіміотерапія* з введенням 5-фторурацилу в лімфатичні судини стегна, у ряді випадків виявляється більш ефективною, ніж системна при внутрішньовенному введенні (Г.В.Бондар, 1999). Це, у тому числі, пояснюється депонуванням препарату в лімфатичних судинах черевної порожнини і подальшою більш тривалішою підтримкою його терапевтичної концентрації в крові. Особливо виражений ефект застосування ендолімфатичної хіміотерапії відзначений при місцеворозповсюджених і псевдозапальних формах пухлини, про це свідчить той факт, що після 2-3 курсів неоад'ювантної ендолімфатичної антибіотикохіміотерапії практично усім хворим удається виконати одномоментні операції з добрими безпосередніми результатами, чому сприяє і продовження ендолімфатичної хіміоантибіотикотерапії в ранньому післяопераційному періоді.

Важливим моментом підвищення ефективності комбінованого лікування раку ободової кишки є застосування *біотерапії* – моноклональних антитіл і аутологічних вакцин. За деякими повідомленнями, вакцинотерапія дозволяє збільшити безрецидивне виживання в 1,59 разів, а загальне – в 1,45 разів.

Серйозним недоліком методу є висока вартість вакцин, обумовлена необхідністю індивідуального виготовлення вакцини для кожного хворого. З цієї ж причини на даний час метод не вийшов за межі експерименту. Проте, подальші дослідження в галузі вакцинотерапії злоякісних пухлин представляються дуже перспективними.

Надто перспективним і цікавим напрямком біотерапії раку ободової кишки є застосування моноклональних антитіл. Зокрема, застосування едреколомабу дозволило вірогідно збільшити показники загального і безрецидивного виживання хворих. Препарат едреколомаб (панорекс) дозволений для

клінічного використання з ад'ювантною метою у хворих на рак ободової кишки в Німеччині.

В останні роки арсенал хіміопрепаратів, які показали ефективність при раку ободової кишки, поповнився рядом нових цитостатиків: специфічним інгібітором тимідилат-синтетази – ралитрексидом (томудекс), інгібітором топої-зомерази I – іринотеканом (кампто), платиновим аналогом третього покоління – оксаліплатином (елоксатин), селективним пухлиноактивованим фторпіримідином – капецитабіном (кселодою) і комбінованим препаратом фторафуру й урацилу – УТ. Ефективність цих препаратів у даний час активно вивчається і в монорежимі, і в різних комбінаціях. Підсумовуючи літературні дані, можна дійти висновку, що відповідно до сьогоденних уявлень, ад'ювантна терапія показана усім хворим на рак ободової кишки з регіонарними метастазами (N+), тому що дозволяє вірогідно збільшувати показники загального і безрецидивного виживання. Питання про доцільність проведення ад'ювантного лікування хворим без регіонарних метастазів (N0) вирішується індивідуально, на підставі урахування несприятливих прогностичних ознак, до яких можна віднести:

- молодий вік пацієнта;
- несприятливі прогностичні гістологічні ознаки (проростання стінки кишки, низьке диференціювання);
- невпевненість хірурга в радикальності втручання;
- підвищення рівня раковоембріонального антигену вище норми через 4-5 тижнів після операції.

Що стосується *неoad'ювантної терапії*, то до нинішнього часу накопичений досить великий клінічний досвід, який підтверджує перспективність цього методу терапії в лікуванні раку ободової кишки, особливо при лікуванні місцеворозповсюджених і ускладнених форм захворювання.

**Променева терапія** раку ободової кишки не належить до основних видів первинного лікування.

В літературі існують повідомлення про окремі дослідження з метою зниження частоти місцевих рецидивів за допомогою інтраопераційного і післяопераційного опромінення хворих у випадках проростання пухлини в оточуючі тканини й органи і сумніву хірурга в радикальності втручання. Результати цих досліджень дуже суперечливі і тому поки що променева терапія не може бути рекомендована як стандартний метод лікування.

Так, зокрема при лікуванні раку ободової кишки може проводитися комбіноване лікування з застосуванням доопераційного курсу променевої терапії. В доопераційному періоді сумарна осередкова доза складає 20 Грей за

5 днів разовою дозою 4 Гр (Г.А. Паньшин, 1978; И.П. Дедков, 1982). При використанні такого варіанта комбінованого методу лікування досягнуто покращання 5річного виживання на 14,5%. Такі ж результати наводить і В.С.Ананьєв із співавт. (1997). Відзначається також, що рецидиви і метастази вірогідно рідше розвиваються у хворих, яким до операції було проведене інтенсивне крупнофракційне опромінення, у порівнянні з тими, хто піддався тільки хірургічному лікуванню.

З 1973 року в Російському центрі колопроктології використовується дрібнофракційне (по 2 Гр) променеве опромінення до операції сумарною дозою 40-46 Грей (Г.І.Воробйов, 1999). У 12% спостережень відзначено повне зникнення пухлини з заміщенням її сполучною тканиною. У Російському онкологічному науковому центрі ім. М.М.Блохіна проведений аналіз клінічного вивчення ефективності комбінованого лікування хворих на рак обо дової кишки з використанням у передопераційному періоді інтенсивного опромінення на фоні гіпооксигенації. Відзначено вірогідне зниження частоти післяопераційних ускладнень і збільшення 5-річного виживання. Віддалені метастази і рецидиви в цій групі хворих також відзначалися значно рідше (В.В.Пророков та ін., 2001).

В даний час проведення променевої терапії рекомендується при РОК із симптоматичною і паліативною метою. Вона проводиться на гамматерапевтичних апаратах або лінійних прискорювачах із межевою енергією квантів 5 Мев, середніми фракціями по 3 Гр, до сумарної дози 30-35 Гр через прямокутні поля – 75-100 см.

Показаннями до застосування променевої терапії можуть бути:

- неоперабельна первинна пухлина або місцевий рецидив;
- осередкові метастази в печінку, нирки, підшлункову залозу;
- метастази в парааортальні лімфатичні вузли;
- одиночні метастази в легені;
- метастази в кістки з вираженим больовим синдромом.

### **Результати лікування раку ободової кишки**

Безпосередні результати хірургічного лікування раку ободової кишки залежать, у першу чергу, від поширеності пухлинного процесу і віку пацієнтів. Сучасні хірургічні методики дозволяють у спеціалізованих клініках навіть після складних комбінованих втручань підтримувати рівень післяопераційної летальності не вище 2-4%. Значно змінилася структура післяопераційних ускладнень, неспроможність анастомозу стала вкрай рідкісним ускладненням, а на перший план виступають, обумовлені віком і супутніми захворюваннями, тромбоемболічні і серцево-легеневі ускладнення.

**Віддалені результати** лікування залежать від макроскопічної форми раку, стадії, гістологічної структури, ступеня диференціювання пухлини.

Ранній рак товстої кишки, який локалізується в межах слизової, є практично виліковним захворюванням – п'ятирічне виживання після ендоскопічного видалення пухлини перевищує 95%.

В даний час у розвинених країнах рівень п'ятирічного виживання хворих на рак ободової кишки з моменту встановлення діагнозу не перевищує 50%. Тривалість життя прооперованих хворих прямо корелює з поширеністю пухлини. За даними М.М.Фульмеса, найкращі результати хірургічного лікування у хворих із блюдцеподібним раком ободової кишки: 5-річне виживання складає 92,5%, 10-річне – 84,1%; з ендофітним раком 5-річне виживання – 66,5%, 10-річне – 52,2%. При ураженні слизового і підслизового шару 5-річне виживання досягає 85,3%, 10-річне – 77,4%. При проростанні всіх шарів, відповідно – 62,8 і 59,5%. При одиничних метастазах у печінку (один-два вузли в частці) тривалість життя іноді досягає 7 років, але, у середньому, складає 30 місяців. При множинних метастазах у печінку після паліативних операцій хворі живуть у середньому 7,6 місяців, а максимумно – до 14 місяців.

Після радикальних операцій 5річне виживання складає 79,5%, 10 річне – 71,2%. У Донецькому обласному проти пухлинному центрі показник 5річного виживання після радикальних одномоментних операцій на ободовій кишці, виконаних з приводу раку, ускладненого кишковою непрохідністю (у 15,1% – повною), склав  $64,1 \pm 8,77\%$ . Тривалість життя після радикальних операцій, у середньому,  $3,82 \pm 0,21$  року, після паліативних операцій з подальшою ад'ювантною терапією –  $26,9 \pm 0,25$  місяців (Г.В.Бондар із співавт., 2000).

### **Диспансерне спостереження за хворими на рак ободової кишки**

Основними задачами диспансерного спостереження (моніторингу) хворих на рак ободової кишки після первинного лікування є:

- своєчасне виявлення рецидиву захворювання (місцевого рецидиву або віддалених метастазів);
- раннє виявлення первинних метакронних пухлин ободової і прямої кишки (приблизно в 5% хворих згодом розвиваються нові первинні пухлини в ободовій кишці і значно частіше аденоматозні поліпи);
- раннє виявлення пухлин інших локалізацій (рак молочної залози, тіла матки або яєчників);

- корекція способу життя і післяопераційних функціональних порушень травлення.

Приблизно у 80% випадків рецидиви і віддалені метастази пухлини з'являються в перші 3 роки після оперативного ліку вання, тому моніторинг хворих у цей час повинен бути особливо ретельним. Найчастіше віддалені метастази при раку ободової кишки спостерігаються в печінці, заочеревинних лімфатичних вузлах і легенях (38-60%).

Рутинне обстеження припускає опитування хворого, клінічний огляд, включаючи пальпацію периферичних лімфатичних вузлів і живота, а також визначення в сироватці рівня пухлинних маркерів.

Вважається, що на основі визначення в сироватці рівня *раковоембріонального антигену* (РЕА) є можливість запідозрити розвиток рецидивів і метастазів РОК приблизно за 6 міс. до появи перших клінічних симптомів. Клінічна значимість змін інших пухлинних маркерів у даний час нічим не підтверджена. Підвищений рівень РЕА визначається у 78% при метастазах у печінку, у 75% – при метастазах у заочеревинні лімфовузли, у 42% – при легневих метастазах.

РЕА є глікопротеїном, рівень якого в сироватці крові підвищується в декілька разів при злоякісних пухлинах шлунково-кишкового тракту і репродуктивної системи. *Клінічно значимим вважається підвищення рівня маркера в 3-4 рази*, причому ступінь підвищення залежить від обсягу пухлинної маси в організмі.

Незначне підвищення РЕА може відзначатися також при деяких інших станах:

- виражена непухлинна патологія печінки;
- запалення (включаючи шлунково-кишковий тракт);
- травми;
- інфаркт міокарда;
- колагенози;
- ураження нирок;
- паління.

Існують повідомлення, що швидке підвищення рівня РЕА є поганою прогностичною ознакою, тому на початку після операції рекомендується визначати рівень РЕА щомісяця. У той же час, ряд авторів вважає, що такий інтенсивний моніторинг тільки нервує хворого, тому що РЕА не володіє 100% чутливістю й у третини хворих прогресування пухлини може не супроводжуватись підвищенням його рівня.

Питання про частоту і доцільність виконання в рамках моніторингу колоноскопії і/або іригоскопії з подвійним контрастуванням залишається



суперечливим. На думку більшості фахівців, їх рекомендують виконувати кожні 2 роки.

Рекомендована **схема моніторингу хворих на РОК** в після операційному періоді представлена нижче:

Метод обстеження	Частота
Лікарський фізикальний огляд	Кожні 3-4 міс. протягом 2 років. Потім кожні 6 міс. протягом 3 років Згодом – 1 раз на рік
УЗД печінки	Кожні 3 міс. протягом 2 років Потім кожні 6 міс. протягом 3 років Згодом – 1 раз на рік
PEA	Кожні 3 міс. протягом 2 років Потім кожні 6 міс. протягом 3 років Згодом – 1 раз на рік
Колоноскопія	Кожні 2-4 міс. У випадку високого ризику рецидиву в зоні анастомозу кожні 6 міс. протягом перших 2 років
Рентгенографія грудної клітки Комп'ютерна томографія (грудної, черевної порожнини, малого таза). Біохімічні печінкові проби. Сканування кісток	Щорічно У випадку виявлення яких-небудь змін при фізикальному обстеженні, а також при підвищенні рівня PEA

При відсутності ознак прогресії захворювання необхідно продовжувати спостереження за хворим із зазначеною частотою.

У випадку появи рецидиву для визначення подальшої тактики необхідне ретельне дообстеження з метою встановлення ступеня поширення пухлини. При цьому необхідне виконання рентгенографії грудної клітки, комп'ютерної томографії черевної і грудної порожнини, а також сканування кісток. При наявності одиночного метастазу (у тому числі в печінці) обов'язково колегіальне обговорення питання про можливість його хірургічного видалення. При множинному ураженні або наявності осередків, які не видаляються, вирішується питання про можливість хіміопроменевої терапії.

Якщо в результаті ретельного обстеження ознаки пухлинного росту не виявляються, то хворий підлягає ретельному спостереженню з повторним визначенням рівня PEA через 1-2 міс. і обстеженням. Підвищення рівня PEA без відповідного підтвердження прогресування пухлини з обумовленими осередками (фізикальне обстеження, рентгенографія грудної клітки, УЗД черевної порожнини, комп'ютерна томографія черевної порожнини, сканування кісток) не може бути основою для проведення протипухлинного лікування.

## Профілактика раку ободової кишки

Первинна профілактика раку ободової кишки, обумовленого впливом факторів зовнішнього середовища (це 60-80% РОК) – полягає, насамперед, в організації правильного харчування і способу життя: активний, рухливий спосіб життя; помірне, регулярне харчування; обмеження в раціоні жирної, гострої і подразнюючої страви; відмовлення від паління і надмірного вживання алкоголю; постійне вживання продуктів, які містять рослинну клітковину (овочі), вітамінів і кисломолочних продуктів; боротьба з запорами.

На основі рандомізованого дослідження було показано, що прийом карбонату кальцію призводить до зниження частоти аденом товстої кишки на 15-20%. Це може бути пов'язано з прямою інгібуючою дією кальцію на проліферацію епітеліальних клітин. Вітамін D попереджує проліферацію клітин, сприяє їх диференціюванню і є індуктором апоптозу. Регулярний прийом полівітамінів протягом 15 років зменшує ризик розвитку карцином товстої кишки на 75%.

Антиоксиданти, які містяться в овочах і фруктах, можуть впливати на імунну відповідь і експресію генів.

Показано, що замісна гормонотерапія в жінок постменопаузального віку знижує ризик розвитку раку прямої кишки на 19%. Однак, згадане рандомізоване дослідження щодо вивчення ефективності замісної гормонотерапії було достроково припинене у зв'язку з різким зростанням ризику раку молочної залози, серцевосудинних захворювань, інсультів і тромбоемболій.

Прийом аспірину і нестероїдних протизапальних препаратів не рідше 16 разів на місяць (у дозі 300 мг) сприяє зниженню ризику розвитку колоректального раку на 50% і зниженню смертності від нього – на 40%.

Вторинна профілактика раку товстої кишки, обумовленого різними генетичними порушеннями і супутніми захворюваннями, полягає, насамперед, у диспансеризації і регулярному обстеженні осіб з високим ризиком виникнення пухлини. Для активного виявлення пацієнтів з передраковою патологією при обстеженні хворих необхідно звертати увагу на наявність проявів синдромів Гарднера, Тюрка, Пейтца Єгерса: пухлин шкіри і м'яких тканин (фібром, ліпом, лейоміом, нейрофібром), остеом, пігментації шкіри обличчя і губ, змін форми пальців у вигляді «барабанних паличок» і т.д. Перераховані ознаки можуть свідчити про наявність одного із згаданих синдромів з поліпозом товстої кишки і є підставою для заглибленого обстеження подібних пацієнтів.

За сучасними уявленнями, особи, що мають високий ризик розвитку спадкоємного раку товстої кишки, повинні підлягати генетичному тестуванню. При виявленні родинного поліпозу або одиночних поліпів ободової кишки показано хірургічне лікування, як метод профілактики розвитку раку.

Одним з методів вторинної профілактики раку ободової кишки може бути широке застосування гемокульт-тесту. На думку більшості дослідників, гемокульт-тест є не тільки єдиним методом скринінгу колоректального раку, але і досить ефективним способом зниження смертності від цього захворювання.

Те ж саме стосується регулярної щорічної колоноскопії, яка дозволяє знизити смертність від колоректального раку на 25-33%.

Результати великої програми вивчення ефективності гемокульт-тесту в США, Європі і країнах Південно-Східної Азії показали, що його застосування призвело до відчутного (на 14-18%) зниження смертності від раку товстої кишки за рахунок раннього виявлення захворювання.

## **РАК ПРЯМОЇ КИШКИ**

Академік АМН України, професор Бондар Г.В.,  
професор Башеев В.Х., професор Семікоз Н.Г.

### **Вступ**

Рак прямої кишки належить до найбільш розповсюджених пухлинних захворювань. Щорічно у світі захворюють на цю патологію 500-600 тисяч чоловік і рівень захворюваності продовжує зростати. В даний час у світі живуть більше 3,5 млн. хворих на рак прямої кишки. У багатьох розвинених країнах рівень захворюваності на рак прямої кишки наближається до рівня захворюваності на рак шлунка і навіть перевершує його. У той же час, рівень смертності від раку прямої кишки, наприклад, у США майже в 4 рази вищий, що свідчить про гірші результати лікування при цій патології.

### **Захворюваність та епідеміологія раку прямої кишки**

За рівнем захворюваності розрізняють країни з дуже високою захворюваністю – США, Канада, Англія, країни Північної Європи і Південно-східної Азії, з помірною – південь Європи, Австралія і низька захворюваність – Африка.

Рак товстої кишки частіше виникає в осіб, яким понад 40-60 років, максимум захворюваності припадає на вікові групи, де більше 70 років. Захворюваність у віковій групі 60-69 років майже в 10 разів перевищує рівень захворюваності у віці 40-49 років і досягає 330 на 100 тисяч населення. Середній вік виникнення раку прямої кишки – 60 років. В осіб з родинним поліпозом товстої кишки і неспецифічним виразковим колітом рак прямої кишки може розвиватися раніше.

Останні десятиліття характеризуються неухильним ростом захворюваності на рак прямої кишки. У США він займає за частотою друге місце слідом за раком шкіри. Щороку в США відзначається близько 150 тисяч нових випадків колоректального раку. У європейських країнах 25-30% усіх злоякісних пухлин шлунковокишкового тракту представлені раком прямої кишки.

В Україні рак прямої кишки посідає 5 місце в загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення з явною тенденцією до підвищення. В Донецькій області за останні 30 років захворюваність на рак прямої кишки зросла з 4 до 16 випадків на 100 000 населення, при цьому виявлення пухлин даної локалізації в далеко зайдених стадіях усе ще складає 50-70%.

Вважається, що 60-80% пухлин товстої кишки обумовлені впливом канцерогенних факторів зовнішнього середовища, а 10-30% – генетично детерміновані. В даний час розглядаються такі основні фактори ризику захворювання на рак прямої кишки:

- Вік понад 50 років.
- Особливості харчування.
- Генетичні фактори (дифузний родинний поліпоз; синдром Гарднера-Тернера; синдром Пейтца-Єгерса; хвороба Тюрка).
- Попередні захворювання: аденоми ободової кишки; виразковий коліт; хвороба Крона; раніше перенесений рак ободової кишки, жіночих геніталій або молочної залози.
- Наявність в анамнезі раку товстої кишки у кровних родичів.

Вік розглядається як один з важливих факторів ризику розвитку раку прямої кишки. Відомо, що після 40-45 років у практично здорового населення зростає кількість аденом і новоутворень товстої кишки, що є передраковими захворюваннями. В осіб, яким понад 40 років, аденоми розвиваються в 5-10%, надалі з віком частота їх збільшується і до 50-59 років досягає 34%-35%.

Тому на даний час практично всі програми скринінгу раку прямої кишки орієнтовані на обов'язкове обстеження населення, де більше 45-50 років, навіть при відсутності клінічних проявів дисфункції кишечника.

**Особливості харчування** є причиною третини всіх пухлин людини і розглядаються як фактори ризику розвитку і, у той же час, можливої профілактики раку товстої кишки.

Надмірне харчування і, особливо, вживання тваринних жирів, значно підвищують ризик розвитку раку прямої кишки.

Висока кількість у раціоні м'яса (особливо яловичини і свинини) і зменшення клітковини і тваринного жиру прискорює ріст кишкових бактерій, які виробляють канцерогени. Цей процес здатні стимулювати солі жовчних кислот. Природні вітаміни А, С, Д і Е інактивують канцерогени, а турнепс і цвітна капуста індукують експресію бензпірен-гідроксилази, здатної інактивувати поглинені канцерогени. Відзначено різке зниження випадків захворювання серед вегетаріанців.

Висока частота колоректальних карцином серед працівників виробництв, пов'язаних з використанням азбесту, лісопиларок.

Щоденне вживання більше двох порцій алкоголю (по 30 мл) збільшує ризик розвитку раку товстої кишки в 2 рази, а надмірне споживання пива особливо збільшує ризик виникнення раку прямої кишки.

### **Знижують ризик виникнення раку товстої кишки:**

- Вживання їжі з підвищеною кількістю клітковини.
- Вітаміни А, С, D, Е.
- Кальцій.
- Ацетилсаліцилова кислота.

### **Генетичні фактори ризику виникнення раку товстої кишки**

На прикладі раку товстої кишки показано, що прогресуюче накопичення пошкоджень в онкогенах і генах супресорах призводить до малігнізації клітини. Для перетворення нормальної клітини в пухлинну необхідні пошкодження не менше 4-5 генів.

Встановлено, що 15-20% хворих на колоректальний рак мають близьких родичів з такою ж патологією. Спадкоємний рак товстої кишки включає: спадкоємний неполіпозний колоректальний рак (СНКРР) і спадкоємний рак товстої кишки на фоні родинного аденоматозного поліпозу. Крім того, існують інші випадки родинного колоректального раку, які мають полігенне аутосомнодомінантне спадкування.

**Спадкоємний неполіпозний колоректальний рак** («синдром Лінча»), складає від 5% до 10% усіх випадків колоректального раку. Критеріями цієї форми раку (так звані «амстердамські критерії», 1991) є:

- наявність у родині не менше трьох близьких родичів, які мають підтверджений морфологічно діагноз раку товстої кишки;
- послідовне ураження раком двох поколінь родичів;
- хоча б один випадок виявлення захворювання у віці молодше 50 років.

СНКРР успадковується за аутосомнодомінантним типом і відрізняється раннім виникненням пухлини, у віці 40-44 років і множинним ураженням переважно правої половини товстої кишки. Причиною розвитку цієї форми раку є мутація одного з генів: hMSH2 хромосоми 2p16, hMLH1 хромосоми 3p21, hPMS1 і hPMS2 хромосом 2q31 і 7q11, що беруть участь у підтримці точності структури ДНК у процесі її реплікації. При цьому синдромі може спостерігатися підвищений ризик розвитку інших злоякісних пухлин: раку ендометрію, молочної залози, яєчників, шлунка, тонкої кишки, перехідноклітинні пухлини нирок і т.і.

**Спадкоємний колоректальний рак на фоні родинного аденоматозу товстої кишки.** Родинний аденоматоз (РА) виникає на фоні термінальних мутацій в APC гені, які у 95% випадків призводять до розвитку раку, як правило, у віці до 40 років. При цьому в 60% випадків виникає рак товстої кишки, а в інших – рак тіла матки, молочної залози, шлунка. Синдром зустрічається в 1

випадку на 8000 новонароджених, уражає до половини членів даної родини і характеризується розвитком множинних аденом у товстій кишці. Нерідко на фоні аденом розвивається первинно-множинний рак товстої кишки.

**Дифузний родинний поліпоз (аденоматоз)** – один з найбільш важливих і частих факторів розвитку раку товстої кишки. Захворювання передається за аутосомно-домінантною ознакою і може вражати декількох членів родини. Поліпи частіше виникають і починають клінічно виявлятися після 10-12 річного віку і можуть уражати не тільки товсту кишку, але й інші відділи шлунково-кишкового тракту. Кількість поліпів у товстій кишці при дифузному поліпозі може коливатися від декількох десятків до декількох тисяч.

#### **Інші фактори ризику розвитку РПК**

1. Виразковий коліт, особливо панколіт і захворювання, давністю більше 10 років (10% ризик).
2. Хвороба Крона.
3. Рак, аденома товстої кишки в анамнезі.
4. Синдром поліпозу: дифузний родинний поліпоз, одиночні і множинні поліпи, ворсинчасті пухлини.
5. Рак жіночих геніталій або молочної залози в анамнезі.
6. Синдроми родинного раку.
7. Імунодефіцит.

#### **Класифікації раку прямої кишки**

##### **T N M класифікація (6-е видання, 2002 рік)**

#### **T – первинна пухлина**

T – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається.

T<sub>is</sub> – преінвазивна карцинома (carcinoma in situ): інтраепітеліальна інвазія або інвазія власної пластинки слизової оболонки.

T<sub>1</sub> – пухлина інфільтрує підслизову основу.

T<sub>2</sub> – пухлина інфільтрує м'язову оболонку.

T<sub>3</sub> – пухлина інфільтрує підсерозну основу або параректальну клітковину.

T<sub>4</sub> – пухлина поширюється на інші органи чи структури і/або проростає вісцеральну очеревину.

*Примітка.* Пухлина, яка макроскопічно проростає в інші органи або структури, класифікується як T<sub>4</sub>. Однак, якщо інвазія в сусідні органи і структури мікроскопічно не підтверджена, то пухлина класифікується як pT<sub>3</sub>.

### **N – регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами є периректальні, а також лімфатичні вузли, які розташовуються уздовж нижньої мезентеріальної, прямокишкових і внутрішніх клубових артерій.

$N_x$  – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів.

$N_0$  – немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів.

$N_1$  – метастази в 1-3х регіонарних лімфатичних вузлах.

$N_2$  – метастази в 4 і більше регіонарних лімфатичних вузлах.

### **M – віддалені метастази**

$M_x$  – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів.

$M_0$  – віддалені метастази не визначаються.

$M_1$  – є віддалені метастази.

### **pT N M патоморфологічна класифікація**

Категорії pT, pN і pM відповідають категоріям T, N і M.

$pN_0$  – гістологічно повинно бути досліджено 12 і більше регіонарних лімфатичних вузлів. Якщо досліджені лімфовузли без пухлинного росту, але їх кількість менша, то категорія N класифікується як  $pN_0$ .

### **Групування за стадіями**

Стадія 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія I	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IIА	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IIВ	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IIIА	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IIIВ	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IIIC	будь-яка T	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадія IV	будь-яка T	будь-яка N	M <sub>1</sub>

### **Макроскопічні форми раку прямої кишки**

1 – екзофітна – пухлини, які ростуть у просвіт кишки (32,5%), частіше зустрічаються в ампулярному відділі прямої кишки.

2 – блюдцеподібна (перехідна) – пухлини овальної форми з піднятими краями і плоским дном (49,5%).

3 – ендофітна – пухлини, інфільтруючі стінку кишки, які не мають чітких меж (21,6%), частіше уражають супра-ампулярний відділ кишки.

### **Гістологічна класифікація**

Злоякісні пухлини:

Аденокарцинома

– 90-95%;

Слизова аденокарцинома

– 10%;



Персневидноклітинна карцинома	– 4%;
Плоскоклітинна карцинома	– 1-2%;
Залозисто-плоскоклітинна карцинома	– менше 1%;
Недиференційована карцинома	– менше 1%;
Карцинома, що не класифікується	– менше 1%.

### Метастазування раку прямої кишки

**Внутрішньостінкове** поширення пухлини при захворюванні на рак ПК частіше відбувається в проксимальному напрямку (15%) і трохи рідше (6%) – у дистальному. При екзофітних пухлинах пухлинні клітини поширюються на 40-45 мм від видимого краю пухлини. Пухлини супраампулярного відділу тривалий час ростуть у товщі стінки кишки, охоплюючи її циркулярно. Пухлини ампулярного відділу проростають у навколишню клітковину і, надалі, поширюються на стінки таза. У жінок уражаються задня стінка матки, піхва, крижі, у чоловіків – сім'яні пухирці, перед міхурова залоза, сечовий міхур. Рак прямої кишки активно метастазує лімфогенним і гематогенним шляхом.

**Регіонарні лімфогенні** метастази при аденокарциномі виявляються в 50% хворих, при слизовому раку – у 70%, при недиференційованих пухлинах – у 82% (Dukes, 1950). За В.Р.Брайцевим існують два основних шляхи лімфовідтоку від прямої кишки:

– пухлини, розташовані нижче 5-6 см від заднього проходу, метастазують по ходу середніх і нижніх прямокишко-вих судин у лімфовузли по задній поверхні прямої кишки, крижові і підчеревні лімфатичні вузли; у деяких випадках рак нижньоампулярного відділу може метастазувати вгору, по ходу верхньої прямокишкової артерії;

– пухлини, розташовані вище 5-6 см від заднього проходу, метастазують по ходу верхньої прямокишкової і нижньої брижової артерій і далі, у парааортальні лімфовузли.

**Гематогенні метастази** раку прямої кишки частіше розвиваються в печінці і легенях.

Враховуючи принципове значення знання механізмів метастазування для планування обсягу операції, в клініці проктології Донецького протипухлинного центру вивчені закономірності метастазування раку прямої кишки. Дослідження послідовних етапів органогенезу показало повне розходження в ембріогенезі й онтогенезі таких структур, як пряма кишка, анальний канал і замикаючий апарат. Маючи різне походження з ендодерми, ектодерми і мезодерми, вищевказані структурні частини, розвиваючись автономно протягом внутрішньотробоного роз-

витку, встигають обзавестися автономною, регіонарною системою крово- і лімфовідтоку. Незважаючи на їх подальше злиття в єдиний функціональний комплекс, вперше утворені судинні анастомози між кровоносною і лімфатичною системами прямої кишки, анального каналу і замикаючого апарату мають вторинний і маловиражений характер. Виняток складає зона ембріонального аноректального стику (майбутня перехідна зона анального каналу), де артеріальна ревазуляризація і формування судинних анастомозів між артеріями носять певну вираженість, практично поєднуючи кровопостачання слизових анального каналу і прямої кишки в єдиний артеріальний колектор верхньої прямокишкової артерії.

Точно так само (на заключному етапі ембріогенезу), завдяки зрощенню між собою в єдиний м'язовий комплекс, змішаної системи кровопостачання набуває конгломерат внутрішнього сфінктера, петлі лобково-прямокишкового м'яза і глибокої порції зовнішнього сфінктера.

Дослідження особливостей артеріального кровопостачання прямої кишки показало наявність двох основних джерел кровопостачання – верхньої і нижньої прямокишкових артерій. Середні прямокишкові артерії, через відносно рідкісне зустрічання і малу вираженість, можуть умовно розглядатися як рівнобіжні стовбури нижніх прямокишкових артерій, які мають загальні відгалуження. З колектора верхньої прямокишкової артерії по нисхідних стовбурах, об'єднаних у густі судинні сплетіння у всіх шарах стінки прямої кишки, кров надходить в усі відділи прямої кишки, і далі – у слизовий і підслизовий шари анального каналу аж до періанальної шкіри. Можливість заносу пухлинних мікрокомплексів з нисхідним артеріальним кровотоком дистально в слизову оболонку анального каналу обумовлює необхідність видалення останньої (демукозацію) на всьому протязі разом з підслизовим шаром.

Наявність багатьох верхньопрямкишкових артеріальних сплетінь в зоні внутрішнього сфінктера й участь окремих артеріальних гілок у кровопостачанні верхівки петлі лобковопрямкишкового м'яза і частини глибокої порції зовнішнього сфінктера, поряд з гілками нижньої прямокишкової артерії забезпечує змішаний характер кровопостачання цього м'язового комплексу. Розташована в цій зоні пухлина, що проростає власний м'язовий шар прямої кишки (а це трапляється більш ніж у 98% спостережень), створює можливість заносу пухлинних клітин у вищевказані м'язові структури, крім цього нерідкісні випадки їх безпосередньої пухлинної інфільтрації при дистальній супраанальній локалізації пухлини.

Усе це обумовлює необхідність обов'язкового видалення у разі раку нижньоампулярного відділу, крім слизової оболонки анального каналу, м'язового комплексу внутрішнього сфінктера, петлі лобковопрямкишкового м'яза і глибокої порції зовнішнього сфінктера.

Поверхнева і глибока порції зовнішнього сфінктера, а також практично всі леватори з проксимальною частиною лобковопрямокишкового м'яза не мають зв'язку з колектором верхньої прямокишкової артерії, що практично виключає можливість артеріального заносу в них пухлинних мікрокомплексів.

Характерною рисою венозного відтоку від прямої кишки є превалювання дренажу через верхню прямокишкову вену в портальну систему з усіх шарів стінки прямої кишки, включаючи м'язовий шар із внутрішнім сфінктером, проксимальну частину слизової оболонки анального каналу і кавернозні структури. Участь нижніх і середніх, які зустрічаються рідко, прямокишкових вен у дренажі крові безпосередньо з прямої кишки визнана мінімальною. Зв'язок венозної системи м'язового комплексу внутрішнього сфінктера, петлі лобковопрямокишкового м'яза і глибокої порції зовнішнього сфінктера з внутріорганою венозною системою прямої кишки за допомогою венозних сплетінь і анастомозів, як і у випадку з артеріальним кровотоком, обумовлює можливість заносу в них пухлинних мікрокомплексів через внутрішньоорганні венозні сплетіння й анастомози, у зв'язку з цим, виникає необхідність їх видалення у разі нижньоампулярного раку.

Основним шляхом лімфовідтоку з прямої кишки є верхні прямокишкові лімфатичні судини, які у дистальному напрямку перериваються в лімфатичних вузлах параректальної клітковини і не утворюють анастомозів з іншими лімфатичними системами. У проксимальному (висхідному) напрямку верхні лімфатичні судини несуть лімфу в mesorectum і далі, у нижньобрижові і парааортальні лімфовузли. Крім прямої кишки, в колектор верхніх лімфатичних шляхів входить і перехідна зона анального каналу, до якої належить м'язовий комплекс внутрішнього сфінктера, петлі лобково-прямокишкового м'яза і глибокої порції зовнішнього сфінктера. Ця зона об'єднана з прямою кишкою не тільки зовнішнім позаорганим лімфоток, але і багатою мережею внутріорганих лімфатичних сплетінь. Остання обставина, з погляду онкологічного радикалізму, передбачає необхідність видалення вищевказаного м'язового комплексу при наявності поруч розташованої пухлини, особливо у випадках її супраанальної локалізації. Роль нижніх прямокишкових лімфатичних судин, які охоплюють зону основних замикаючих структур, вважається в лімфовідтоці з прямої кишки та її нижньоампулярного відділу незначною.

Ґрунтуючись на вивченні особливостей крово- і лімфовідтоку в зоні прямої кишки, анального каналу й окремих замикаючих структур і беручи до уваги технічні особливості виконання черевно-промежинних екстирпацій і черевно-анальних резекцій, ми дійшли переконання, що з метою досягнення радикалізму, крім прямої кишки і слизової оболонки анального каналу, необхідне

видалення м'язового комплексу внутрішнього сфінктера, петлі лобково-прямокишкового м'яза і глибокої порції зовнішнього сфінктера, які знаходяться в єдиному кровоносному і лімфатичному колекторі разом з прямою кишкою.

Підшкірна і поверхнева порції зовнішнього сфінктера, а також м'язи тазового дна (леватори) крім частини лобковопрямокишкового м'яза мають свою автономну, не пов'язану з прямою кишкою, систему кровопостачання і лімфодренажу, що виключає можливість як латерального, так і ретроградного заносу в них пухлинних мікрокомплексів при захворюванні на рак усіх відділів прямої кишки. Останні обставини обумовлюють недоречність видалення даних за микаючих структур для підвищення радикалізму втручання, незалежно від локалізації пухлини.

### Симптоматика раку прямої кишки

Клініка раку прямої кишки залежить від локалізації і ступеня поширеності пухлини. Специфічні симптоми захворювання відсутні. У ранніх стадіях протягом тривалого періоду часу (до півтора – двох років) захворювання протікає взагалі безсимптомно і може бути виявленим тільки при цілеспрямованому ендоскопічному дослідженні.

У більшості випадків (70–90%) першим проявом захворювання бувають **патологічні виділення з прямої кишки** при дефекації і спробі випустити газу (так званий симптом «хибного друга»). Виділення можуть бути слизовогнійними, але частіше мають кров'янистий характер, або це не змінена кров. Причина виділень – виразка поверхні пухлини з розвитком запалення і кровотечі, тому поява явної домішки крові в калі частіше супроводжує екзофітні і недиференційовані форми раку або розповсюджений пухлинний процес. Спочатку кров виділяється у вигляді окремих прожилок на поверхні калу, потім з'являються рясні кров'янисті виділення, що передують акту дефекації (при геморої – кровотеча, як правило, наприкінці акта дефекації, «струмком»).

У більш ранніх стадіях цілком можливі невеликі кровотечі без видимих змін забарвлення калу, тому дослідження калу на приховану кров у разі раку прямої кишки цілком обґрунтовано. Тривала втрата крові навіть у невеликих кількостях може призвести до розвитку анемії.

Інша група симптомів пов'язана зі звуженням отвору і порушенням функції прямої кишки. Спочатку це **запори**, які змінюються профузними смердючими проносами, обумовленими розвитком вище місця звуження процесів гнилісного бродіння, які супроводжуються підвищеною продукцією слизу і розрідженням калових мас. При значному звуженні і деформації просвіту кишки кал може набувати характерної «стрічкоподібної» форми. Подразнення стінки кишки пухлиною призводить до появи помилкових покликів – тенезмів, які супровод-

жуються виділенням мізерної кількості слизу або кров'янисто-гнійного відокремлення, цей симптом частіше зустрічається у разі раку ректосигмоїдного відділу. Крайній ступінь стенозу прямої кишки, зі звуженням її просвіту до 8-10 мм, супроводжується розвитком кишкової непрохідності (спостерігається в 10-15% хворих): припиняється виділення калу і газів, відзначається здуття нижніх відділів живота, з'являються схваткоподібні болі, які локалізуються в тазу, потім приєднуються нудота і блювота, розвивається інтоксикація.

**Болі** при захворюванні на рак прямої кишки можуть носити різний характер у залежності від причини їх виникнення:

- періодичні болі, що вщухають після дефекації, пов'язані з порушенням кишкової прохідності і частіше зустрічаються у разі ректосигмоїдного раку;
- постійні помірні болі, іррадіюючі в крижі, більш характерні для розповсюдженого пухлинного процесу, який поширюється на оточуючі тканини;
- болі в задньому проході при акті дефекації характерні для нижньоампулярних раків.

**Субфебрилітет** або, рідше, **гіпертермія** – зустрічаються при розвитку гнійнозапальних ускладнень, порушеннях функції сечовидільної системи і метастатичного ураження печінки.

Зміни загального стану: схуднення, слабкість, погіршення апетиту, зниження працездатності і т.і. зустрічаються, головним чином, при розповсюдженому пухлинному процесі й обумовлені його ускладненнями або розвитком віддалених метастазів.

### **Діагностика раку прямої кишки**

Діагностика раку прямої кишки не представляє труднощів. Рак прямої кишки належить до візуальних пухлин і в 50-75% випадків досить ректального пальцевого дослідження для встановлення діагнозу. Дослідження проводиться ся в положеннях на спині, на животі і при натужуванні, оцінюються рівень і поширеність пухлини по стінці кишки, глибина інвазії, наявність виразок, рухомість. Жінкам одночасно виконується вагінальне дослідження. Пальцеве дослідження передуює ректороманоскопії.

**Ендоскопічне дослідження – ректороманоскопія з біопсією** пухлини обов'язкова для верифікації діагнозу, з метою визначення вищерозташованих відділів товстої кишки показана колоноскопія.

**Ендоректальне УЗД** (у разі раку прямої кишки) дозволяє визначити проростання пухлини в суміжні органи (піхву, передміхурову залозу). **КТ і УЗД, сцинтиграфію** печінки – проводять для виключення метастазів у цей орган, які часто зустрічаються.

Іригоскопія (контрастне дослідження товстої кишки з барієм) дозволяє установити локалізацію і довжину пухлини, її розміри, оцінити стан усієї товстої кишки. При підозрі на гостру кишкову непрохідність необхідна оглядова рентгенографія органів черевної порожнини.

**Лапароскопія** показана для виключення генералізації злоякісного процесу.

**Проба на приховану кров (гемокульт-тест)** – у хворих з високим ризиком варто часто проводити подвійну пробу на приховану кров у калі і рекомендувати подальше ретельне обстеження при виявленні незрозумілої крововтрати.

Визначення раковомембріонального антигену (РЕА) не застосовують для скринінгу, але цей метод може бути використаний при динамічному спостереженні за хворими з карциномою товстої кишки після лікування; підвищення рівня РЕА може свідчити про розвиток рецидиву або метастазів.

### **Диференціальна діагностика**

При наявності скарг, що вказують на патологію прямої кишки (неприємні відчуття, порушення дефекації, патологічні виділення), необхідне повне обстеження до встановлення діагнозу, яке обов'язково включає пальцеве ректальне дослідження і ректороманоскопію. При виявленні органічних змін слизової необхідно морфологічне дослідження.

Певну складність представляє диференціальна діагностика раку прямої кишки і геморою, що кровоточить, з приводу якого «лікуються» до встановлення правильного діагнозу до 80% хворих на рак прямої кишки. Варто виходити з того, що гемороєм не виключає раку прямої кишки і часто супроводжує його. Тому в тих випадках, коли при обстеженні хворого з приводу наявності крові в калі виявлений гемороєм, доцільно виконання тотальної колоноскопії (у крайньому випадку – іригоскопії) для виключення наявності розташованої проксимальніше ракової пухлини, або неспецифічного виразкового коліту, або доброякісних пухлин.

### **Рання діагностика і скринінг РПК**

Враховуючи тривалий безсимптомний перебіг раку прямої кишки, виявлення захворювання в ранніх стадіях диктує необхідність активної діагностики (скринінгу) пухлинного процесу на доклінічній стадії.

Американське товариство з вивчення раку рекомендує кілька можливих варіантів скринінгу колоректального раку:

- щорічний гемокульттест;
- колоноскопія (ректороманоскопія) кожні 5 років;
- щорічний гемокульттест + колоноскопія (ректороманоскопія) кожні 5 років;
- іригоскопія з подвійним контрастуванням кожні 5 років;
- колоноскопія кожні 10 років.

З появою найменших скарг, які можуть вказувати на патологію прямої кишки (неприємні відчуття, порушення дефекації, патологічні виділення), необхідне повне обстеження, що включає пальцеве ректальне дослідження і ректороманоскопію.

Через відсутність патогномічних симптомів раку прямої кишки його скринінг може бути заснований на гемокультесті, який варто проводити, відповідно до рекомендацій Європейського комітету з питань боротьби з раком, щорічно двічі всім особам, у віці 50-74 років, які не мають «кишкових скарг». Позитивний тест є показанням до обох в'язкової ректороманоскопії.

На думку більшості дослідників, гемокультест є не тільки єдиним методом скринінгу колоректального раку, але і досить ефективним способом зниження смертності від цього захворювання. Результати великої програми вивчення ефективності гемокультесту в США, Європі і країнах південносхідної Азії показали, що його застосування призвело до відчутного (на 14 – 18%) зниження смертності від раку товстої кишки за рахунок раннього виявлення захворювання.

Досить ефективним заходом може бути регулярне щорічне пальцеве ректальне дослідження всіх пацієнтів, старших 450 річного віку, які звертаються за медичною допомогою з приводу будь-яких інших захворювань.

Для хворих з супутньою передпухлинною патологією обов'язковими повинні бути регулярні ендоскопічні (ректороманоскопія) дослідження не рідше 2-х разів на рік. При підозрі на генетично детерміновану передпухлинну патологію показано генетичне тестування з подальшим активним диспансерним спостереженням.

Одним з методів скринінгу серед осіб з підвищеним ризиком розвитку колоректального раку може бути визначення рівня раковоembrіонального антигену (РЕА) з обов'язковим вивченням його динаміки, підвищення показника є показанням для поглибленого обстеження пацієнта.

Останніми роками привертає увагу розроблена методика генетичного скринінгу пухлин товстої кишки, заснована на виявленні мутантних генів TP53, BAT 26, R – RAS в ДНК клітин колоректального раку, які виділяються з калом. Методика перебуває в стадії розробки, але представляється дуже перспективною.

### **Анатомія і функція прямої кишки**

Пряма кишка, не відповідаючи своїй назві, проходить далеко не прямо. Якщо дивитися збоку, то можна бачити, що вона утворює 8-подібний вигин, верхній, більший кінець якого повторює вигин крижів. Біля вершини куприкової кістки кишка також вигинається, більш короткий цей нижній вигин її закінчується в задньопрохідному отворі. Вгорі пряма кишка без чіткої межі

переходить у сигмовидну кишку на рівні третього крижового хребця. Перехідну ділянку, довжиною кілька сантиметрів, через її особливу важливість прийнято називати в хірургії ректосигмоїдним відділом кишки.

Ембріологічно розвиток прямої кишки починається зі зрощення двох окремих трубок. Велика, верхня частина кишки, довжиною приблизно 10-12 см, називається ампулою прямої кишки, вона ектодермального походження і вистелена циліндроклітинним епітелієм. Нижня, коротша, усього близько 3 см, частина кишки – це анальний канал, він ендодермального походження і вистелений плоскоклітинним епітелієм.

Зовнішнім кінцем анального каналу є анальний або задньопрохідний отвір. Верхній, внутрішній кінець його – аноректальна лінія, по цій лінії без чіткої межі зустрічається два види епітелію. На цій ділянці слизова утворює 8-10 подовжніх Морганієвих складок, які внизу, на рівні аноректальної лінії, закінчуються в горбках анального каналу.

Ампула прямої кишки, це власне пряма кишка, є найбільш широкою частиною товстої кишки. Основною функцією прямої кишки є затримка калу і газів, що йдуть зверху доти, поки не настане довільний акт дефекації. Цю здатність називають континенцією. Втрата її значно погіршує якість життя і є для хворого серйозною проблемою. Континенція – результат складної діяльності, гармонічного функціонування органів континенції.

Континенція забезпечується за рахунок складної системи запираючих м'язів. Гладка внутрішня циркулярна мускулатура прямої кишки охоплює і дві верхні третини анального каналу. Нижній кінець цього м'яза, що має форму потовщеного кільця, – внутрішній сфінктер, який має вегетативну іннервацію, а тому залишається інтактним і після пошкодження спинного мозку. Зовнішній запираючий м'яз охоплює нижні дві третини анального каналу. У середній третині анального каналу обидва сфінктери покривають один одного, між ними укладена лише тонка пластинка подовжньої мускулатури прямої кишки. Цей м'яз також має вегетативну іннервацію, у той час як зовнішній сфінктер іннервований соматично.

Зовнішній (довільний) запираючий м'яз складається з декількох частин. Якщо починати з боку шкіри, то найбільш поверхневою є підшкірна частина, яка тонким кільцем охоплює анальний отвір. Наступна, більш глибока частина зовнішнього сфінктера – його поверхнева частина. Цей овальний м'яз складається з двох напівкіл, які починаються від куприка у вигляді анальнокуприкової зв'язки. Пізніше, перетворюючись у м'яз, вони з боків охоплюють анальний канал, закінчуючись спереду в сухожильному центрі промежини.

Найбільш сильною і важливою частиною зовнішнього сфінктера є його глибока частина. Вона знову утворює повне кільце навколо середньої третини анального каналу.



До запираючої м'язової системи прямої кишки належить і м'яз, який піднімає задній прохід, особливо важлива його частина, яка зветься пубо-ректальною.

Окремі автори по-різному оцінюють значення різних складових частин запираючої системи. Так, Васон довів найбільш важливе значення глибокої частини зовнішнього анального сфінктера, тоді як Stelzner вважає найбільш важливою функцію внутрішнього сфінктера. Очевидно, що великі пошкодження запираючої мускулатури призводять до моторної інконтиненції, порушення запираючої функції. Для повноцінного функціонування запираючого апарату необхідна і широка повноцінна іннервація. Будь-яка операція, що супроводжується широким препаруванням у нижньому відділі прямої кишки, погіршує іннервацію і призводить до зниження запираючої здатності навіть у тому випадку, якщо самі запираючі м'язи не пошкоджуються. Таке порушення запираючої функції називають неврогенною інконтиненцією. Стиск прямої кишки стає недосконалим і в тих випадках, якщо видаляють слизову оболонку, коли інші шари прямої кишки і їх іннервація залишаються повноцінними (сенсорна інконтиненція). У нормальних умовах напруження ампули викликає стиск сфінктерів, але під впливом надмірного напруження ампули орган континенції розслаблюється і починається випорожнення. Повна запираюча здатність, а також здатність здійснювати відмінність між випорожненням і газами, які відходять, зберігається тільки в тому випадку, якщо після хірургічного втручання вдається зберегти хоча б частину всіх компонентів запираючого апарату.

### **Лікування раку прямої кишки**

Історія розвитку хірургії товстої кишки бере свій початок ще до нашої ери, коли в 350 р. Праксагорасом був сформований протиприродній задній прохід. Згодом Парацельсом, Літре, Пілоре, Дюре, Фіне, Амуссатом, Майдлем у різні роки розроблялися різні варіанти колостом.

Перші операції у разі раку прямої кишки виконувалися, в основному, з промежинного доступу (Лісфранк, 1825), з видаленням куприка (Кохер, 1874) чи видаленням крижів (Краске, 1885).

Ще в 1877 р. Фолькманном була висловлена думка про необхідність попередньої мобілізації прямої кишки через черевну порожнину з подальшим видаленням її через промежину. З 1896 по 1908 рр. Кеню і Майлсом був детально розроблений і впроваджений у практику метод комбінованого черевнопромежинного доступу. Паралельно з цим, починаючи з кінця XIX сторіччя зусиллями Хохенегта, Маунселла, Тренделенбурга, Мельникова,

Нісневича, Петрова, Холдіна, Бебкока, Бекона, Блека, Лур'є і багатьох інших йшла розробка сфінктерозберігаючих операцій на прямій кишці. Від одних варіантів операцій, наприклад, від демукозації анального каналу, навіть самі автори згодом відмовлялися, інші операції, зокрема із застосуванням удосконалених зшиваючих апаратів, знаходили все нових прихильників. Слід зазначити, що тенденція до збільшення кількості сфінктерозберігаючих операцій, забезпечуючих необхідний рівень якості життя хворих, протягом ось уже майже двох сторіч залишається постійною.

У більшості клінік світу за останні 30 років рівень сфінктерозберігаючих операцій при РПК залишається стабільним у межах 50-60%, це пов'язано з закорінілою думкою про те, що при пухлинах, нижній полюс яких розташовується нижче 6-8 см від ануса, необхідно виконувати черевнопромежинну екстирпацію прямої кишки з погляду радикальності втручання.

У США і більшості інших країн світу при лікуванні РПК загальноприйнятими на сьогоднішній момент є такі положення:

1. При розташуванні пухлини в дистальній частині прямої кишки і на відстані менше 7 см від заднього проходу в будь-якій стадії захворювання (незалежно від анатомічного типу і гістологічної будови пухлини) – виконується черевно-промежинна екстирпація прямої кишки з формуванням колостоми (операція Майлса).

2. Сфінктерозберігаючі операції можна виконати при локалізації нижнього краю пухлини на відстані 7 см від заднього проходу і вище. Черевно-анальна резекція прямої кишки зі зведенням дистальних відділів ободової кишки можлива при пухлині, розташованій на відстані 7-12 см від заднього проходу.

3. Передня резекція прямої кишки виконується при пухлинах верхньоампулярного і ректосигмоїдного відділів, нижній полюс яких розташовується на відстані 10-12 см від заднього проходу.

4. При малігнізованих поліпах і ворсинчастих пухлинах прямої кишки виконують зберігаючі операції: трансанальне зсічення або електрокоагуляцію пухлини через ректоскоп, зсічення стінки кишки з пухлиною за допомогою колостомії.

Проблема забезпечення якості життя і відновлення працездатності хворих після радикального лікування залишається однією з найбільш важливих і актуальних проблем сучасної колопроктології. Це, передусім, стосується питань розробки і застосування одномоментних первинно-відновних і сфінктерозберігаючих операцій, а також створення штучних аналогів замикаючого апарату прямої кишки.

Традиційно сфінктерозберігаючі операції виконувалися при пухлинах прямої кишки, нижній край яких розташований не нижче ніж на 5-6 см від перехідної складки анального каналу, в інших випадках, з погляду забезпечення радикалізму, вважалася необхідною екстирпація прямої кишки з видаленням замикаючого апарату і формуванням колостоми.

Екстирпація прямої кишки, на думку більшості дослідників, є інвалідизуючою операцією, тому що колостома з застосуванням навіть найсучаснішого калоприйомника значно погіршує якість життя хворого, обмежуючи його активність і працездатність.

Численні дослідження показали, що низька сфінктеро зберігаюча резекція прямої кишки із широкою мезоректальною тумектомією (видалення параректальної клітковини) дозволяє, загалом, забезпечити прийнятний радикалізм втручання. Однак, на цьому шляху виникає проблема надійності низького коло-ректального і наданального анастомозу.

Рішення проблеми надійності анастомозу за допомогою впровадження сучасних методик механічного шва породило нову проблему, пов'язану з функціональною неефективністю механічних анастомозів. У світовій літературі з'явився новий термін – «синдром низької передньої резекції», що означає характерний для подібних анастомозів симптомокомплекс:

- часті акти дефекації;
- багатомоментне і неповне спорожнювання кишечника;
- імперативні позиви на дефекацію;
- прояви анальної інконтиненції різного ступеня.

Один із шляхів рішення цієї проблеми запропонований F.Lazorthes і P.Parc, які розробили, незалежно один від одного, в 1986 р. методику формування тазового товстокишкового резервуара.

Іншим, більш простим та ефективним шляхом, пішли вітчизняні онкологи – в результаті багаторічних досліджень була доведена принципова можливість виконання радикальних операцій з повним чи частковим збереженням анального сфінктера, які забезпечують достатній радикалізм і збереження запираючої функції (Г.В.Бондар). Було показано, що збереження сфінктера не призводить до зниження радикалізму операції. Розроблені хірургічні методики, у сполученні з застосуванням комбінованої хіміопротимої терапії, дозволили забезпечити віддалені результати лікування, які не уступають таким після екстирпації прямої кишки, зі збереженням природного механізму дефекації, гарантією високої якості життя і відновленням працездатності. В результаті вдалося практично відмовитися від застосування калічащої екстирпації прямої кишки навіть у разі нижньоампулярного раку.

### **Комбінована терапія раку прямої кишки**

За даними літератури 5-річне виживання після чисто хірургічного лікування раку прямої кишки складає при різних стадіях: I стадія – 85-90%; II стадія – 70-75%; III стадія – 35-40%; IV стадія – менше 5%. При цьому частота розвитку локорегіонарних рецидивів досягає, відповідно: при I стадії – 5-15%; II стадії – 20-30%; III стадії – 20-50%. Наведені дані переконливо ілюструють необхідність проведення додаткових методів протипухлинної терапії, спрямованих на запобігання розвитку рецидивів раку після хірургічного лікування.

### **Хіміопроменева терапія РПК**

Основним методом подібної терапії на сьогодні є ад'ювантна хіміопроменева терапія, при якій опромінення зон ураження і регіонарного метастазування проводиться з метою місцевої ерадикації пухлини, а хіміотерапія призначена для впливу на субклінічні віддалені метастази.

Поліхіміотерапія 5-фторурацилом і лейковорином («схема клініки Мейо») є на сьогоднішній день найпоширенішою і, власне кажучи, стандартною схемою лікування раку товстої/прямої кишки в усьому світі. Сучасною її альтернативою може вважатися застосування в тому ж сполученні препаратів для перорального прийому (кселода), що робить можливим пероральне лікування розповсюдженого колоректального раку. Певний оптимізм вселяє також поява нових, більш ефективних хіміопрепаратів (кселода, кампто, елоксатин, томудекс), однак висока вартість лікування служить серйозною перешкодою для їх широкого застосування.

### **Променева терапія в лікуванні РПК**

У 1995 р. Стокгольмською групою з вивчення колоректального раку опубліковані результати великого багаточасового дослідження щодо застосування короткого курсу передопераційної променевої терапії (СОД 25 Гр) у лікуванні раку прямої кишки. Опроміненню піддавалися: анус і пряма кишка, промежина, регіонарні, пахові і паравертебральні лімфовузли, запираючі отвори. Операція виконувалася протягом тижня після опромінення. Число місцевих рецидивів у дослідній групі зменшилося в два рази, вірогідно збільшилася тривалість безрецидивного періоду. Незважаючи на це, загальне виживання суттєво не зросло, головним чином, у зв'язку зі значним збільшенням післяопераційної летальності.

Друге Стокгольмське дослідження, у якому зона опромінення була значно зменшена, а вік хворих обмежений 80 роками, відповідно до попередніх

результатів, дозволило поліпшити результати виживання без суттєвого змінення післяопераційної летальності.

Результати рандомізованого дослідження, проведеного у Великобританії в 1982-86 рр., показали, що передопераційна променева терапія зі зменшеною зоною опромінення у разі місцеворозповсюдженого раку прямої кишки з опроміненням прямої кишки і мезоректальних лімфатичних вузлів (РОД 5 Гр, СОД 20 Гр), дозволила зменшити частоту місцевих рецидивів у 3 рази. Радикальні операції вдалося виконати 50% хворих. В цілому, на думку більшості дослідників, передопераційна променева терапія при захворюванні на місцеворозповсюджений рак прямої кишки дає можливість збільшити 5-річне виживання хворих з пухлинами III стадії з 55-65% (після лише хірургічного лікування) до 61-76%.

Ефективна методика лікування РПК розроблена і застосовується з кінця 60-х років у клініці проктології Донецького обласного протипухлинного центру, де до нинішнього часу оперовані 4538 хворих на РПК. При цьому резектабельність досягає 83% і залишається стабільною протягом усіх років, тому що клініка є прихильником виконання, у тому числі і паліативних втручань, в обсязі радикальних.

Серед оперованих хворих чоловіків – 47%, жінок – 53%, з них: до 40 років – 5,5%, від 40 до 60 років – 41,1%, більше 60 років – 53,4%. Локалізація пухлин у прямій кишці показана в наступній таблиці:

Анальний канал	– 5,1%
Нижньоампулярний відділ	– 28,3%
Середньоампулярний відділ	– 29,3%
Верхньоампулярний відділ	– 20,5%
Ректосигмоїдний відділ	– 16,8%

Гістологічно в 87% випадків була аденокарцинома (у тому числі високодиференційована – 52,1%, помірnodиференційована – 20,1%, низькодиференційована – 15,4%).

Більшість хворих (93,4%) мали давній пухлинний процес – T<sub>3-4</sub>, метастатичні стадії склали 41,4%. У зв'язку з цим ускладнений перебіг захворювання (часткова і повна кишкова непрохідність, параректальні абсцеси, перфорації пухлини) мав місце в 12% хворих.

Незважаючи на це, сфінктерозберігаючі операції виконані 84,3% хворим, серед них найчастіше (у 90,6% випадків) застосовувалися операції зі зведенням різних відділів ободової кишки на промежину.

Неминучим наслідком екстирпації прямої кишки є ускладнення з боку сечовивідних шляхів: затримка сечі, цистити та порушення відтоку сечі із се-

чового міхура, які розвиваються у віддалений строк. У зв'язку з цим, зусилля багатьох дослідників спрямовані на розробку хірургічних пластичних прийомів, спрямованих на поліпшення функціональних результатів і відновлення якості життя хворих.

Найчастіше застосовувані в клініці ДОПЦ способи операцій при РПК та їх результати наведені в таблиці.

Радикальні операції виконані 71,7% хворих, паліативні резекції й екстирпації прямої кишки – 11,4%, а пробні і симптоматичні операції – 16,9%.

Розроблені в клініці методики мобілізації лівої половини ободової кишки дозволили зменшити з 18% до 10% кількість розширених операцій зі зведенням на промежину поперечно-ободової або різних відділів лівої половини ободової кишки і знизити частоту некрозів зведеної кишки до 4%.

Багаторічний досвід показав, що ускладнений перебіг хвороби, вік, супровідні захворювання, перфорація пухлини при мобілізації прямої кишки, проростання пухлиною сусідніх органів не є протипоказанням для виконання сфінктерозберігаючих операцій.

Найчастішим з деяких протипоказань для зведення ободової кишки на промежину може бути, на нашу думку, гостре інтраопераційне порушення діяльності серцево-судинної системи з тривалою, погано корегованою гіпотонією.

Досвід клініки переконливо свідчить про те, що спроби ряду хірургів мотивувати відмовлення від зведення ободової кишки на промежину великою кількістю некрозів зведеної кишки неспроможні, тому що після розширених операцій з мобілізацією і зведенням на промежину поперечноободової або різних відділів лівої половини ободової кишки некрози в нашій практиці мали місце лише в 2,5% хворих.

Розробка і впровадження в клінічну практику комбінованого і комплексного методів лікування злоякісних пухлин стали важливим етапом у застосуванні пластичних органозберігаючих і функціонально неушкоджуючих операцій на прямій кишці. Комбіноване і комплексне лікування з використанням передопераційної інтенсивної та інтенсивно розщепленої променевої терапії на фоні ендолімфатичної хіміотерапії одержали 63% наших пацієнтів з пухлинами T<sub>3-4</sub>.

Для хіміотерапії частіше застосовується 5фторурацил, який вводиться ендолімфально шляхом катетеризації лімфатичних судин стегна у разовій дозі в середньому 750 мг, сумарно – до 67 Гр. Через добу з моменту початку хіміо терапії починається променева терапія разовою дозою 5 Гр, сумарно – 25 Гр. Результати вивчення лікувального патоморфозу показали, що в 30% спостережень була досягнута повна регресія з некрозом клітин пухлини, в інших

хворих констатований третій ступінь лікувального патоморфозу. Ці зміни супроводжувалися відторгненням некротичних мас, формуванням глибокої виразки і розростанням грануляційної тканини, активацією неоангіогенезу, імупухлини до хіміопроменевої терапії і збільшення ризику виникнення рецидивів. На підставі наведених даних можна дійти висновку про недоцільність застосування хіміопроменевої терапії як самостійного методу терапії РПК, без подальшого виконання радикальної операції і про необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

**Екстирпації прямої кишки з формуванням колостоми** сьогодні ми виконуємо тільки при тотальному ураженні анального каналу, тому їх частка серед радикальних операцій не перевищує 3%.

При пухлинах анального каналу, які займають одну з його стінок, з успіхом застосовується черевно-анальна резекція прямої кишки, у частини хворих з гемірезекцією анального каналу.

При пухлинах верхньоампулярного і ректосигмоїдного відділів прямої кишки, на нашу думку, конкуруючими є два оперативних втручання: операція типу Дюамеля і черезчеревна резекція. Вибір операції диктується анатомічними особливостями пацієнтів: вузький малий таз, тип кровопостачання сигмовидної кишки, угодованість пацієнтів і т.і.

При пухлинах, розташованих в 4-5 см від ануса, вдається зберегти цілком зовнішній анальний сфінктер.

При пухлинах, нижній полюс яких розташований на 5-6 см, у більшості випадків існує можливість зберегти і зовнішній, і внутрішній анальні сфінктери, виконуючи при цьому первинну сфінктеролевавторопластику.

Зведення в анальний канал ободової кишки, позбавленої брижів, ремукозація анального каналу слизовою оболонкою зведеної кишки, формування первинного колоанального анастомозу вже в ранньому післяопераційному періоді ведуть до добрих функціональних результатів.

Застосування в подальшому індивідуальної дієти, комплексу фізичних вправ для м'язів промежини і черевного преса, електростимуляція анального сфінктера – дозволяють домогтися високого рівня реабілітації пацієнтів.

При пухлинах середньоампулярного відділу в клініці розроблена методика наданальної резекції прямої кишки, при якій цілком зберігається анальний канал і 23 см слизової оболонки нижньоампулярного відділу. Ободова кишка зводиться на промежину через евагіновану слизову оболонку нижньоампулярного відділу. Через 10-12 днів відсікається надлишок зведеної кишки по лінії фіксації до неї слизової оболонки, після чого лінія анастомозу спонтанно інвагінується за сфінктер. Цей спосіб відновлення безперервності тов-

стої кишки попереджає рубцювання і стенозування анастомозу і забезпечує нормальну континенцію.

При пухлинах верхньоампулярного і ректосигмоїдного відділів прямої кишки в нашій клініці конкуруючими є два оперативних втручання: операція типу Дюамеля, уперше виконана нами в 1968 році при захворюванні на рак, і черезчеревна резекція. Вибір операції диктується анатомічними особливостями пацієнтів: вузький малий таз, тип кровопостачання сигмовидної кишки, угодованість пацієнтів та ін. Формування колоректального анастомозу при операції типу Дюамеля виконуємо за допомогою апарата НЖК А-60 на всю довжину кукси прямої кишки, що дозволяє виключити рубцеві стенози колоректального анастомозу. Черезчеревну резекцію прямої кишки завершуємо формуванням розробленого в клініці дуплікатурного анастомозу, який за надійністю перевершує відомі варіанти механічного шва. Неспроможність швів анастомозу ми спостерігали лише в 0,9% випадків.

У разі ускладненого раку прямої кишки ми також у 95% випадків виконуємо первинновідновні сфінктерозберігаючі резекції. Часткова кишкова непрохідність ніколи не була перешкодою для органозберігаючих операцій. Методика евакуації кишкового вмісту на операційному столі дозволяє при повній кишковій непрохідності або сформувати ободовопрямокишковий анастомоз, або звести ободову кишку на промежину, що є по суті транссфінктерною промежинною колостомою.

### **Віддалені результати лікування РПК**

За даними американських проктологів, загальне 10-річне виживання при захворюванні на РПК складає 45%. При захворюванні на рак, обмежений слизовою оболонкою, виживання складає 80-90%, при пухлинах, обмежених регіонарними лімфатичними вузлами – 50-60%.

Основні фактори, що впливають на прогноз хірургічного лікування раку товстої кишки: поширеність пухлини по колу кишкової стінки, глибина проростання, анатомічна і гістологічна будова пухлини, регіонарне і віддалене метастазування. Після резекції печінки з приводу ізольованих метастазів 5-річне виживання складає 25%, після резекції легенів з приводу ізольованих метастазів – близько 20%.

П'ятирічне виживання після радикальних операцій при захворюванні на рак прямої кишки серед наших пацієнтів склало 60%, рецидиви захворювання виникли в 7,5% хворих, віддалені метастази – у 20,1%. Застосування комбінованих методів лікування скоротило в три рази кількість рецидивів захворювання в порівнянні з чисто хірургічним лікуванням. П'ятирічне ви-



живання після пробних і симптоматичних операцій таке ж, як і при паліативних резекціях та екстирпаціях прямої кишки (12,2% і 10%, відповідно), однак, якість життя після паліативних операцій, у зв'язку з відсутністю колостоми, значно вища.

Віддалені результати лікування не відрізнялися в чоловіків і жінок, у хворих до 40 років і від 40 до 60 років – були наближеними (74% і 78%, відповідно), а в групі хворих, де понад 60 років – п'ятирічне виживання значно знижується 42,1%, що, очевидно, зумовлено летальністю від супутніх захворювань. У залежності від локалізації пухлини, п'ятирічне виживання розподілилося таким чином: анальний канал – 48%, нижньоампулярний відділ – 58%, середньоампулярний відділ – 59%, верхньоампулярний відділ – 64%, ректосигмоїдний відділ – 67%. Гістологічна структура пухлини також виявила розходження у виживанні хворих: плоскоклітинний рак – 74%, аденокарцинома 62%, слизова аденокарцинома – 45%, недиференційований рак – 35%.

Групування хворих за стадіями дало такі результати п'ятирічного виживання:  $T_{12} N_0 M_0$  – 86%,  $T_{34} N_0 M_0$  – 65%,  $T_{14} N_{13} M_0$  – 40,2%,  $T_{14} N^{03} M_1$  – 6,5%, причому  $N_1$  ближче до  $N_0$  (58,3% і 67,5%, відповідно), а при  $N_2$  і  $N_3$  п'ятирічне виживання різко знижується – 30% і 27%.

П'ятирічне виживання у залежності від способу оперативного втручання наближено до результатів, отриманих при різній локалізації пухлини: екстирпація прямої кишки – 42%, черевно-анальна резекція прямої кишки з демуксацією анального каналу – 58%, наданальна резекція прямої кишки – 83%, проксимальна резекція прямої кишки типу Дюамеля – 66%, черезчеревна резекція прямої кишки – 67%. Результати, які подають надію, отримані при пухлинах нижньоампулярного відділу прямої кишки: п'ятирічне виживання після черевно-анальної резекції склало – 63%, а після черевно-промежної екстирпації – 51%. При пухлинах анального каналу після черевно-анальних резекцій п'ятирічне виживання також вище показників після екстирпації прямої кишки і досягає 53%. Одержані результати розвінчують міф про нерадикальність черевно-анальних резекцій у разі дистального раку прямої кишки в порівнянні з екстирпаціями.

Дуже перспективною представляється група хворих на рак прямої кишки при  $T_{3-4}$ , в яких відзначена повна резорбція пухлини після неoad'ювантно-інтенсивно-розщепленої променевої терапії на фоні ендолімфатичної хіміотерапії 5-фторурацилом: п'ятирічне виживання у цій групі склало 91%.

### **Профілактика раку прямої кишки**

Оскільки 60-80% пухлин товстої кишки обумовлені впливом канцерогенних факторів зовнішнього середовища і 10-30% – генетичними причинами, основні міри профілактики спрямовані на усунення впливу зазначених факторів.

**Особливості харчування** є важливою причиною розвитку пухлин прямої кишки. Варто уникати зайвого харчування, обмежити вживання тваринних жирів і м'яса (особливо яловичини і свинини) на користь овочів і фруктів, що містять клітковину. Природні вітаміни А, С, Д та Е, які містяться в овочах, можуть інактивувати канцерогени, а турнепс і цвітна капуста індукують експресію бензпірен-гідроксилази, яка інактивує поглинені канцерогени. Цим пояснюється значне зниження випадків раку прямої кишки серед вегетаріанців. Важливе значення має обмеження вживання алкоголю, особливо пива. Велика роль приділяється нормалізації функції товстої кишки і боротьбі з запорами: регулярний прийом кисломолочних продуктів, багата клітковиною страва, проносні. Вірогідно знижує ризик захворювання регулярний прийом ацетилсаліцилової кислоти (по 325 мг щодня) і препаратів кальцію.

Вивчення анамнезу і молекулярногенетичні дослідження дозволяють виявити *генетичні фактори ризику* (дифузний родинний поліпоз; синдром Гарднера-Тернера; синдром Пейтця-Егерса; хвороба Тюрка, наявність в анамнезі раку товстої кишки у кровних родичів) і організувати динамічний контроль за пацієнтами цієї групи з метою можливо раннього виявлення пухлини або передракових змін. З тією ж метою організується диспансеризація осіб з діагностованими передраковими захворюваннями: аденоми ободової кишки; виразковий коліт; хвороба Крона; раніше перенесений рак ободової кишки, жіночих геніталій або молочної залози.

Крім того, враховуючи тривалий безсимптомний перебіг захворювання, в даний час практично всі програми вторинної профілактики, з метою раннього виявлення раку прямої кишки і передракової патології, орієнтовані на обов'язкове обстеження населення, яким понад 45-50 років, навіть при відсутності клінічних проявів дисфункції кишечника.

### **Диспансеризація хворих на рак прямої кишки**

Протягом першого року після проведеного лікування контрольний огляд хворих проводиться кожні 3 місяці, потім двічі протягом року і з третього року – щорічно. Огляд включає: вивчення скарг, загальний огляд, клінічні аналізи крові, УЗД внутрішніх органів, пальцеве ректальне дослідження, ректороманоскопію (з метою вивчення зони анастомозу). Рекомендується визначення рівня РЕА. Його підвищення, певною мірою імовірності, може бути ранньою ознакою рецидиву захворювання.

З метою відновлення і підтримки функції прямої кишки застосовується індивідуальна дієта, комплекс фізичних вправ для м'язів промежини і черевного преса, електростимуляції анального сфінктера – усе це дозволяє згодом домогтися остаточної реабілітації пацієнтів і прийняттого рівня життя.

## **ПЕРВИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ПЕЧІНКИ І ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВИХ ЖОВЧНИХ ПРОТОК**

Професор Антіпова С.В.

### **Введення**

Пухлини печінки і внутрішньопечінкових проток, так само як і пухлини жовчного міхура, позапечінкових жовчних шляхів, пухлини підшлункової залози, дванадцятипалої кишки і фатерова соска у зв'язку з їх локалізацією класифікуються як пухлини гепатопанкреатодуоденальної зони. Перераховані органи створюють органокомплекс, всі компоненти якого тісно зв'язані між собою функціонально, анатомічно і ембріогенетично. Лікування пухлин цієї області відноситься до найбільш складних розділів клінічної онкології. Складність патологоанатомічних і нейрогуморальних зв'язків між органами гепатопанкреатодуоденальної зони ставлять хірургічні втручання при цій патології на вищий ступінь складності в абдомінальній хірургії.

У структурі злоякісних пухлин гепатопанкреатодуоденальної зони рак печінки складає 40-42%, рак підшлункової залози – 25-27%, рак жовчного міхура – 5-10%, рак фатерова соска – 7-9%, рак позапечінкових жовчних шляхів – 5-7%, рак дванадцятипалої кишки – 1-2%.

### **Печінковоклітинний (гепатоцелюлярний) рак**

Зустрічається найчастіше і складає 90 % всіх первинних злоякісних пухлин печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток. Зважаючи на багатократне превалювання гепатоцелюлярного раку над холангіоцелюлярним (рак внутрішньопечінкових жовчних проток) і іншими формами первинного раку печінки, *поняття первинний рак печінки (ПРП)* в даних по епідеміології пухлин ототожнюється з поняттям печінковоклітинний рак. ПРП стоїть на восьмому місці у ряді найбільш поширених пухлин в світі: на шостому місці серед пухлин у чоловіків і на одинадцятому – у жінок.

### **Захворюваність і поширеність ПРП**

Захворюваність ПРП значно відрізняється в різних географічних зонах. Країни світу за захворюваністю на ПРП поділяють на 3 групи.

Перша група – країни з *високим рівнем захворюваності*, понад 20 чоловік на 100 тис. населення. Це Мозамбик, Зімбабве, ЮАР, Малі, Гамбія,

Китай, Гонконг, Сінгапур, Японія. Особливо часто він зустрічається в Західній, Екваторіальній і Південній Африці і Південно-Східній Азії, де щорічно реєструється до 500 випадків на 100 000 чоловік.

Друга група – країни з *середнім рівнем захворюваності*, від 6 до 19 чоловік на 100 тис. населення. Це Аргентина, Бразилія, інші країни Центральної і Південної Америки, країни Північної Африки, Азіатсько-Тихоокеанського регіону за винятком Китаю, Гонконгу, Сінгапуру.

Третя група – країни з *низьким рівнем захворюваності*, що не перевищує 5 чоловік на 100 тис. населення. Це країни Західної Європи, Росія, Індія, США, Канада, Австрія. Але і в них захворюваність нерівномірна: вище в Швейцарії і країнах Південної Європи, а у Великобританії, Ірландії, Нідерландах, Норвегії – серед чоловіків не перевищує 2 людини на 100 тис. Захворюваність в США, Канаді і країнах Європи серед мігрантів з Китаю, В'єтнаму, Японії і країн Африки значно вище.

Основна частина всіх випадків гепатоцелюлярного раку печінки (80%) спостерігається серед населення країн, що розвиваються, а саме Західної і Центральної Африки і Південно-Східної Азії, де частка раку печінки складає в структурі смертності від злоякісних новоутворень 25%. Дуже висока захворюваність наголошується в Японії (Осака, Хіросіма: чоловіки – 45, жінки – 12), в Китаї, наприклад в Шанхаї (чоловіки – 23, жінки – 9), в Замбії (чоловіки – 49, жінки – 18).

У США реєструється 17000 випадків злоякісних пухлин печінки щорічно. У Європі захворюваність раком печінки не перевищує 10 випадків на 100 тис. населення. Відносно висока захворюваність ПРП в Італії, в провінції Варезе (чоловіки – 14, жінки – 3). Низькі показники захворюваності у Великобританії – 1-2 випадки на 100 тис. населення. У Росії захворюваність первинним раком печінки не висока. У 2000р. з 448602 хворих з вперше встановленим діагнозом злоякісної освіти виявлено 7255 хворих ПРП. Захворюваність ПРП серед чоловіків – 6, серед жінок – 4,1 на 100 тис. населення. Найбільш висока захворюваність ПРП в Росії відмічена на Далекому Сході (серед чоловіків – 8,4, серед жінок – 3,5 на 100 тис. населення). В Україні в 2003 році захворюваність на ПРП склала 5 випадків на 100 тис. населення.

В світі щорічно вмирає більше 1 млн. чоловік від раку печінки. У структурі смертності населення від злоякісних пухлин у чоловіків частка ПРП складає 2,9 % (9-е місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень), у жінок – 2,7 % (10-е місце). Середній вік померлих унаслідок ПРП хворих майже збігається з середнім віком хворих ПРП – 64,2 року у чоловіків і

68,6 у жінок. З 297943 чоловік, померлих в Росії в 2000 році унаслідок злоякісних новоутворень, 8350 померли від ПРП. Смертність унаслідок ПРП серед чоловіків – 7, серед жінок – 4,7 на 100 тис. населення. В Україні в 2003 році смертність від ПРП склала 4,6 на 100 000.

Приблизно однакова щорічна кількість хворих з вперше виявленим ПРП і померлих унаслідок ПРП свідчить, по – перше, про пізню діагностику ПРП, а, по – друге, про незадовільні результати лікування.

### **Епідеміологія і етіопатогенез**

У США і в Західній Європі печінковоклітинний рак зустрічається значно рідше і, за даними аутопсій, складає від 1 до 2 % всіх злоякісних новоутворень. Чоловіки хворіють в 4 рази частіше, при чому пухлина зазвичай розвивається на тлі цирозу печінки.

Основна причина високої захворюваності печінковоклітинним раком в Азії і Африці – значна поширеність там хронічних гепатитів В і С. Вони приводять до цирозу печінки – одного з основних чинників ризику печінковоклітинного раку. Пухлина в 60–90 % випадків розвивається на фоні крупновузлового цирозу печінки; загальний ризик її для хворих цирозом печінки складає 3 % на рік. Етіологічна роль вірусу гепатиту В доведена вельми переконливо. Епідеміологічні дослідження показали, що у ряді азіатських країн захворюваність печінковоклітинним раком серед інфікованих вірусом гепатиту В в 100 разів вище, ніж серед неінфікованих. У Китаї, наприклад, у хворих хронічним гепатитом В ризик печінковоклітинного раку впродовж життя досягає 40 %. Вірус гепатиту В вбудовується в геном гепатоцитів, його виявляють як в пухлинних, так і в сусідніх з пухлиною нормальних клітинах. Вірус змінює експресію клітинних генів за рахунок інсерційного мутагенезу, перебудови хромосом і активації транскрипції (білки, що володіють здатністю активувати транскрипцію, кодуються генами Х і пре-S2). Пошкоджені і регенеруючі гепатоцити, мабуть, є найуразливішими мішенями.

Після відкриття вірусу гепатиту С накопичилося багато даних, що свідчать про його роль в розвитку печінковоклітинного раку. Переважання хворих гепатитом С над гепатитом В спостерігається в Європі і в Японії. У деяких хворих виявляють обидва віруси, проте ніяких особливостей в перебігу печінковоклітинного раку у них не має.

Єдина відмінність між хворими печінковоклітинним раком, що виникає на тлі гепатитів В і С, – вік початку захворювання. Так, в Азії зараження гепатитом В відбувається в перинатальному періоді, тоді як гепатитом

С заражаються переважно дорослі при переливанні крові. Відповідно, і печінковоклітинний рак у хворих гепатитом В розвивається в середньому на 10–20 років раніше, ніж у хворих гепатитом С.

Частота печінковоклітинного раку серед осіб з виявленими антитілами до вірусу гепатиту С в 4 рази вище, ніж серед носіїв НВsAg (приблизно 0,01–2 % донорів крові у всьому світі є носіями вірусу гепатиту С). Серед чоловіків захворюваність в 1,5 – 8 разів вища, ніж серед жінок.

Країни з високим рівнем захворюваності є ендемічними по захворюваності вірусним гепатитом В – у 80 % хворих в крові визначається поверхневий антиген вірусу гепатиту С.

У країнах з низьким рівнем захворюваності у 80–90 % хворих гепатоцелюлярним раком в крові не виявляється поверхневий антиген вірусу гепатиту С. В той же час в цих країнах не менше чим у 50 % хворих ПРП, серонегативних по вірусу гепатиту В, в крові виявляються антитіла до вірусу гепатиту С.

У Африці і в Південному Китаї серйозну загрозу для здоров'я населення представляє афлатоксин В<sub>1</sub>. Цей токсин, що продукується грибами, викликає специфічну мутацію кодоні 249 гена – супресора пухлинного росту р53. У свою чергу, втрата, інактивация і мутація гена р53 – найчастіші зміни генома з тих, що виявляються в клітинах злоякісних пухлин людини.

Середня розрахункова доза афлатоксина В<sub>1</sub> для розвитку гепатоцелюлярного раку у людини складає 132 мкг/кг/добу. Канцерогенні ефекти афлатоксина В<sub>1</sub> і вірусів гепатитів В і С проявляють синергізм. Особи, що піддалися дії афлатоксина В<sub>1</sub>, мають відносний ризик захворіти гепатоцелюлярним раком, що становить 3, 4 при інфекції, викликаній вірусом гепатиту. При сумісній дії вірусу гепатиту В і афлатоксина В<sub>1</sub> відносний ризик захворювання стає рівним 60,0.

#### **Основні чинники ризику печінковоклітинного раку:**

- Гепатит В. При ПРП часто виявляється високий титр НbsAg і НbsAg. Останній знаходять у 50-60% хворих печінковоклітинним раком, а серед населення в цілому – в 5-10%. Зазвичай рак розвивається після 30-40 років перебігу хронічного гепатиту В.
- Гепатит С – чинник ризику ПРП. При цирозі печінки на тлі гепатиту С ризик зростає більшою мірою, чим при гепатитах В і цирозах печінки іншої етіології. Гепатит С підвищує ризик ПРП незалежно від гепатиту В, алкоголізму, віку і статі.
- Цироз печінки будь-якої етіології. Печінковоклітинний рак часто виникає на тлі цирозу печінки. За даними аутопсій, 60-90% носіїв

HbsAg мають цироз печінки у 20-40% випадків при цирозі печінки знаходить рак.

- Спадкові метаболічні захворювання печінки (пізня шкіряна порфірія, гостра перемежаюча порфірія, змішана порфірія, глікогеноз I типу, глікогеноз III типу, гіперцитрулінемія, фруктоземія, тирозинемія, недостатність альфа-1-антитрипсина, ідіопатичний гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона – Коновалова), прогресуючий внутрішньопечінковий холестаз (хвороба Байлера), артеріопечінкова дисплазія).

- Венозне повнокров'я печінки при синдромі Бада – Киарі.

- Харчові мікотоксини (афлатоксини). Афлатоксини виділяються грибами *Aspergillus flavus* і *Aspergillus parasiticus*, які часто паразитують на горіхах, зернах, маніоці. Афлатоксин В<sub>1</sub> викликає ПРП в експерименті на тваринах, у людей ризик раку залежить від кількості афлатоксина В<sub>1</sub> в їжі. Наприклад, в Мозамбіку, його споживання в 4 рази вище, ніж в Кенії, при цьому захворюваність ПРП в 8 разів вище.

- Екзогенні (пероральні) стероїдні гормони (наприклад, доведений зв'язок гепатоцелюлярного раку із застосуванням статевих стероїдних гормонів в регіонах, не ендемічних по вірусному гепатиту В). Ризик аденоми печінки і печінковоклітинного раку підвищений у жінок, що приймали пероральні контрацептиви 8 років і довше.

- Мутації гена p53. Виявлені в 50% випадків ПРП. Ці мутації, що зачіпають серин в положенні 249, частіше виявляються в тих країнах, де в їжу потрапляє афлатоксин В, і висока захворюваність гепатитом В. Переважання чоловіків серед хворих печінковоклітинним раком наводить на думку про роль гормонів в його патогенезі. Захворювання може виникнути при тривалому лікуванні анаболічними стероїдами, під дією діоксиду торія і вінілхлориду, а також очевидно, при прийомі пероральних контрацептивів, що містять естрогени.

- Куріння, алкоголь. Надмірне споживання алкоголю – важливий чинник ризику розвитку ПРП. Доведено, що вплив споживання алкоголю на ризик гепатоцелюлярного раку найбільш виражений у людей, інфікованих HBV. Куріння також збільшує ризик розвитку раку печінки. Робоча група МАІР (2002г.) довела причинний зв'язок між курінням і ризиком розвитку раку печінки.

- Хімічні агенти різних груп: торотраст, вінілхлорид, алколоїди пирролізидина, дубильна кислота, ароматичні азотосполуки, сафрол, ароматичні аміносполуки, нітрозаміни, азатіопрін і ін.

- Ендогенні метаболіти тирозину (пара-оксифенілмолочна кислота, пара-оксифенілпировиноградна кислота).
- Спадковий анамнез, обтяжений первинним раком печінки.

Гепатоканцерогенна дія ряду з вище вказаних речовин підтверджена тільки експериментально.

Будь-яка хронічна дія, що викликає пошкодження і регенерацію гепатоцитів сприяє зміні їх генома. Хронічні захворювання печінки незалежно від їх природи є чинниками ризику печінковоклітинного раку.

Гепатоцелюлярний рак складає 90% всіх первинних пухлин печінки. Решта ПРП припадає на частку 10%, коротка їх характеристика представлена нижче.

**Гепатохолангіоцелюлярна карцинома** – пухлина, що рідко зустрічається, містить імуноморфологічні ознаки гепатоцелюлярного і холангіоцелюлярного раку. Може розвиватися без цирозу печінки. Серед чоловіків зустрічається декілька частіше.

**Гепатобластома** – рідкісна пухлина у дітей незалежно від статі, як рідкісне явище зустрічається у дорослих. Встановлений зв'язок між пухлиною і сімейним аденоматозним поліпозом товстої кишки.

**Гемангіосаркома (гемангіоендотеліома)** – рідкісна високозлоякісна пухлина, неепітеліального генезу, частіше зустрічається в дитячому і юнацькому віці і у немолодих чоловіків. У структурі первинних злоякісних пухлин печінки ангіосаркома припадає на частку 2,9–3,4 %. Розвиток пухлини пов'язують з дією вінілхлорида, миш'яку, торотраста, стероїдних гормонів.

**Злоякісна фіброзна гістіоцитома** – зустрічається вкрай рідко серед чоловіків старше 50 років.

**Інфантильна гемангіоендотеліома** – вкрай рідкісна пухлина, неепітеліального генезу, зустрічається у дітей до 6 міс., поєднується з пороками розвитку серцево-судинної, нервової системи, гемангіомами шкіри і інших органів.

**Карциносаркома печінки** – дуже рідкісна пухлина змішаного гістогенезу. Описано небагато більше двохсот спостережень. У третини хворих виникає на тлі цирозу печінки. За чинник ризику пухлини вважається вірусний гепатит.

**Лейоміосаркома печінки** – описано 14 спостережень первинних лейоміосарком печінки.

**Недиференційований рак** – рідкісна злоякісна пухлина печінки, судити про гістогенез якої важко.



**Недиференційована (ембріональна) саркома печінки** – надзвичайно рідкісна пухлина, складно, але розрізнима з недиференційованим раком печінки, частіше зустрічається у дітей.

**Первинна екстранодальна лімфосаркома печінки** – пухлина, що виключно рідко зустрічається. Описано декілька десятків спостережень, приблизно третина з них діагностована на аутопсії.

**Первинна ектопічна хоріонкарцинома печінки** – рідкісна пухлина печінки, частіше зустрічається у жінок, чим у чоловіків.

**Первинна гіпернефрома печінки** – рідкісна злоякісна пухлина у дітей і дорослих. Розвивається з ектопічних зачатків надниркової кори в печінці.

**Первинна меланома печінки** – існування остаточно не доведене. Єдині спостереження відмічені серед жінок зі світлою шкірою і волоссям, тобто в групі ризику розвитку меланоми шкіри.

**Тератома печінки** – рідкісна пухлина, діагностується у дітей до 3-х років і у жінок. Переважно виникає з похідних 1, 2 або 3 дермального листка в ембріональний період під впливом тератогенних чинників.

**Холангіоцелюлярний рак (внутрішньопечінкова холангіокарцинома)** – однаково часто зустрічається у чоловіків і жінок. Чинниками ризику є первинний склерозуючий холангіт, паразитарна інвазія з ураженням печінки (опісторхоз, клонорхоз, шистосомоз), введення торотрастів.

**Цистаденокарцинома** – рідкісна злоякісна епітеліальна пухлина внутрішньопечінкових жовчних проток, яка зустрічається у дорослих, частіше у жінок. Вважається, що пухлина може розвинути в результаті малігнізації цистаденоми або природженої кісти печінки.

**Епітеліоїдна гемангіоендотеліома** – рідкісна мезенхимальна пухлина у дорослих, переважно у жінок, що характеризується менш злоякісною течією у порівнянні з гемангіосаркомою.

**До дуже рідкісних первинних ектопічних ендокринноклітинних пухлин печінки** відносять G-клітинну аденому (гастриному), яка зумовлює синдром Золінгера-Елісона.

### **Молекулярно – генетичні і біологічні особливості ПРП**

У останні два десятиліття у зв'язку з бурхливим розвитком молекулярної генетики значно розширилися поняття етіопатогенеза пухлин печінки. Встановлено, що ключову роль в розвитку новоутворень грає експресія онкогенів і генів-супресорів. Охарактеризовані генетичні події, що приводять до активації протоонкогенів, експресії онкогенів і інактивзації пухлинних супресорів.

Онкогени – це клітинні або вірусні (що вносяться вірусом у клітину) гени, експресія яких збільшує вірогідність виникнення або прогресії пухлин.

Протоонкогени – нормальні клітинні гени, посилення або модифікація функції яких перетворює їх на онкогени.

Пухлинні супресори (антионкогени) – клітинні гени, інактивація яких різко збільшує вірогідність виникнення новоутворень, а відновлення функції, навпаки може подавити росту пухлинних клітин.

Перетворення протоонкогена на онкоген може бути обумовлене порушенням первинної структури (точковими мутаціями, делеціями частини гена), що приводять до синтезу зміненого білка; генною ампліфікацією, тобто збільшенням числа копій гена, обумовлюючи підвищення синтезу його білкового продукту: рекомбінаціями ДНК (хромосомними транслокаціями, інверсіями, делеціями), що викликає підвищення синтезу продуктів перебудованого протоонкогена або утворення химерного білка із зміненими властивостями в порівнянні з нормальними білками. Ці зміни в структурі онкогена ведуть до синтезу онкобелків, експресія яких викликає в клітинах певного типу і стадії диференціювання порушення генетичних реакцій, дозрівання, різко збільшуючи, таким чином, вірогідність виникнення або подальшої прогресії пухлини. Частина генетичних змін (мутації генів p53, Ras і ін.) виявляються в самих різних новоутвореннях, інші переважно виявляються в пухлинах певних форм.

Встановлено також, що в основі надмірної проліферації пухлинних клітин лежить перманентна активація сигнальних шляхів, регульованих рецепторами ростових чинників, що спонукає клітини постійно вступати в нові мітотичні цикли. Посилення такої сигналізації пов'язане в частині випадків з тим, що пухлинні клітини починають продукувати підвищену кількість чинників росту, стимулюючих їх розмноження. Проте частіше перманентна стимуляція проліферації є наслідком структурних змін самих компонентів рострегулюючих сигнальних шляхів, що приводять до підвищення їх активності. Так порушення структури або підвищення активності рецепторних тирозинкіназ (РТК) є однією з найбільш характерних молекулярних змін в різних новоутвореннях людини. Відоме біля 60 трансмембранних тирозинкіназ і більше половини з них є мішенями мутацій, певних форм, що закономірно виявляються в пухлинах. Деякі приклади перебудов генів, виявлених при дослідженні злоякісних пухлин печінки приведені нижче.

Протоонкоген K-ras кодує білок з молекулярною масою 21kD, який допомагає передачі сигналів з рецепторів тирозинкінази, що грає роль у функції росту клітин. У звичайному стані білок ras проходить циклічні

зміни між неактивним станом, коли він зв'язує гуанозиндифосфат (ГДФ), і активним станом, коли він зв'язує гуанозинтрифосфат (ГТФ). Інактивація білка *ras* здійснюється шляхом гідролізу ГТФ в ГДФ під дією ГТФ-ази. Специфічні мутації цього гена обумовлюють блокування ГТФ-ази, що переводить білок *ras* в активний стан. Ця подія приводить до некерованого росту клітин, оскільки блокується активність ГТФ-ази. Мутації, що активують білок *k-ras* в активний стан. Ця подія приводить до некерованого росту клітин, оскільки блокується активність ГТФ-ази. Мутації, що активують білок *k-ras*, виявлені майже в 100% вивчених випадків холангіокарцином.

Протоонкоген *c-erbB-2* кодує білок, що відноситься до сімейства рецепторів епідермального чинника росту. Рецептори, *c-erbB-2* володіють постійною конститутивною активністю тирозинкінази, і функціонують навіть у відсутність ліганда – чинника росту, що веде до некерованої клітинної проліферації. У 55% випадків внутрішньопечінкових холангіокарцином виявляється патологічна активність гена *c-erbB-2*.

Протоонкоген *c-Met* кодує рецептор чинника росту гепатоцитів. Останній є тирозинкіназним рецептором і при пов'язанні з ним чинника росту гепатоцитів посилюється клітинна проліферація. Активність *c-Met* може збільшуватися при хромосомних перебудовах і генній ампліфікації. При холангіоцелюлярній карциномі експресія *c-Met* протоонкогена знаходиться в протилежній пропорційній залежності з розмірами пухлини, периневральною інвазією, наявністю метастазів в лімфовузлах.

Протоонкогени *c-myc* і *c-fos* кодують чинники ядерної транскрипції. Активація цих протоонкогенів пов'язана з порушенням регуляції їх експресії і приводить до некерованого росту клітин. У 94 % випадків холангіокарцином є мутації гена *c-myc*, але не виявляється експресія *c-fos*.

Зміни гена-супресора пухлинного росту *p53* відмічені у 30-60% хворих гепатоцелюлярним раком. У гена *p53* ідентифіковано більше 100 мутацій. Ген-супресор *p53* локалізований в хромосомі 17p і кодує ДНК-пов'язуючий чинник транскрипції. Ген пригнічує клітинну реплікацію, індукує апоптоз. Передбачається, що експресуемий мутантним геном *p53* білок зв'язується з білком *X*-гена вірусу гепатиту В. Це, у свою чергу, приводить до транслокації генів-супресорів пухлини на хромосомі гепатоцитів. *X*-антиген вірусного гепатиту В вважається трасактиватором, що підвищує швидкість транскрипції онкогенів. Вважається, що афлотоксин В<sub>1</sub> необхідний для мутацій в 249 кодоні гена *p53*. Приблизно у 70% випадків холангіокарцином виявляється дефект експресії білка *p53*, або за рахунок мутації гена *p53*, або у зв'язку з надмірною експресією продукту протоонкогена *mdm-2*.

Протоонкоген mdm-2 кодує протеїн з молекулярною масою 90 kD, який зв'язується з чинником p53 і блокує його функцію. Таким чином, продукт гена-супресора пухлинного росту p53 може інактивуватися або при мутаціях самого гена, або при надмірній експресії онкогена mdm-2.

Ген-супресор пухлинного росту APC (ген аденоматозно-поліпозного раку) локалізований в хромосомі 5q і кодує протеїн цитоплазми з молекулярною масою 300 kD. Білок APC, мабуть, бере участь в регуляції транскрипції і модуляції внутріклітинної адгезії, обумовленої пов'язанням з бета-катеніном. Втрата гетерозиготності для гена-супресора APC виявлена приблизно в 16% випадків гепатоцелюлярного раку і в 25% випадків внутрішньопечінкових холангіокарцином.

Ген-супресор пухлинного росту p16 локалізований в хромосомі 9p і кодує протеїн з молекулярною масою 16 kD. Мутації гена виявлені у невеликої частини хворих гепатоцелюлярним раком. Причому у деяких з них не було цирозу печінки. При холангіоцелюлярному раку мутації гена p16 виявляються у половини хворих.

У 80% хворих печінковоклітинним раком відзначена посилена експресія трансформуючого чинника росту (TGF – alfa). TGF – alfa локалізується в тих же гепатоцитах, що і HBsAg, але відсутній в пухлинних клітинах.

Білок тимідинфосфорилаза грає важливу роль в регуляції ангіогенезу – корелює з прогресування захворювання, метастазами, визначає поганий прогноз. Білок тромбоспондин-1 (TSP-1), навпроти, корелює з менш вираженим ангіогенезом в пухлині, кращим прогнозом.

Підвищене утворення пре-S-белка оболонки вірусу гепатиту В, мабуть, є наслідком інтеграції вірусного генома в ДНК гепатоцитів, що, у свою чергу, індукує запалення, регенерацію і розвиток пухлини.

Дослідження генетики злоякісних пухлин печінки продовжуються.

### **Патологічна анатомія первинного раку печінки**

Гістологічно *первинний рак печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток* представлений наступними формами: гепатоцелюлярний рак, холангіоцелюлярний рак (рак, витікаючий з епітелію внутрішньопечінкових жовчних проток), змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак, внутрішньопротокова цистаденокарцинома, гепатобластома, недиференційований рак. Гепатоцелюлярний рак може рости у вигляді одного або декількох вузлів, буває також дифузне ураження печінки. Відповідно виділяють масивну, вузлову і дифузну форми. Гістологічні варіанти *гепатоцелюлярного раку*: трабекулярний, псевдозалозистий (ацинарний), компактний, скірозний,

плеоморфний, світлоклітинний, фіброламельярний (гепатоцелюлярний рак з грубою колагеновою строною).

**Фіброламельярний печінковоклітинний рак** на відміну від класичних варіантів печінковоклітинного раку зазвичай зустрічається у молодих людей, не страждаючих цирозом печінки. Ця пухлина обмежена від навколишньої паренхіми, хоча не має капсули, іспещерена фіброзними тяжами, росте поволі, в пухлинних клітинах багато мідьскладаючого білка і білка, що зв'язує вітамін В<sub>12</sub>, в крові підвищена концентрація нейротензіна; АПФ, навпаки, не підвищений. Асоціюється з кращим прогнозом. П'ятирічна виживаність після резекції печінки перевищує 50%. Якщо ж пухлина не операбельна, методом вибору є трансплантація печінки, результати якої значно кращі, ніж при класичних варіантах печінковоклітинного раку.

**Холангіоцелюлярний рак** – аденокарцинома внутрішньопечінкових жовчних проток. Пухлинні клітини нагадують епітелій жовчних проток, іноді вони утворюють папілярні структури. Секреція жовчі відсутня. Гістологічно пухлина не відрізняється від метастазів аденокарциноми в печінку. Імуноморфологічне дослідження на кератин дозволяє встановити біліарне походження аденокарциноми.

**Змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак** містить ділянки як гепатоцелюлярного, так і холангіоцелюлярного раку. При цьому в одній і тій же ділянці пухлини можна виявити обидва типи клітин або клітини перехідного типу. У 29% випадків в пухлинних клітинах виявляють АПФ, в 52% випадків – кератинові маркери епітелію жовчних проток. Цироз печінки може бути відсутнім.

**Цистаденокарцинома** – кістозна пухлина, частіше правої частки печінки, містить забарвлену жовчну слиз. Гістологічно кісти вистелені злоякісними епітеліальними клітинами, створюючими папілярні структури, містять виражену фіброзну строю.

**Гепатобластома** розвивається переважно у дітей до 4-річного віку. Гістологічна структура пухлини відображає стадії ембріонального розвитку печінки. Мікроскопічно виділяють епітеліальний і змішаний варіанти пухлини. Епітеліальний компонент пухлини представлений ембріональними і фетальними клітинами. Між трабекулою з ембріональних і фетальних клітин зустрічаються вогнища екстремедулярного кровотворення. АФП підвищений у 70 – 91% хворих. Пухлина синтезує гонадотропін, що виявляється у вигляді прискореного статевого дозрівання.

**Гемангіосаркома** містить судинні простори, вислані атиповими ендотеліальними клітинами. До етіологічних чинників відносяться вінілхло-

рид, миш'як, анаболічні стероїди і діоксид торія. Епітеліоїдна гемангіоендотеліома зустрічається у молодих людей і виявляється болями в правому підребер'ї. Течія, як правило, доброякісна, але можливі метастази. Пухлина має неоднорідну структуру при УЗД і знижену щільність на КТ. При імуногістохімічному дослідженні виявляють антиген чинника згортання VIII. У відсутності метастазів можливі резекції або трансплантації печінки.

Виділяють три макроскопічні форми первинного раку печінки:

- **Масивна форма:**

- проста – один крупний вузол без метастазів;
- з сателітами – один крупний вузол з одним або більш метастазами (сателітами) навколо.

- **Вузлова форма** – в печінці 2 або більше пухлинних вузлів, схожих по розмірах. Можуть бути дрібні вузлики навколо основних вузлів, можливе злиття вузлів в конгломерат;

- **Дифузна форма** – пухлина у вигляді нерівномірної інфільтрації печінки або множинні пухлинні вузли, що насилу диференціюються від вузлів регенераторної гіперплазії печінки.

Завжди уражені обидві частки печінки. Майже у половини хворих співвідноситься з цирозом печінки. Печінка на розрізі має плямистий вигляд і зовнішньо не відрізняється від циротичної печінки. Без гістологічного дослідження встановити діагноз майже неможливо.

**Колір пухлини**, незалежно від макроскопічної форми, визначається вмістом в пухлинних клітинах жовчного пігменту (жовто – зелений і зелений за наявності жовчного пігменту в клітинах), характером кровопостачання пухлини, ділянок крововиливів, вогнищ некрозу.

**Консистенція пухлини:** м'якоеластична характерніша, щільна менш характерна і відповідає гепатоцелюлярному раку з грубою колагеновою строєю і холангіокарциномам. Вогнища крововиливів і некротів в пухлині також визначають м'якшу консистенцію утворення.

**Печінковоклітинна пухлина на ніжці** – надзвичайна рідкість, описані одиничні спостереження. Частіше діагностується високодиференційована інкапсульована форма гепатоцелюлярного раку у вигляді одного і більш за вузлів жовтуватого кольору, покритих тонкою білястою капсулою.

При інвазії судин і виникненні пухлинних тромбів гілок воротної вени, включаючи тромбоз основного стовбура воротної вени розвивається декомпенсація функції печінки, печінкових вен і синдром Бада – Киарі.

### Хірургічна анатомія печінки

Анатомічна класифікація описує 4 частки печінки: праву, меншу по розмірах, ліву (межею між ними служить місце прикріплення сероповидної зв'язки) і ще дві маленькі частки – квадрантну знизу спереду і хвостату ззаду. Хірургічна класифікація – дві приблизно рівні частки (ліву і праву), ліва частка ділиться на медіальний і латеральний сектори, права – на передній і задній, кожен з секторів містить по 2 сегменти. Всього сегментів 8, вони нумеруються римськими цифрами за ходом годинникової стрілки (якщо дивитися зверху і спереду), починаючи з хвостатої частки, співвідносно з I сегментом.

В основі хірургічної анатомії печінки лежить ділення органу по аферентній (портальній) і еферентній (кавальній) судинним системам. Аферентна (портальна) судинна система складається з судин воротної вени і власної печінкової артерії. Разом з печінковими протоками вони складають тріади Гліссона. У основі ділення печінки на сегменти лежить певний розподіл в ній тріад Гліссона. Саме портальна класифікація сегментів і відділів печінки щонайкраще відповідає вимогам хірургії печінки. Загальновізнана анатомо – хірургічна номенклатура сегментів і відділів, розроблена Couinaud С. (1957) і Шапкіним В.С. (1967). Згідно портальної класифікації, в печінці виділяють 4 основні портальні фісури, то є межі в печінці, що розділяють автономні басейни (у нормі без судинних анастомозів між цими басейнами) портального і артеріального кровопостачання, а також жовчовідтоку (у нормі також без анастомозів між протоками прилеглих сегментів і часток). *Головна, або серединна, портальна цілина, права портальна цілина, ліва портальна цілина, дорсальна портальна цілина.* Головною портальною фісурою печінка ділиться на праву і ліву половини, які мають ізольовані системи кровопостачання і жовчовідтікання. Головна портальна фісура на нижній поверхні печінки проходить по середині ямки жовчного міхура біля переднього краю печінки і через ямку НПВ ззаду – умовна лінія, співвідносна головній портальній фісурі, отримала назву лінія Rex – Cantle.

*Права половина печінки* отримує кровопостачання з правої воротної вени, правої печінкової артерії. Жовч з правої половини печінки дронується по правій печінковій протоці. Ліва половина печінки кровопостачається з лівої воротної вени, лівої печінкової артерії. Жовч з лівої половини печінки відтікає по лівій печінковій протоці.

Усередині печінки всі три елементи глісонової системи (вена, артерія, протока) поміщені в один фасціальний футляр.

Портальні фісури розділяють печінку на 5 частин: праву латеральну, праву парамедіанну, ліву парамедіанну, ліву латеральну, дорсальну. Кожна частка включає автономні по судинно – секторальному постачанню сегменти печінки. Права латеральна частка складається з 2 сегментів (VI і VII) і відокремлена від правої парамедіанної частки правою портальною фісурою; права парамедіанна частка включає 2 сегменти (III і IV) і відокремлена від лівої латеральної частки лівою портальною фісурою; ліва латеральна частка складається з одного II сегменту; дорсальна частка відповідає єдиному I сегменту і відокремлена від решти печінки дорсальною фісурою.

Таким чином, права половина органу складається з двох частин (права парамедіанна, права латеральна), або 4 сегментів: V, VI, VII, VIII. Ліва половина складається з трьох частин, включаючи дорсальну, або 4 сегментів: I, II, III і IV. Причому I сегмент печінки по особливостях портального кровопостачання і жовчного дренивання відносно автономний і до лівої напівпечінки віднесений умовно.

У анатомічних класифікаціях, яких дотримуються хірурги США, Великобританії і Японії, під сегментами розуміють портальні доли по Couinaud. Тому розширена лівобічна гемігепатектомія в указаних країнах називається лівобічною трисегментектомією, оскільки при цій операції видаляються: II – й сегмент, або ліва латеральна портальна частка: III і IV сегменти, або ліва парамедіанна портальна частка. Розширена правостороння гемігепатектомія з видаленням I сегменту печінки інакше називається правобічною трисегментектомією, оскільки при цьому видаляються: права латеральна частка (VI і VII сегменти) за портальною класифікацією Couinaud, або правий латеральний сегмент за англо – американо – японською термінологією; права парамедіанна частка (V і VIII сегменти), або правий парамедіанний сегмент; I сегмент (дорсальна портальна частка печінки) за класифікацією Couinaud і за англо – американо – японською номенклатурою; IV сегмент (частина лівої парамедіанної частки) або співвідносний субсегмент за англо – американо – японською номенклатурою.

Ці номенклатурні невідповідності не протирічать портальній класифікації ділення печінки по сегментах і повинні враховуватися практичними хірургами.

#### ***Ділення печінки по кавальній системі:***

Відповідно трьом основним печінковим венам – правій, середній і лівій, які дрениють відособлені ділянки печінки, – орган розділяється на 3 крупних доли: праву, середню, ліву кавальні. Вказані доли розподілені кавальними фісурами, правою і лівою. Дорсальна частка, або I сегмент печінки,



також може бути виділений в окрему кавальну частку, оскільки дренується власними печінковими венами.

Права кавальна щілина йде від правого краю НПВ до переднього краю печінки.

Ліва кавальна щілина йде від лівого краю НПВ до переднього краю печінки і має чіткий орієнтир на діафрагмальній поверхні печінки у вигляді серповидної зв'язки, вирізки круглої зв'язки по передньому краю печінки і у вигляді щілини круглої і венозної зв'язки на вісцелярній поверхні печінки.

Права печінкова вена дренує всю праву кавальну частку. Дорсальна частина вени розташована в правій порталній щілині, тобто на межі правої латеральної і правої парамедіанної порталної частки печінки. У праву верхню печінкову вену на всьому протязі впадає безліч гілок, що дренують кров з VII, VI, латеральної частині VIII і правої половини V сегментів. Вказані сегменти і їх частини складають праву кавальну частку печінки. З правої напівпечінки можуть впадати самостійно в НПВ інші, дрібніші печінкові вени: права, середня, права нижня і ін.

Середня (серединна, сагітальна) печінкова вена дренує середню кавальну частку печінки і розташована в проекції серединної порталної фісури. Середня печінкова вена збирає кров від всього IV сегменту, лівої половини V і прилеглої частини VII сегменту печінки.

Вказані відділи обидвох парамедіанних порталних часток печінки і складають середню кавальну частку печінки. Як рідкісний варіант, IV сегмент може дренуватися самостійно однією веною, що впадає в середню печінкову вену, ліву печінкову вену або в НПВ (у кут між середньою і лівою печінковою венами). Дуже рідко зустрічається ще одна вена, що йде спереду назад по лівій кавальній – фісуральна. Остання може вливатися в ліву печінкову вену, в середню печінкову вену, в кут злиття цих двох вен. У фісуральну вену впадають вени від IV сегменту і медіальних, правих, відділів III і II сегментів печінки. Ліва печінкова вена в типових випадках дренує II і III сегменти печінки, тобто ліву кавальну частку печінки. Вени дорсальної частки (I сегмент) печінки – в кількості від 1 до 6 – найчастіше впадають безпосередньо в НПВ, рідше – в середню печінкову вену або ліву печінкову вену (Couinaud С., 1957; Шапкін В.С., 1967).

### **Метастазування**

**Розповсюдження ПРП** відбувається в результаті безпосереднього проростання пухлиною навколишніх органів і тканин і шляхом метастазування.

Основний шлях метастазування – *гематогенний*, частіше в печінку, легені, діафрагму; рідше – в кістки, наднирники, нирки, інші органи.

*Лімфогенний шлях метастазування* – в лімфовузли воріт печінки, гепатодуоденальної зв'язки, панкреатодуоденальні, парааортальні л/вузли.

*Імплантаційний шлях метастазування* – по парієнтальній і вісцелярній очеревині.

Внутрішньоорганні метастази спостерігаються у 64% хворих гепатоцелюлярним раком. При холангіоцелюлярному раку переважно метастази в регіонарні лімфовузли.

### **Гістологічна класифікація**

Гістологічна класифікація пухлин печінки була розроблена експертами ВООЗ в 1983 році. Згідно цієї класифікації виділяють наступні гістологічні форми злоякісних пухлин печінки епітеліального генезу:

1. Гепатоцелюлярний рак (печінковоклітинний рак).
2. Холангіокарцинома (рак внутрішньопечінкових жовчних проток).
3. Цистаденокарцинома жовчних проток.
4. Змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.
5. Гепатобластома.
6. Недиференційований рак.

### **Стадіювання і класифікації ПРП**

#### **Міжнародна класифікація TNM (6-е видання, 2002р.)**

#### **T – первинна пухлина**

T<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки пухлини;

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається;

T<sub>1</sub> – солітарна пухлина без інвазії в судини;

T<sub>2</sub> – солітарна пухлина з інвазією в судини або множинні пухлини, жодна з яких не перевищує 5см;.

T<sub>3</sub> – множинні пухлини розміром більш 5см в найбільшому вимірюванні або поразка основної гілки воротної або печінкової вени (вен);

T<sub>4</sub> – пухлина (пухлини), яка безпосередньо розповсюджується на сусідні органи, окрім жовчного міхура, або пухлина (пухлини) з перфорацією вісцелярної очеревини.

#### **N – регіонарні лімфатичні вузли**

Регіонарними лімфатичними вузлами є вузли воріт печінки (в т.ч. розміщені в гепатодуоденальній зв'язці).

$N_x$  – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів;

$N_0$  – немає ознак поразки регіонарних лімфатичних вузлів;

$N_1$  – наявність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах;

**M – віддалені метастази**

$M_x$  – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

$M_0$  – віддалені метастази не визначаються;

$M_1$  – присутні віддалені метастази.

### Патоморфологічна класифікація pTNM

Категорії pT, pN, pM відповідають категоріям T, N, M;

$pN_0$  – матеріал для гістологічного дослідження після регіонарної лімфаденектомії повинен включати не менше 3 лімфатичних вузлів.

**G – гістопатологічне диференціювання**

$G_x$  – ступінь диференціювання не може бути встановлена

$G_1$  – високий ступінь диференціювання

$G_2$  – середній ступінь диференціювання

$G_3$  – низький ступінь диференціювання

$G_4$  – недиференційовані пухлини

### Групування по стадіях

Стадія	T	N	M
Стадія I	$T_1$	$N_0$	$M_0$
Стадія II	$T_2$	$N_0$	$M_0$
Стадія IIIA	$T_3$	$N_0$	$M_0$
Стадія IIIB	$T_4$	$N_0$	$M_0$
Стадія IIIC	Будь-яка T	$N_1$	$M_0$
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	$M_1$

### Клінічні прояви ПРП

Клінічні прояви ПРП багатообразні і неспецифічні. Симптоматика залежить від вираженості захворювання печінки, на тлі якого розвинувся ПРП, поширеності пухлини, наявності ускладнень. Розпізнати пухлину на ранніх стадіях вдається не завжди, оскільки вона часто виникає на тлі цирозу печінки і симптоми пухлини пояснюють як прогрес цирозу. Найчастіше пухлина проявляє себе загальними симптомами: наростаюча слабкість, погіршення апетиту, болі, схуднення, зміна смакових відчуттів, пальповане об'ємне утворення в цій же області у 40% хворих. Іноді над печінкою вислуховується шум тертя

очеревини і судинний шум. У 40% випадків спостерігається геморагічний асцит. Пізніше приєднуються нудота, блювота, субфебрильна або помірно висока лихоманка. Відчуття тяжкості в області печінки наростає і набуває характеру постійного тупого болю. Спостерігається гепатомегалія, обтурація часткових печінкових проток у 50% хворих. Спленомегалія обумовлена або цирозом печінки і розвитком печінкової портальної гіпертензії, або порушенням портального кровообігу, викликаним здавленням пухлиною гілок воротної вени. Має місце у 10 – 39% хворих ПРП. Жовтяниця при ПРП завжди носить холестатичний характер і/або свідчить про прогрес цирозу або обумовлена пухлинним стенозом крупних жовчних проток в воротах печінки.

Частим симптомом є підвищення температури тіла, втрата маси тіла. Лихоманка у 13–38% хворих ПРП, як правило, резистентна до антибіотиків і носить різний характер: від тривалої і постійної на рівні невеликих коливань в діапазоні субфебрильних цифр до переміжної з добовими коливаннями 10° С і вище (febris remittens). Походження її до кінця не зрозуміло.

У більшості хворих прогрес захворювання супроводжується анемією, анорексією і астенизацією. Асцит у 19 – 40% хворих свідчить про порушення портального кровообігу (здавлення, тромбоз воротної вени), пухлинну дисемінацію по очеревині. Пригноблення білково – синтетичної функції печінки посилює набрякло – асцитичний синдром.

У невеликої частини хворих розвиваються паранеопластичні синдроми: гіпоглікемія (частіше вже в термінальній стадії), шкірне свербіння без жовтяниці, гінекомастія, гіперпаратиреоз, гіперкортицизм, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія, еритроцитоз, гіперкальціємія і остеопороз. Гіпоглікемічний синдром пов'язаний з порушенням інактивації інсуліну в клітинах печінки, посиленням глікогенозом в пухлинних клітинах, секрецією пухлиною речовин, стимулюючих бета – клітини підшлункової залози. У сироватці зазвичай підвищується активність ЩФ і рівня альфа-фетопротеїна.

При цирозі печінки розвивається дифузна форма первинного раку печінки. При цьому пухлина не пальпується, печінка не збільшена. Тяжкість стану різко посилюється шлунково – стравохідними кровотечами, що повторюються, асцит перестає купіруватися лікарською терапією.

У ряді випадків спостерігається ускладнений перебіг ПРП, коли ускладнення виявляються після певного безсимптомного періоду. Тромбоз воротної вени і її гілок, печінкових артерій, тромбоз печінкових вен і НПВ (синдром Бада – Киарі) з розвитком гострої печінкової недостатності, розпад пухлини з розривом печінки і внутрішньоочеревинною кровотечею, формування артерій – портальних шунтів, розвиток механічної желтухи,

жовчних свищів, гемоблії, формування внутрішньопечінкових абсцесів.

Безсимптомний або прихований перебіг ПРП спостерігається при невеликих розмірах пухлини печінки (< 3 см в найбільшому вимірюванні). Виявляється, як правило випадково при лапаротомії або аутопсії.

**Середня тривалість життя** після початку клінічних проявів захворювання без лікування – 5 – 6 місяців.

### Діагностика ПРП

В даний час скринінг первинного раку печінки недосконалий. Заснований на визначенні в крові обстежуваних осіб в групах ризику один раз в 4-6 міс. рівня альфа-фетопроतेїна (АФП) крові і, у разі підвищення його концентрації, застосування УЗД печінки.

АФП – глікопротеїд, у більшості хворих ПРП з пухлиною більше 3 см концентрація маркера в сироватці крові вище 20 нг/мл (20мкг/л). Концентрація маркера прямо пропорційна масі пухлини. Даний маркер має діагностичне значення при гепатоцелюлярному, гепатохолангіоцелюлярному раку і гепатобластомі. Холангікарцинома, цистаденокарцинома, недиференційований рак печінки не супроводжується підвищенням концентрації АФП в сироватці крові.

Визначення АФП придатно для скринінгу гепатоцелюлярної карциноми у вказаних групах ризику, особливо на тлі постійної зростаючої активності ферментів – ЩФ, гама-ГТ, АСТ, АЛТ. Більш специфічним, ніж АФП є *дес-гама-карбокситротромбін* – вітамін К-залежний попередник протромбіну, що синтезується нормальними гепатоцитами і клітинами гепатоцелюлярного раку. Підвищення рівня цього чинника до 100 нг/мл і більш свідчить про можливість гепатоцелюлярного раку.

*PEA* і *CA 19-9* мають велике значення в діагностиці і моніторингу хворих холангіоцелюлярним раком, а також у виявленні хворих метастатичним раком печінки.

Для вирішення діагностичних завдань, які повинні відповісти на питання, чи є в печінці пухлина, що вимагає хірургічного лікування і чи видаляема пухлина печінки, якщо пухлина видаляема, який функціональний стан неураженої пухлиною паренхіми печінки і інших систем організму: кардіо-респіраторної і сечовидільної систем, згортаючої системи крові.

На сьогоднішній день пропонується високоінформативний комплекс, що включає ряд складних методів інструментальної діагностики:

- **ультрасонографія з прицільною аспіраційною тонкоголковою біопсією.**

Метод дозволяє виявляти пухлини печінки діаметром 1,5-2см і отримати правильний діагноз в 87,5% випадків. Метод високоінформативний у визначенні ураженої частки і сегментів печінки, дозволяє судити про стан воріт печінки, інвазії пухлини в прилеглі до печінки органи. Легко виявляються збільшені лімфовузли в гепатодуоденальній зв'язці, панкреатодуоденальній зоні, асцит. Метод інформативний у виявленні змін внутрішньо-печінкових трубчастих структур. Інформативність методу зростає, якщо застосовується ЦДК. Для кожної з судин печінки властивий характерний доплерівський сигнал. Є можливість виявити аномалії судин, виявити пухлинну деформацію, обструкцію судин, визначити швидкість кровотоку в судині, що важливе при проростанні пухлиною воротної вени і артеріовенозних шунтах. *Методика тривимірного УЗД* дозволяє отримати об'ємне зображення судинного дерева печінки і розташованої в ній пухлини, а також дати об'ємні характеристики неураженою пухлиною частини печінки, що надзвичайно актуально при плануванні хірургічного лікування хворого ПРП. На жаль, при цьому поки недопустимий режим реального часу. Тривимірна ультразвукова реконструкція пухлини печінки полегшує сприйняття УЗ-зображень клініцистам. На сучасному етапі найбільш інформативним методом в діагностиці пухлин печінки є ехоконтрастне дослідження з волюметричною реконструкцією і оцінкою зображення у відстрочену фазу.

• **рентгенівська комп'ютерна томографія.**

Інформативним методом в діагностиці пухлин печінки є РКТ. Дослідження слід проводити з контрастуванням і без нього (нативна РКТ). Для отримання необхідного градієнта концентрації рентгеноконтрастного препарату здійснюється його швидке введення за допомогою автоматичного шприца, контрастний засіб при цьому переміщується по судинному руслу, довго не змішуючись з кров'ю (*болюсне контрастування*). *Стандартна РКТ* точно вказує локалізацію уражених сегментів печінки. При виконанні *РКТ із спіральним скануванням* візуалізуються гіперваскулярні пухлини печінки, до яких відноситься гепатоцелюлярна карцинома, гепатобластома, ангіосаркома і інші первинні злоякісні пухлини печінки. Візуалізуються і судини печінки. При нативній РКТ можна виявляти пухлини печінки не менше 1см в діаметрі. При спіральній КТ з болюсним контрастуванням можливо виявляти 50% вогнищ в печінці розмірами менш 1см. *Спіральна динамічна РКТ з контрастуванням* використовується відразу при утрудненнях виявлення тромбозу воротної вени і її гілок, печінкових вен при ПРП за допомогою УЗД. При цьому можна отримати тривимірне зображення і оцінити взаємозв'язок судин з пухлиною печінки.

- **ангіографія печінки**

Виконується після введення контрастної речовини в чревний стовбур і (або) селективно в печінкову артерію для виявлення патогномонічних для пухлини печінки ангіографічних симптомів – «ампутація судини», патологічного судинного «клубка», екстравазальних «озер». Рентгеноендоваскулярне дослідження дозволяє визначити характер пухлини і встановити свідчення і межі резекції печінки. Чітка візуалізація печінкових артерій під час целіакографії, воротної вени і її основних гілок при поворотній сплено-мезентерикоportoграфії, НПВ при нижній каваграфії дають поки незамінну інформацію про судинну анатомію печінки, про інтактність або залученість воріт печінки. Метод дозволяє достовірно судити про резектабельність пухлинного процесу в печінці. У разі виявлення ознак нерезектабельності, може бути залишений катетер в правому стовбурі або печінковій артерії для проведення регіонарного лікарського лікування.

- **магнітно – резонансна томографія (МРТ)** в діагностиці первинних злоякісних пухлин печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток включає:

- динамічну МРТ з внутрішньовенним контрастуванням;
- бесконтрастну магнітно – резонансну ангіографію (МРА);
- тривимірні зображення.

Ядерно – магнітний резонанс має переваги перед КТ при визначенні внутрішньої структури пухлини і встановленні взаємовідношення з магістральними судинами і структурами. МРТ інформативна у виявленні внутрішньопечінкового відсіву пухлини, розповсюдженні пухлини на ворота печінки, диференціальній діагностиці раку і добре васкуляризованих доброякісних утворень печінки (вузлова гіперплазія, аденома, гемангіома).

- **Томографія з міченими  $^{99m}\text{Tc}$  еритроцитами.** При пухлинах печінки судинної природи однофазная емісійна КТ з міченими  $^{99m}\text{Tc}$  еритроцитами виявляє тривале збереження радіоактивності над пухлиною, обумовлене затримкою в ній крові. Необхідність в однофазній емісійній комп'ютерній томографії з міченими  $^{99m}\text{Tc}$  еритроцитами виникає при диференціальній діагностиці між утворенням судинної природи і добре кровопостачаємою пухлиною несудинного походження.

- **ПЕТ (позитронно – емісійна томографія)** – діагностичні можливості методу в гепатології активно вивчаються. Вважається, що ПЕТ – високоінформативний метод диференціальної діагностики утворень печінки пухлинної і непухлинної природи, визначення поширеності злоякісного процесу.

- **пункційна біопсія з візуалізацією.**

Здійснюється під контролем УЗД, РКТ, лапароскопії. Може виконуватися неодноразово, в т.ч. в амбулаторних умовах. Ускладненнями практично не супроводжується. Використовуються голки завдовжки 10-15 см із зовнішнім діаметром 0,7-1,2 мм (калібр 22-18 G). Значення пункції зростає при нерезектабельности процесу. Проводити її треба обережно, оскільки пухлина зазвичай багато васкуляризована. При цитологічному дослідженні асцитичної рідини пухлинні клітини, як правило, виявити не вдається. Іноді для біопсії печінки вдаються до лапароскопії або мінілапаротомії. Такий підхід дозволяє разом виявити хворих з локалізованою пухлиною, яким можна виконати резекцію печінки.

Виконання базового діагностичного комплексу, що включає методи неінвазивної візуалізації, дослідження крові на маркери і пункційну цитобіопсію, майже завжди дозволяє достовірно судити про морфологічну структуру пухлини, її розміри, часткову і сегментарну локалізацію, наявність асциту, поширеність на ворота печінки, відсіви усередині печінки, наявність пухлинних тромбів в гілках воротної вени або печінкових венах, поразці лімфовузлів воріт печінки і гепатодуоденальної зв'язки, розповсюдження пухлини на прилеглі до печінки органи або віддалені метастази.

### **Методи оцінки функціонального стану печінки**

Дослідження функцій печінки необхідне для діагностики захворювань і оцінки тяжкості ураження печінки, для визначення прогнозу захворювання і можливості компенсації функцій печінки в період лікування і після нього, в т.ч. після резекцій печінки і трансплантації органу, для здійснення контролю за ефективністю лікування.

**Основні біохімічні показники крові, що характеризують функціональний стан печінки:**

- білірубін
- лужна фосфатаза (ЛФ)

Підвищується при холестази і в меншій мірі при первинній поразці гепатоцитів.

- гама-глутамілтранспептидаза (гама-ГТ)

Активність зростає при холестатичному і паренхіматозному ураженні печінки. При холестазі гама-ГТ підвищується паралельно з лужною фосфатазою. При метастатичному ураженні печінки гама-ГТ підвищується частіше, ніж лужна фосфатаза.



- *трансамінази*

- *аспартатамінотрансфераза (мітохондріальний фермент)(АСАТ)*

Активність АСАТ підвищується при будь-якому гострому пошкодженні паренхіми печінки і інших тканин і органів (скелетна мускулатура, міокард, нирки).

- *аланінамінотрансфераза (фермент цитоплазми) (АЛАТ)*

Оскільки АЛАТ в гепатоцитах значно більше, чим в клітинах інших органів, його підвищення більш специфічно для захворювань печінки.

- *лактатдегідрогеназа (ЛДГ)*

Малочутливий показник ураження печінки. Значне підвищення активності ЛДГ спостерігається при пухлинному ураженні печінки.

- *Альбумін (37-52 г/л)*

Зниження концентрації може свідчити про зниження білковосинтетичної функції печінки.

- *Фібриноген (2-6 г/л)*

Білок гострої фази. Концентрація зростає при гострому ураженні печінки. При хронічних захворюваннях печінки різної етіології в крові знижується.

- *протромбіновий час (11-15с)*

Зростає при дифузних ураженнях печінки різної етіології.

- *альфа2-глобулін (6-10 г/л), бета-глобулін (7-11 г/л), гама-глобулін (8-16 г/л)*

Концентрація зростає при різних ураженнях печінки, в т.ч. холестазі.

- *сечовина (2,5-7,5 ммоль/л)*

Зниження концентрації свідчить про пригноблення утворення сечовини в гепатоцитах з амінокислот.

- *амінокислоти*

Концентрація зростає при всіх захворюваннях печінки, особливо характерне підвищення концентрації метіоніну (>50 мкмоль/л) фенілаланіну (>109 мкмоль/л), тирозину (>72 мкмоль/л).

- *жовчні кислоти (сумарно – 2,5-6,8 мкмоль/л).*

Концентрація зростає після їжи при різних ураженнях печінки. Високочутливий метод підтверджує ураження печінки, дозволяє оцінити її функцію виділення і наявність порто-системного шунтування крові.

- *глюкоза (3,8-3,8 ммоль/л)*

При фульмінантному некрозі печінки зміст глюкози знижується. При хронічних дифузних захворюваннях печінки порушується толерантність до глюкози.

- галактоза (2,2–3,3 ммоль л)

Тест толерантності – визначення через 60 хв. в сироватці після прийому 40 г в 250 мл води. При хронічних дифузних захворюваннях печінки концентрація зростає.

#### **Імунохімічні тести сироватки крові**

- АФП ( $\leq 10$  мкг/л)

Підвищення в крові може свідчити про гепатоцелюлярний рак, хронічний гепатит і цироз печінки.

#### **Імуноглобуліни класів G, M, A**

Концентрація підвищується через пригноблення секвестрації антигенів в зірчастих клітинах печінки і порушення катаболізму імунних комплексів в печінці. Рівень істотно зростає при гепатитах і цирозах різної етіології.

За свідченнями, разом з оцінкою функціонального стану паренхіми печінки, проводиться вивчення функціонального стану міокарду (ЕКГ, ЕХ-ОКГ, велоергометрія), функції зовнішнього дихання (спірометрія, оцінка ефективності альвеолярної вентиляції і дифузійної здатності легенів, КОС крові), нирок і сечовивідних шляхів (вивчення кліренсу креатиніну, радіоізотопне дослідження секреторно-екскреторної функції нирок, екскреторна урографія), коагулограми, а також дослідження крові хворого на віруси гепатитів В, С та ін.

В результаті вирішення вказаних вище діагностичних завдань з високим ступенем вірогідності можна судити, по-перше, про резектабельність пухлини, а, по-друге, – про переносимість лікування.

**Диференціальну діагностику** проводять з наступними захворюваннями:

- Доброкісні пухлини печінки
- Паразитарні захворювання
- Цироз і гепатити
- Кісти і абсцеси печінки
- Метастатичні пухлини

#### **Лікування і прогноз у хворих первинними злоякісними пухлинами печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток**

Для печінковоклітинного раку характерна швидко прогресуюча течія. Без лікування більшість хворих вмирають через 3–6 міс. після постановки діагнозу. При ранньому виявленні пухлини (шляхом регулярного визначення рівня АФП і УЗД) тривалість життя хворих можна збільшити до 1–2 років, а деяким виконати резекцію печінки. Єдиний шанс на лікування дає *резекція печінки*, проте через цироз печінки поразки обох часток і віддалених метастазів (у головний мозок, кістки, наднирники) вона можлива лише у небагатьох хворих.

Для вибору лікувальної тактики необхідно враховувати:

1. Характер пухлини:
  - первинна;
  - вторинна (метастатична).
2. Поширеність пухлини:
  - краєве розташування без зв'язку з магістральними судинами;
  - розташування в глибині печінки, зв'язок з магістральними судинами, явність менше 2 неуражених сегментів печінки;
  - тотальне ураження печінки.
3. наявність ускладнень:
  - розрив пухлини з внутрішньочеревною кровотечею і/або з витіканням жовчи;
  - обтурація воротної і/або нижньої порожнистої вени;
  - обтураційна жовтяниця.

Оцінка операбельності пухлини печінки має першочергове значення. Ознаки неоперабельності можуть бути виявлені, як при лапаротомії або лапароскопії, так і за допомогою КТ, МРТ і ангіографії. До них відносяться залучення обох часток або чотирьох секторів печінки, тромбоз воротної вени, інвазія або пухлинний тромб нижньої порожнистої вени, а також метастази, в тому числі регіонарні лімфовузли (їх поразку підтверджують шляхом відкритої біопсії).

### **Прогностичні чинники**

Якщо пухлина обмежена печінкою, основне прогностичне значення мають кількість пухлинних вузлів і інвазія крупних судин. Виживаність при операбельному печінковоклітинному раку залежить від наступних чинників:

1. Кількість, розміри і локалізація вузлів.
  - при одиночній пухлині 5-річна виживаність складає 45%;
  - при множинних пухлинах – 15-25%;
  - для пухлини розмірами 2-5 см п'ятирічна виживаність складає 40-45%, для більших – 10%;
  - прогноз краще у хворих без цирозу печінки і при локалізації пухлини в лівій частці або нижніх (V і VI) сегментах правої частки.
2. Залучення вен. Всі хворі з пухлинними тромбами у воротній або печінкових венах вмирають перебігом 3 років, без поразки крупних судин 5-річна виживаність складає 30%.

3. Об'єм і вид операції. При радикальній резекції печінки 5-річна виживаність складає 55% в порівнянні з 5% за наявності залишкової пухлини. Після гемігепатектомії п'ятирічна виживаність досягає 85%, після сегментектомії – 50%, після краєвої резекції – у оперованих хворих 90% рецидивів виникають в печінці.

4. Функціональні резерви печінки також впливають на виживаність. Їх оцінюють кількісним методом дослідження функції печінки.

Практично значущими є дві функціональні печінкові проби.

*Проба з індоціаніном зеленим*

Індоціанін зелений видаляється з судинного русла тільки печінкою в неконьюгованому вигляді. Кліренс індоціаніну зеленого менше 0,4 мг/кг/хв. навіть після економних резекцій печінки асоціюється з достовірно вищою частотою гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді. Для хворих, яким плануються обширні резекції печінки, цей показник має бути не менше 1,0 мг/кг/хв. При видаленні значного об'єму неураженою пухлиною печінки цей показник помножується на числовий (у %) вираз цього об'єму. Метод ефективний і безпечний.

*Дослідження поглинювально – видільної функції печінки за допомогою міченого радіоактивним технецієм Brom Mesida.* Функціональний стан печінки оцінюється в цифровому виразі. Кожному цифровому рівню відповідає відсоток збереженого функціонального резерву печінки. Окрім вищезгаданих, в практиці застосовуються і інші методи кількісного дослідження функції печінки: дихальна проба з амінопірином, проба з лідокаїном, проба з антипірином, бромсульфалеїнова проба.

Існує система критеріїв оцінки печінковоклітинної функції по Child-Pugh, мається на увазі три класи: А, В, С, визначувані по числу балів.

**Оцінка печінковоклітинної функції**

Ознака	Число балів		
	1	2	3
Асцит	немає	незначний	виражений
Енцефалопатія	немає	незначна	виражена
Білірубін, мкмоль/л	<30	30-50	>50
Альбумін, г/л	≥35	35-30	<30
Протромбіновий час % від норми	100-65	65-55	<55

Клас А – 5-6 балів; клас В – 7-9 балів; клас С – 10 і більше балів.

Функціональні тести при ПРП такі істотні, що переважно на їх основі розроблена класифікація гепатоцелюлярного раку (Okuda Д. et al., 1984). Ознаки, що розглядаються в класифікації: асцит, об'єм пухлини більше 50% печінки, альбумін сироватки крові менше 30 г/л, загальний білірубін сироватки крові більше 30 мкмоль/л.

**Класифікація гепатоцелюлярного раку за Д. Okuda:**

I стадія – вказані ознаки відсутні;

II стадія – не більше 2 ознак;

III стадія – є всі 4 ознаки.

Абсолютно точних функціональних тестів переносимості резекції печінки немає. У практиці є достатнім поєднання:

1) базові біохімічні показники + система критеріїв Child-Pugh;

2) базові біохімічні показники + один з методів кількісної оцінки функції печінки (наприклад, проба з індоціаніном зеленим).

Для вибору лікувальної тактики необхідна наступна клінічна класифікація:

1. Характер пухлини:

- первинна;
- вторинна (метастатична).

2. Поширеність пухлини:

- красве розташування без зв'язку з магістральними судинами;
- розташування в глибині печінки, зв'язок з магістральними судинами, наявність не менше 2 неуражених сегментів печінки;
- тотальне ураження печінки.

3. Наявність ускладнень:

- розриви пухлини з внутрішньочеревною кровотечею і/або закінченням жовчі;
- обтурація воротної і/або нижньої порожнистої вени;
- обтураційна жовтяниця.

У Російському онкологічному науковому центрі ім. М.М. Блохіна РАМН в окрему класифікацію виділені методи і види лікування хворих пухлинами печінки.

**Класифікація методів і видів лікування хворих пухлинами печінки**

**I. Хірургічне лікування:**

- 1) резекція печінки;
- 2) гепатектомія з ортотопічною або (ауто-) трансплантацією печінки.

**II. Локальне облативне і циторедуктивне лікування:**

- 1) радіочастотна термодеструкція пухлини;

- 2) кріодеструкція пухлини;
- 3) мікрохвильова фокусна деструкція пухлини;
- 4) ультразвукова фокусна деструкція пухлини;
- 5) лазерна фокусна деструкція пухлини;
- 6) деструкція пухлини печінки шляхом введення в пухлину етанолу, оцетової кислоти, цистостатиків, радіоактивних ізотопів;
- 7) інші види локального циторедуктивного лікування;
- 8) поєднане локальне циторедуктивне лікування.

**III. Внутрішньосудинне черескатетерне (рентгеноендоваскулярне) лікування:**

- 1) емболізація печінкової артерії (ЕПА);
- 2) хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА);
- 3) масляна хіміоемболізація печінкової артерії (МХЕПА);
- 4) артеріо – портальна хіміоемболізація;
- 5) хіміоінфузія в печінкову артерію;
- 6) хіміотерапія в воротну вену;
- 7) регіонарна радіотерапія;
- 8) поєднане внутрішньосудинне черескатетерне лікування.

**IV. Системне лікарське лікування:**

- 1) цитостатична хіміотерапія;
- 2) імунотерапія;
- 3) гормональне лікування;
- 4) біотерапія (генна терапія, протипухлинна вакцинотерапія);
- 5) поєднане лікарське лікування.

**V. Комбіноване лікування:**

- 1) резекція печінки з внутрішньосудинним черескатетерним лікуванням;
- 2) резекція печінки з локальним аблативним і циторедуктивним лікуванням;
- 3) резекція печінки з системним лікарським лікуванням;
- 4) резекція печінки з внутрішньосудинним черескатетерним і системним протипухлинним лікуванням;
- 5) локальне циторедуктивне лікування з внутрішньосудинним черескатетерним лікуванням;
- 6) локальне циторедуктивне лікування з черескатетерним і системним протипухлинним лікуванням;
- 7) інші види комбінованого лікування.

### **1. Об'єм операції:**

- анатомічна резекція печінки з видаленням пухлини при первинній карциномі;
- атипова резекція печінки з видаленням пухлини при вторинній карциномі;
- деартеріалізація печінки;
- встановлення катетера для інтраартеріальної інфузії цитостатиків і подальшої емболізації печінкової артерії, реканалізація і катетеризація пупкової вени для інтрапортальної хіміотерапії;
- **паліативні втручання:**
- кріодеструкція;
- алкоголізація пухлини;
- циторедуктивне (санітарне) видалення пухлини – при розпаді;
- трансплантація печінки (при поразці двох часток або воріт печінки).

### ***Анатомічна резекція печінки включає:***

- лівобічну лобектомію (видалення II і III сегментів);
- лівобічну гемігепатектомію (видалення I-IV сегментів);
- правобічну гемігепатектомію (видалення V-VII сегментів);
- розширену правобічну гемігепатектомію (видалення IV-VII сегментів).

### ***Показаннями до хірургічного лікування*** слід вважати:

- одиничні крупні пухлини;
- ускладнення пухлини – кровотеча, перитоніт, жовтяниця;
- гормонально – активні метастази в печінці.

### ***Противпоказанням до хірургічного лікування*** (резекція печінки) служать:

- мультицентрична і мультифокальна поразка двох часток печінки;
- гепаторенальна недостатність;
- віддалені метастази;
- зниження рівня альбуміну до 35г/л, асцит, олігурія, симптом Бада-Кіарі, гіпербілірубінемія, азотемія;
- конкуруючий цироз печінки (гемігепатектомія на тлі цирозу печінки супроводжується летальністю до 39%);
- прогресуюча кахексія.

### ***Ускладнення резекції печінки:***

- гепаторенальна недостатність;
- геморагічний синдром;
- тромбоз воротної вени і її гілок;
- піддіафрагмальний і окологепатичний абсцеси;

- жовчний свищ;
- післяопераційний перитоніт.

Всі резекції печінки за принципом виконання підрозділяються на 2 групи:

1) **Типові (анатомічні) резекції**, які визначаються видаленням частини печінкової паренхіми, вироблюваним по анатомічних щілинах відповідно до топографії більш менш крупних судин і проток усередині печінки. Це – сегментектомії, лобектомії гемігепатектомії (гепатектомії) (відповідно до порталної класифікації сегментів печінки за Couinaud С.

2) **Атипові резекції печінки**, які складаються з видалення частини паренхіми печінки без урахування анатомічних щілин.

#### **Хірургічний доступ**

Резекції і трансплантація печінки можуть бути виконані будь-яким з двох абдомінальних доступів: серединного і двохпідреберного.

**Серединна лапаротомія** застосовується при резекціях печінки будь-яких об'ємів з приводу пухлин, що локалізуються в лівій половині органу.

**Двохпідреберний доступ** забезпечує резекції печінки будь-яких об'ємів при локалізації пухлини в правій половині органу і трансплантації печінки. У разі потреби є модифікація двохпідреберного доступу по R.Y.Calne («мерседес») – розтин передньої черевної стінки по середній лінії вгору з обходом мечовидного відростка або його посіченням без стернотомії. Обидва доступи, будучи малотравматичними, забезпечують адекватний доступ до глісонових і кавальних воріт печінки.

**Трансдіафрагмальна торакотомія** може бути потрібною тільки при резекції залученої в пухлину печінки діафрагми.

Всі інші операційні доступи, їх більше 70, мають лише історичне значення.

Анатомічний метод резекції печінки з приводу пухлин як найповніше відповідає вимогам онкологічного радикалізму і функціональності операції.

Практично використовувані анатомічні по методу виконання резекції печінки з приводу злоякісних пухлин:

- правопобічна гемігепатектомія (видалення V, VI, VII, VIII сегментів);
- правопобічна розширена гемігепатектомія (видалення V, VI, VII, VIII сегментів і IV сегменту);
- правопобічна латеральна лобектомія (видалення VI, VII сегментів, тобто правої порталної частки печінки);
- лівобічна гемігепатектомія (видалення II, III, IV сегментів);
- лівобічна розширена гемігепатектомія (анатомічне видалення II, III, IV, V, VIII сегментів);
- лівобічна кавальна лобектомія (видалення II і III сегментів).



Інші типові резекції печінки досить численні. Практично можна видалити будь-який з восьми анатомічних сегментів – ізольовано або у поєднанні з суміжними.

Відповідно до способів виконання типові, анатомічні по методу, резекції печінки діляться на дві концептуально протилежні по техніці групи операцій:

- воротний спосіб;
- фісуральний спосіб.

***Типова (анатомічна) резекція печінки з попереднім «судинним контролем». Воротний спосіб:***

Ця техніка вперше детально була описана Lortat-Jacob et al. (1952), у вітчизняній літературі – В.С. Шапкіним (1967). Суть воротного способу анатомічної резекції печінки полягає в перев'язці і перетині відповідної порталльної ніжки і печінкової вени до розтину паренхіми. При виконанні правобічної гемігепатектомії операція починається з перев'язки і перетину порталльної ніжки (правої воротної вени, правої печінкової артерії, правих печінкових протоків) глісонових воротах печінки, продовжується перев'язкою і перетином правої печінкової вени поза паренхімою печінки і закінчується розтином печінкової паренхіми по демаркаційній лінії, відповідній серединній порталній фісурі.

***Типова (анатомічна) резекція печінки з первинним розтином паренхіми печінки. Фісуральний спосіб:***

Ця техніка, широко вживана до теперішнього часу хірургами В'єтнаму і Китаю, вперше описана Т.Т. Tung в 1939 р. Гемігепатектомія починається з розтину паренхіми печінки уздовж головної (серединної) порталльної щілини. Воротні елементи, спочатку елементи глісонової тріади, досягаються і перев'язуються усередині печінки. Перетин печінкової вени проводиться в тій же манері, в кінці процедури виділення печінки. Воротний спосіб анатомічної резекції печінки є оптимальним з погляду радикалізму і профілактики ускладнень операції. Проте, на практиці буває іноді необхідна комбінація двох вищезгаданих способів виконання обширних анатомічних резекцій печінки у разі неможливості превентивного лігування правої або лівої судинно-секреторних ніжок у глісонових воротах печінки.

***Етапи методики правобічної гемігепатектомії що частіше виконується в ДУ РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН:***

I етап – виділення і лігування елементів правої порталльної тріади в глісонових воротах печінки.

II етап – виділення і лігування правих печінкових вен.

III етап – черезпечінкове відсікання правої анатомічної половини печінки.

IV етап – обробка раневої поверхні частини печінки, що залишилася.

Для профілактики можливої дисемінації пухлини протягом операції, коли здійснюється багато маніпуляцій з пухлиною до того, як орган, що несе пухлину, не відокремлений від судинного і лімфатичного дренажу, розроблена методика операції, звана «no-touch surgery» (термін може бути перекладений на російську мову як «безконтактна хірургія»). Цей принцип полягає в пересіченні живлячих судин, дренуючих вен і дренуючих лімфатичних проток досить далеко від пухлини до того, як почнеться мобілізація органу. При правобічній гемігепатектомії техніка включає первинний розтин правих воротних трубчастих структур, розділення печінкової паренхіми (використовуючи ультразвуковий дисектор) по головній портальній щілині, починаючи від передньої поверхні печінки углиб до НПВ; виділення, перев'язку і перетин правої печінкової вени і коротких печінкових вен. Останнім етапом є мобілізація печінки з навколишніх структур. Методика покликана скоротити частоту позапечінкового метастазування ПРП, зокрема, – в легені.

***Анатомічну резекцію печінки*** будь-якого об'єму (від сегментектомії до розширеної гемігепатектомії) можливо виконати з попередньою обробкою судинно-секреторних елементів частини печінки, що видалається. У ряді випадків при сегментектомії або лобектоміях виявити портальну ніжку частини печінки інтрапаренхиматозно, що видалається, легше за допомогою інтраопераційного УЗД.

Заслуговує на увагу методика резекції печінки з попередньою транскатетерною внутрішньоартеріальною емболізацією або хіміоемболізацією. Основна мета цієї процедури – добитися зменшення розмірів пухлини, іноді навіть вдається перевести пухлину з неоперабельного стану в операбельний і зменшити інтраопераційну крововтрату. Це досягається завдяки зниженню кровонаповнення пухлини печінки і відносної гіперкоагуляції, що розвивається в перший тиждень після внутрішньоартеріальної емболізації. При хіміоемболізації операція проводиться в терміни від 3-4 тижнів до 3-4 місяців. Якщо проведена тільки внутрішньоартеріальна емболізація, операція може бути виконана відразу після цієї маніпуляції. Застосування трансплантації печінки обмежене у зв'язку з високою частотою рецидивів пухлини.

***Гепатектомія і ортотопічна трансплантація печінки в хірургічному лікуванні хворих первинним раком печінки***

- 1) гепатектомія і ортотопічна трансплантація трупної печінки або її частки;
- 2) гепатектомія і ортотопічна трансплантація частини печінки від живого спорідненого донора;

3) гепатектомія і ортотопічна аутотрансплантація печінки (застосовується також з приводу метастатичних пухлин печінки).

**Принципово вибір методу хірургічного лікування визначається наступними параметрами:**

1) на ортотопічну трансплантацію печінки відбираються хворі, що мають маленьку пухлину, але з вираженою печінковою недостатністю;

2) на резекцію печінки – хворі, що мають велику резектабельну пухлину, але із задовільною функцією печінки.

У США проводиться 3-4 тис. трансплантацій печінки за рік, з яких тільки близько 100 операцій виконується з приводу злоякісних пухлин печінки.

*Аутотрансплантація печінки* (операція Піхльмайера), коли хворий одночасно є і донором і реципієнтом, включає наступні етапи:

- витягання печінки з черевної порожнини
- консервацію і збереження печінки, що витягнута, в період її резекції
- власне резекцію печінки, реваскуляризацію і біліарну реконструкцію органу.

Операція заснована на тому, що резекція і посічення фрагментів печінки можуть здійснюватися в умовах тривалої відсутності портального кровообігу в печінці (8~12 ч), в умовах її перфУЗДійною гіпотермії спеціальними консервуючими розчинами (розчини Бельцера або Бретшнейдера). При цьому можливо видалити солитарні і одиничні вогнища в печінці, які, через локалізацію і інвазію судин глиссонових і кавальних воріт печінки, видалити шляхом звичайної резекції печінки було б у край складно із-за неминучої масивної кровотечі. Головна перевага операції – відсутність проблеми відторгнення і, отже, імуносупресорної терапії. Проте, кількість хворих, що перенесли аутотрансплантацію печінки з приводу пухлин, така невелика, що робити висновки про роль операції передчасно.

**Методи і види локального аблятивного і циторедуктивного лікування хворих ПРП** отримують певний розвиток останніми роками. До них відносяться:

- радіочастотна термодеструкція пухлини;
- кріодеструкція;
- мікрохвильова фокусна гіпертермічна коагуляція;
- ультразвукова фокусна деструкція пухлини;
- лазерна фокусна деструкція пухлини;

– внутрішньопухлинне введення етанолу, оцетової кислоти, цитостатиків, радіоіотопів.

#### *Радіочастотна термодеструкція пухлини печінки*

В основі методики лежить нагрівання пухлини до температури 80-110°C за допомогою змінного струму (4 МГц) потужністю від 50 до 90 Вт, що приводить до коагуляційного некрозу пухлини і прилеглої паренхіми печінки. Лікування може здійснюватися черезшкірно, під час лапароскопії, інтраопераційно (після лапаротомії). Скрізь використовується ультразвуковий контроль. Радіочастотна термодеструкція виконується при нерезектабельному раку печінки, функціональній недостатності печінки на тлі цирозу, що виключає резекцію органа, мультифокальному ураженні печінки.

Лікування може комбінуватися з резекцією печінки – резекція частини печінки, що містить основний вузол або конгломерат вузлів, і термодеструкція вузлів частини печінки, що залишилася (при числі вузлів, що залишилися, не більше 4). Протипоказання: виражена печінково-клітинна недостатність некоригована тромбоцитопенія і підвищений протромбінний час (вище за норму в 1,5 разу); розміри пухлини більше 5 см; розташування пухлини в безпосередній близькості від правої або лівої печінкової протоки.

#### *Кріодеструкція ПРП*

Загибель клітин при охолодженні до критичних температур настає через фізико-хімічні і біохімічні несумісні з життям зміни в клітинах, зокрема, в результаті пошкодження клітин кристалами внутрішньоклітинного льоду. Не менш важливим для досягнення холодого некрозу пухлини є її подальший повільний відігрів. Згубною для клітин пухлини при ПРП є температура.

#### *Мікрохвильова і лазерна фокусна деструкція пухлини печінки*

Можуть здійснюватися інтраопераційно (після лапаротомії), під час лапароскопії, пункційно під контролем УЗД. Застосування методик обмежене зважаючи на дуже невелику зону некрозу пухлинної тканини-мішені, що вимагає повторного введення мікрохвильового (при пухлині більше 1 см) або лазерного (при пухлині більше 2 см) зондів. Крім того, вартість мікрохвильового і лазерного устаткування в 10 разів перевищує вартість апарату і витратних частин для радіочастотної термодеструкції.

#### *Ін'єкційне введення етанолу в пухлину*

Лікування засноване на алкогольному пошкодженні дрібних артерій, постачаючих пухлину, розвитку їх тромбозу, що, у свою чергу, обумовлює

ішемію і коагуляційний некроз пухлинної тканини. Метод застосовується при інкапсульованих пухлинах. Черезшкірне ін'єкційне введення в пухлину печінки нерозчиненого спирту здійснюється голкою калібру 22 G під контролем УЗД або РКТ двічі на тиждень по 5-10 мл. Курс лікування від 3 до 15 процедур. Загальна кількість спирту на курс лікування для хворого розраховується по формулі:  $V = 4 / 3\pi(r + 0.5)^3$ , де r – радіус пухлини, см. Лікування орієнтоване на максимально можливу курацію нерентабельних пухлин печінки діаметром не більше 5 см.

**Внутрішньосудинне черескатетерне (рентгеноендоваскулярне) лікування хворих.** Застосовуються наступні види рентгеноендоваскулярного лікування:

### **1) Емболізація печінкової артерії (ЕПА)**

Заснована на ішемічному пошкодженні пухлини. Здійснюється при нерезектабельном у ПРП (як паліативна терапія з приводу злоякісної пухлини, з симптоматичною метою при вираженому больовому синдромі і функціонально активному карциноїді печінки, при гемобілії і внутрішньочеревній кровотечі з пухлини печінки, при невиправдано високому ризику резекції печінки). Здійснюється під рентгеноскопичним контролем. Для оклюзії використовують ті матеріали, що розсмоктуються (аутогемосгустки, різні види гемостатичної губки) і емболізати, що не розсмоктуються (полівініловий спирт, металеві спіралі, розволоknений велюр, гідрогель, феромагнітні композиції, етіловий спирт, масляний рентгеноконтрастний препарат (МРП) і ін.). Периферична (на рівні прекапілярів і капілярів) оклюзія рідкими і дуже дрібними емболізатами (40% глюкоза, порошок гемостатичної губки, частинки полівінілового спирту) викликає більш виражений некроз тканин, чим проксимальна (центральна) оклюзія. Переважно емболізують часткові печінкові артерії не одночасно: спочатку, наприклад, праву, а потім, через 1-3 тиж., ліву. Емболізацію правої печінкової артерії краще здійснювати дистальніше за отходження міхурної артерії. Можлива багатоетапна емболізація печінкової артерії.

**2) Хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА)** Застосовується при нерезектабельному печінковоклітинному раку. Процедура викликає ішемічне пошкодження пухлини і створює високу концентрацію протипухлинної речовини в пухлині.

Методи ХЕПА:

– емболізація відповідної судини після хіміоінфузії в печінкову артерію;

- хіміоінфузія в печінкову артерію на тлі оклюзії печінкової артерії;
- ХЕПА сумішшю протипухлинного препарату і емболізату;
- хіміоемболізація цитостатиком, ув'язненим в біорозчинні мікросфери.

З протипухлинних препаратів використовуються *доксорубіцин* (20-100 мг/м<sup>2</sup>), *мітоміцин* (10-40 міліграм), *цисплатин* (40-100 мг/м<sup>2</sup>). Лікування може супроводжуватися системною хіміоімунотерапією з використанням схеми *фторурацил + кальцію фолінат* з одним з рекомбінантних *інтерферонів альфа-2*. Доцільне проведення декількох курсів хіміоемболізації печінкової артерії.

**3) Масляна хіміоемболізація печінкової артерії (МХЕПА) вважається за найперспективнішу.** Кращий протипухлинний ефект пов'язаний з тривалішою затримкою цитостатика в пухлині. Найчастіше використовується *надридкий МРП*. Використовуються цитостатики: *доксорубіцин* і його аналог, препарати платини, *мітоміцин*. Доцільне проведення декількох курсів (кожні 2-4 тиж). Ускладнення виникають у 23-45% хворих. Летальність 1-4%. Цироз печінки і тромбоз воротної вени різко погіршують ефективність МХЕПА, при цьому збільшується загроза гострої печінкової недостатності.

#### **4) Артеріо-портальна хіміоемболізація**

Артеріальна емболізація супроводжується збільшенням частки портального кровопостачання пухлини і активізацією артеріопортальних шунтів в печінці. Це зменшує ушкоджувальну дію на пухлину, у зв'язку з чим розроблена методика артеріопортальної хіміоемболізації. При локалізації первинної пухлини (гепатоцелюлярний рак) розмірами не більше 5 см в межах одного з сегментів печінки і вираженому цирозі (стан печінково-клітинної функції – клас В по Childe) печінки можлива суперселективна хіміоемболізація відповідної сегментарної артерії суспензією, що включає велику кількість МРП (в середньому 17 мл). У даній ситуації частина цього препарату проходить через синусоїди і *ретроградно* потрапляє в судини портальної вени, тобто розвивається *комбінована артеріо-портальна оклюзія*, що приводить до некрозу не тільки пухлини, але і навколишньої паренхіми печінки. Для здійснення масляної хіміоемболізації печінкової артерії, що подібною «цементує», використовується 30-40 мг *доксорубіцину* або *епірубіцину* (можливе додавання 5-10 мг *мітоміцину*) і МРП. При розмірах первинної пухлини менше 5 см досяжна 5-річна виживаність.

#### **5) Хіміоінфузія в печінкову артерію (ХІПА)**

При ПРП безперервна хіміоінфузія *мітоксантрона* в дозах 5~8 мг/ м<sup>2</sup> на добу протягом 72 год., декілька курсів, забезпечує мінімальний ефект менш ніж у третини хворих, але у окремих пацієнтів досяжна 2-річна ви-

живаність. У перший рік після початку регіонарної монокіміотерапії вмирає 71% хворих. Внутрішньоартеріальна регіонарна поліхіміотерапія, що включає (*фторурацил, цисплатин, доксорубіцин*). супроводжується майже такими ж віддаленими результатами: 2-річний період від початку лікування переживають 7,5-12,5% хворих.

#### **6) Внутрішньопортальна хіміотерапія і емболізація воротної вени**

Використовується як метод хіміотерапії нерезектабельних злоякісних пухлин печінки в комбінації з внутрішньоартеріальною хіміоінфузією або артеріальною хіміоемболізацією. Інший варіант – емболізація основної гілки воротної вени на боці поразки з метою досягнення *доопераційної* (за 4-6 тиж. до основного втручання) *гіпертрофії неуразженої частки печінки*. Пряму черепечінкову пункцію і катетеризацію воротної вени застосовують у разі емболізації вени, тобто коли катетер видаляється негайно після процедури.

#### **7) Регіонарна радіотерапія (радіоемболізація)**

Можливий метод радіотерапії для хворих пухлинами печінки, оскільки дозволяє вибірково впливати на пухлину, мінімально ушкоджуючи паренхіму радіочутливої печінки. Хворі легко переносять внутрішньоартеріальну радіоемболізацію мікросферами  $^{90}\text{Y}$  в дозі від 50 до 150 Гр. Рівень радіації в пухлині в 6 разів вище, ніж в нормальній тканині. При солітарному вузлі гепатоцелюлярного раку досяжна 3-річна виживаність. При множинних вузлах в печінці 3-річної виживаності немає. Медіана тривалості життя – 9 міс. Внутрішньоартеріальна радіоемболізація МРП,  $\text{I}^{131}$ , також добре переноситься хворими. При солітарних вузлах гепатоцелюлярного раку малого розміру досяжна 3-річна і навіть 4-річна виживаність. Медіана тривалості життя – 5-9 міс.

#### **Системне лікарське лікування хворих ПРП**

При гепатоцелюлярному і холангіоцелюлярному раку застосовують *доксорубіцин, мітоміцин, етопозид, блеоміцин, вінкрисін, цисплатин, фторурацил* в моно– або комбінованому режимі.

##### **I. Комбінації на основі цисплатина:**

- EAP (*етопозид + доксорубіцин + цисплатин*).
- FAP (*фторурацил + доксорубіцин + цисплатин*)
- PEF (*цисплатин + етопозид + фторурацил*).
- FACE (*тегафур + доксорубіцин + цисплатин + етопозид*).
- PFMF (*цисплатин + фторурацил + мітоміцин + доксорубіцин*).
- PVFL (*цисплатин + етопозид + фторурацил + кальцію фолінат*).

##### **II. Комбінації на основі доксорубіцину:**

- AB (*доксорубіцин + блеоміцин*).
- AF (*доксорубіцин + фторурацил*).

- CAF (циклофосфамід + доксорубіцин + фторурацил).
- FAT (фторурацил + доксорубіцин + теніпозид).
- AFOP (доксорубіцин + фторурацил + вінкристин + преднізолон).

III. Комбінації на основі етопозида:

- тамоксифен + етопозид.

IV. Комбінації на основі фторурацила:

- MIF (мітоміцин + фторурацил).
- MLF (метотрексат + кальцію фолінат + фторурацил).

### **Профілактика ПРП**

Профілактика ПРП в першу чергу заключається в обмеженні або повному усунуванні основних факторів ризику – куріння, прийому алкоголю, тривалого прийому гормональних препаратів (анаболічних стероїдів, естрогенсодержачих оральних контрацептивів і др.).

Оскільки доведено, що хронічна інфікованість HBV і інфікованість HCV є канцерогенною для людини і може бути причиною ПРП, основні заходи спрямовані на профілактику цих інфекцій.

В даний час успішно застосовується вакцина проти HBV. У багатьох країнах Азії і Африки прийнята практика вакцинації новонароджених. У західних країнах проводиться вакцинація дітей, народжених від HbsAg позитивних жінок.

Для профілактики гепатиту С необхідно отримання вакцини проти HCV, робота над якою ведеться в ряді лабораторій світу. В даний час профілактика інфекцій HBV і HCV повинна бути заснована на прийнятих гігієнічних нормах, до яких відносять ретельний контроль переливаної крові, її дериватів і суворо обов'язкове використання одноразових шприців і голів як в медичних, так і не в медичних цілях.



## **МЕТАСТАТИЧНІ ПУХЛИНИ ПЕЧІНКИ**

Професор Антіпова С.В., доцент Радомський В.Т.

### **Введення**

Більше 90% всіх злоякісних новоутворень печінки складають вторинні або метастатичні, злоякісні пухлини. По локалізації метастатичного раку печінку займає перше місце серед всіх органів. Вторинні пухлини печінки займають друге місце в структурі смертності від захворювань печінки. Вважається, що загальне число хворих з метастазами в печінку складає приблизно одну третину від кількості всіх хворих злоякісними пухлинами. При аутопсії метастази в печінці виявляються у 30-50% онкологічних хворих. Метастатичні пухлини печінки зустрічаються дуже часто, в США – в 20 разів частіше первинних.

У Росії щорічно виявляють близько 450 тис. нових хворих злоякісними пухлинами. У значній частини з них вже є метастази в печінці, у інших пацієнтів метастази в печінці будуть виявлені в різні терміни після встановлення діагнозу злоякісного новоутворення. Кількість всіх хворих з метастазами в печінку в Росії складає більше 100 тис. людей, що в десятки разів перевершує кількість всіх хворих первинними злоякісними пухлинами печінки і внутрішньопечінкових проток. Взагалі, зі всіх хворих з пухлинним ураженням печінки на долю страждаючих від метастазів доводиться близько 95% і якщо врахувати в цілому поганий прогноз при метастазах в печінці, то метастатичний рак печінки – надзвичайно значуща медична проблема.

### **Клініко-патологічні особливості вторинних пухлин печінки**

За частотою поразки метастазами печінка займає друге місце після лімфовузлів. Це пояснюється її крупними розмірами, високим печінковим кровотоком, подвійним кровопостачанням (через печінкову артерію і воротну вену) і наявністю купферовських фагоцитуючих клітин. Крім того, осіданню в печінці пухлинних клітин сприяють ряд місцевих гуморальних чинників і властивості мембран ендотеліальних клітин. У печінку метастазують всі види злоякісних пухлин, за винятком первинних пухлин мозку.

Найбільш частою локалізацією первинної пухлини при метастазах в печінку є товста кишка, легені, шлунок, підшлункова залоза, молочна залоза. Рідкісніші локалізації первинної пухлини, що метастазують в печінку, – жовчовивідні шляхи, стравохід, яєчник, меланома, передміхурова залоза,

нирки. Метастази раку підшлункової залози в печінці зустрічаються в 50% випадків, колоректального раку – від 20 до 50%, раку шлунку – в 35%, раку молочної залози – в 30%, рака стравоходу – в 25% випадків. Звичайно метастазування відбувається по печінковій артерії, воротній вені і по протягу.

Найбільш значущі шляхи метастазування – портална емболія пухлинних клітин в печінку. При цьому процес метастазування складніший, ніж просто механічне надходження пухлинних клітин в печінку з потоком крові. Макроскопічні характеристики метастатичних пухлин печінки в цілому повторюють такі первинних пухлин – джерел метастазування в печінку. Для більшості метастазів в печінку аденокарциноми шлунково – кишкового тракту, молочної залози, легенів характерні солідні щільні білясті вузли неправильної або округлої форми. Метастази раку яєчника в печінку представлені частіше множинними білястими вогнищами з чіткими контурами, кістозної або солідно-кістозної будови і м'якої консистенції.

Метастази світлоклітинного раку нирки, як правило, мають чіткі контури, світло-коричневий колір і практично невідмінні за консистенцією від печінки. Метастази ендокринноклітинних пухлин мають чіткі контури, різний колір (від темно-коричневого до ясно-жовтого), солідну будову, не набагато щільнішу консистенцію в порівнянні з паренхімою не ураженої цирозом печінки.

### **Гістологічна будова метастазів в печінці**

Найчастіше повторює гістологічну будову первинних пухлин. У ряді випадків метастази відрізняються від первинних пухлин ступенем диференціювання пухлинних клітин. Складнощі виникають при визначенні метастатичного характеру утворень в печінці при первинних пухлинах, що мають складний гістогенез. Наприклад, холангіоцелюлярного раку печінки і метастазів в печінку, аденокарциноми товстої кишки. Уточнити органну приналежність метастазів дозволяють на сьогоднішній день імуногістохімічні дослідження з використанням МКА до цитокератинів 7 і 20. Пухлинним клітинам холангіокарцином властива експресія цитокератина 7 і цитокератина 20 в 96% і 70% випадків відповідно, чого не спостерігається при метастазах колоректального раку. Метастатичні пухлини в печінці рідко спостерігаються у хворих цирозом печінки. Це можна пояснити поганими умовами для фіксації і розмноження пухлинних клітин в цирротично зміненому органі.

Представляється обґрунтованим ділення всіх хворих з метастазами в печінці на дві групи незалежно від джерел метастазування (Шалімов О.О., 1993):

- 1) хворі з солітарними і одиничними метастазами в печінці;
- 2) хворі з множинними метастазами в печінці.

Розподіл хворих з метастазами в печінці на дві вищезгадані групи насправді відображає індивідуальні біологічні особливості конкретної пухлини організму хворої людини, що в свою чергу, дозволяє виділяти хворих – кандидатів на хірургічне видалення метастазів в печінці. Такими, перш за все, є хворі з солітарними і одиничними метастазами в печінці. Під одиничними метастазами в печінці слід розуміти два або три метастази. Більше трьох метастазів вважаються за множинні.

На тлі загальних симптомів, таких як наростаюча слабкість, погіршення апетиту, схуднення, неінтенсивні тиснучі болі в епігастральній області, збільшення печінки, епізоди підвищення температури тіла, виділені групи хворих мають відмітні особливості.

У пацієнтів першої групи симптоми захворювання певною мірою нагадують прояви масивної форми ПРП. У невеликого числа пацієнтів пальпується пухлина печінки і відмічаються тупі тиснучі болі в правому підребер'ї, за рахунок значних розмірів пухлини.

У пацієнтів другої групи локальні і загальні симптоми більш виражені. Клінічна картина характеризується наростаючою печінковою недостатністю і ускладненнями у вигляді механічної жовтяниці, некрозу пухлинних вузлів і їх розриву. Набряк нижніх кінцівок і розширення вен передньої стінки живота свідчать про здавлення НПВ.

### **Діагностика вторинних пухлин печінки**

Метастатичний рак печінки в цілому характеризується швидким прогресом і відсутністю специфічної клініко-лабораторної симптоматики, і найчастіше тільки доклінічна діагностика метастазів в печінці дозволяє сподіватися на більш менш задовільні результати лікування. Лабораторний і інструментальний моніторинг хворих, що отримували раніше лікування з приводу злоякісних новоутворень, дозволяє відносно рано виявляти метастази в печінці і проводити відповідне лікування. Як діагностику підтвердження наявних метастазів в печінці використовують визначення в динаміці онкомаркерів.

До основних імунологічних онкомаркерів відносяться: СА 19-9 – у хворих з метастазами раку підшлункової залози, рака внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток, великого дуоденального сосочка і жовчного міхура; альфа-фетопротеїн – при метастазах печінковоклітинного раку, герминогенних пухлинах яєчка і яєчника, гепатобластомі; СА 125 – у більшості

хворих з метастазами серозної карциноми яєчників; раково-ембріональний антиген – з метастазами раку органів травлення і дихання, хворих з метастазами раку молочної залози; SCC (антиген плоскоклітинних пухлин) – у хворих з метастазами плоскоклітинного раку шийки матки, у хворих з метастазами плоскоклітинного раку носоглотки і вуха, у хворих з метастазами плоскоклітинної карциноми легенів; CA 15-3 – у хворих з метастазами раку молочної залози; NSE (нейроспецифічна ендолізаза) – у хворих з МРЛ, у хворих з метастазами пухлин нейроектодермального і нейроендокринного походження, при нейробластомі; ПСА (простатспецифічний антиген) – у хворих з метастазами раку передміхурової залози; ХГ (хоріогонічний гонадотропін) – у хворих з метастазами герміногенних пухлин гонад, при гепатобластомі, у хворих раком легенів, у хворих з метастазами раку органів травного тракту, у хворих з метастазами раку органів сечостатевої системи. До основних біохімічних маркерів метастатичного ураження печінки відносяться: ЩФ; ЛДГ; гамма – ГТ. Якщо концентрація в сироватці білірубину, а також активність гамма – ГТ, ЩФ, ЛДГ, трансаміназ в нормі, то висока вірогідність відсутності метастазів в печінці.

Для своєчасної діагностики використовують інструментальні методи:

- ультразвукову комп'ютерну томографію (УЗКТ);
- рентгенівську комп'ютерну томографію (УЗКТ) і/або магнітнорезонансну томографію (МРТ);
- ангіографію;
- біопсію пухлини з метою її верифікації.

**Ультразвукова комп'ютерна томографія (УЗКТ)** дозволяє диференціювати від навколишніх тканин печінки вогнища розмірами вже 2-3мм. Ехогенність вторинних пухлин печінки дуже поліморфна і залежить від багатьох чинників, зокрема, від розмірів вогнищ. У крупних вогнищах нерідко виявляються гіпоехогенні ділянки, що свідчать про розпад пухлинних вузлів. Прямої кореляції між ехогенністю і гістогенезом метастазів не встановлено, проте, для метастазів в печінку аденокарциноми різних органів травної системи характерніші гиперехогенні вогнища і вогнища неоднорідної акустичної структури. Навпаки, для метастазів меланоми характерніші гіпоехогенні акустичні фокуси в печінці.

**Інтраопераційна УЗКТ** дозволяє виявити додаткові неплануємі метастази в печінці, виявити в паренхімі печінки відповідні гілки воротної вени і печінкових вен для їх транспаренхиматозної обробки, забезпечити інтраопераційне застосування методів локальної аблятивної і циторедуктивної дії на метастази в товщі паренхіми печінки.

**Пункційна біопсія** показана у всіх випадках, коли природа вогнищ в печінці викликає сумніви, при: множинному білобарному ураженні печінки метастазами, що виключає резекцію печінки; одиничних метастазах в печінці у хворих – кандидатів на проведення локальної циторедуктивної або іншої протипухлинної терапії.

**Ангіографія.** Цей метод діагностики навіть при їх малих розмірах – менше 1 см метод надзвичайно інформативний: дозволяє встановити пухлинну природу вогнищ, вказати точну локалізацію і взаємозв'язок пухлини з глісоновими і канальними комірами органу, дати вичерпні уявлення про судинну анатомію печінки. При цьому слід зазначити, що АГ доцільна тільки при плануванні обширної резекції печінки або проведенні внутрішньосудинного регіонарного лікування черезкатетерного з приводу метастазів. Якщо операція і регіонарне внутрішньосудинне лікування не плануються або в результаті обстеження виявлені множинні білобарні метастази в печінці або позапечінкові метастази, АГ недоцільна.

**Рентгенівська комп'ютерна томографія.** При нативній РКТ не виявляються метастази розмірами менше 1 см, а також крупніші вогнища, ізоденсивні навколишньої печінкової тканини. Диференціально – діагностичним симптомом, що відрізняє метастази від доброякісних утворень печінки, є нечіткість контурів метастазів. Внутрішньовенне посилення дозволяє поліпшити візуалізацію метастазів при метастазах в печінку висококровопостачаємих пухлин (при печінковоклітинному раці, раці нирки, меланомі, хоріонепітеліомі).

**Спиральна і спіральна динамічна РКТ** з болюсним контрастуванням найбільш ефективна при метастазах в печінку висококровопостачаємих пухлин за рахунок їх гиперденсивності в артеріальній фазі контрастування.

Замість РКТ може бути виконана **МРТ**. Для метастазів раку колоректальної локалізації характерні низька інтенсивність сигналу, що є відмінністю метастазів раку колоректальної локалізації від доброякісних новоутворень печінки. МРТ – метод неінвазивної візуалізації печінкових вен і нижньої порожнистої вени (НВП).

Діагностичний комплекс УЗД + у разі потреби, РКТ або МРТ + дані імунохімічного аналізу сироватки крові на онкомаркери + ПБ достатній, щоб мати точні уявлення про морфологічну структуру, кількість і локалізацію метастазів в печінці. Отримана інформація дозволяє далі сформувати план лікування з приводу метастатичного ураження печінки.

Онкологічні хворі, у яких метастази в печінці виявляються при інструментальному обстеженні через різний час після лікування з приводу пер-

винної пухлини, тобто хворі метакронними метастазами, мають кращий прогноз в порівнянні з пацієнтами, у яких метастази в печінки виявлені синхронно з виявленням первинної пухлини або під час лікування з приводу первинної пухлини. При планованому хірургічному лікуванні, локальній циторедуктивній і комбінованій терапії проводиться дослідження функціонального стану паренхіми печінки і інших органів. Останнє зменшує вірогідність гострої печінкової недостатності після резекції печінки з приводу метастазів. Найчастіше джерелом метастазів є пухлини ЖКТ, легені, молочні залози, меланома, декілька рідше пухлина щитовидної залози і плоскоклітинний рак шкіри

### **Клінічна картина і лікування**

У більшості хворих метастатичне ураження печінки протікає безсимптомно, і його виявляють тільки під час обстеження. Іноді ураження печінки проявляється неспецифічними симптомами – слабкістю, схудненням, лихоманкою, пітливістю, зниженням апетиту. Біль в животі, гепатомегалія і асцит спостерігаються рідко. При обширному метастатичному ураженні печінки симптоматика зазвичай багатша. Можливі гепатомегалія, локальні ущільнення печінки, хворобливість, іноді – шум тертя над хворобливою ділянкою.

Як правило, змінені біохімічні показники функції печінки, проте рівні маркерів злоякісних пухлин невеликі і не мають діагностичного значення. Ці зміни виникають унаслідок лихоманки і виснаження, а також інфільтрацією пухлиною навколишніх тканин. Найчастіший і нерідко єдиний симптом – підвищення активності ЩФ. При обширній метастатичній поразці печінки з'являються гіпоальбумінемія, анемія, іноді злегка підвищується активність амінотрансфераз. Якщо первинна пухлина знаходиться в ЖКТ, молочній залозі або легенях, як правило, значно підвищений рівень раково-ембріонального антигена.

Всі методи лікування метастатичних пухлин печінки мало ефективні, і лікування зазвичай носить паліативний характер. Лише зрідка крупні одиночні метастази вдається видалити хірургічним шляхом. Системна хіміотерапія може тимчасово уповільнити зростання пухлини і полегшити стан хворих, проте на прогноз вона істотно не впливає. Хіміоемболізація, регіонарна хіміотерапія і черезшкірна деструкція метастазів етанолом – теж всього лише паліативні методи. Великі надії покладають на нові протипухлинні засоби, поліхіміотерапію і імунотерапію.

Лікування хворих з приводу метастазів в печінку має особливості, відмінні від лікування з приводу первинних злоякісних пухлин печінки і внутрішньопечінкових жовчних проток:

1. Резекція печінки і комбіноване лікування з включенням резекції печінки з приводу метастазів, зважаючи на свій характер, є лікування з приводу віддалених метастазів, які рідко бувають солітарними і одиничними, і показані не більше ніж 10% хворих з метастазами колоректального раку і не більше ніж 5-7% хворих з метастазами неколоректального раку в печінку.

2. Гепатектомія з трансплантацією трупної донорської печінки або частини печінки від живого спорідненого донора з приводу метастатичного раку печінки в даний час не показана через загрозу того, що генералізує захворювання на тлі неминучої імуносупресорної терапії.

3. Переносимість однотипних резекцій печінки з приводу її метастатичної поразки кращі, ніж з приводу ПРП, що пов'язане з нижчою частотою печінкової недостатності після операції.

4. Зважаючи на багатократне превалювання (у десятки разів) хворих з метастатичним раком печінки над хворими ПРП, резекцій печінки з приводу метастазів повинно виконуватися значно більше, чим з приводу первинного раку.

Зважаючи на біологічно обумовлені особливості раку товстої кишки і його метастазування, хворі з метастазами колоректального раку в печінку виділені в окрему групу.

#### **Лікування з приводу метастазів колоректального раку в печінку**

1. Хірургічне лікування в об'ємі резекції печінки з приводу її поразки метастазами колоректального раку.

2. Аутотрансплантація печінки. Практично одиничні спостереження в даний час не дозволяють дати оцінку і визначити місце цього виду хірургічного лікування при метастатичному ураженні печінки.

3. Локальне аблятивне і циторедуктивне лікування метастазів колоректального раку в печінку.

4. Радіочастотна термодеструкція, кріодеструкція, ін'єкційне введення в пухлину етанолу та інші види локального аблятивного і циторедуктивного лікування метастазів колоректального раку в печінку застосовуються в наступних випадках:

1) хворі з солітарними і одиничними метастазами (кожна не більше 5 см), у яких резекція печінки представляє невиправдано високий ризик для життя;

2) хворі, у яких після резекції печінки в частині, що залишилася, є одиничні метастази розмірами не більше 5 см кожен.

При первинно нерезектабельних метастазах колоректального раку

печінки можлива комбінована системна або регіонарна хіміотерапія, яка включає *оксаліплатин*, *фторурацил з кальцію фолінатом* (неадекватна хіміотерапія).

**Внутрішньосудинне черескатетерне лікування метастазів колоректального раку в печінку.** Проводиться хворим з ізольованим, білобарним ураженням печінки множинними метастазами. Методики, механізми терапевтичної дії, ускладнення описані вище у відповідному розділі, присвяченому лікуванню ПРП.

### **Емболізація печінкової артерії (ЕПА)**

Через низьку васкуляризацію метастазів колоректального раку і, як слід, неповного некрозу пухлини, ефективність методики недостатня. Дані про тривалість життя після ЕПА протирічливі, багато хто повідомляє про медіану 12-15 міс., що достовірно не відрізняється від результатів системніше за хіміотерапію.

### **Хіміоінфузія в печінкову артерію (ХПА)**

Найбільш ефективні є використання поліхіміотерапії:

цисплатин + фторурацил

флоксиридик + кальцію фолінат

фторурацил + фолінієва кислота

фторурацил + доксорубіцин + цисплатин

Ефективним є використання фторурацила в режимі монохіміотерапії в дозі від 100 мг/м<sup>2</sup> до 1300мг/м<sup>2</sup>.

### **Хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА)**

Традиційно використовуються доксорубіцин, мітоміцин, препарати платини, фторурацил. В разі неефективності системної поліхіміотерапії і ХПА використовується хіміоемболізуюча суміш: *доксорубіцин* – 80-90 мг/м<sup>2</sup> (або епірубіцин) + *йогексол* (5 мл контрастної речовини на 10 мг цитостатика з додаванням 10 мл йодвмісного МРП). Емболізація проводиться за 8-10 прийомів по 4-5 мл суміші за 2-3 хв. Не дивлячись на об'єктивний ефект у 20-30% хворих, виживаність невисока. Медіана тривалості життя – 8-34 міс.

### **Масляна хіміоемболізація печінкової артерії (МХЕПА)**

Доксорубіцин – 40-100 мг + суміш дистильованої води і 60% розчину рентгеноконтрастної речовини + 5-20 мл МРП або діоксадет – 10-30 мг в 1 мл 96% етанолу + 5-20 мл МРП. Можливе поєднання діоксадета і доксорубіцина.



### Поєднання МХЕПА і МХЕВВ

Об'єктивна відповідь – у 31% хворих. При проведенні 3-х курсів вдається досягти 3-річної виживаності у 50% хворих, що практично недосяжно при інших методиках внутрішньосудинного черескатетерного лікування.

*Черескатетерна хімотерапія в воротну вену з приводу метастазів колоректального раку допустима в комбінації з внутрішньоартеріальною хіміоінфузією або хіміоемболізацією, при оклюзії артеріального русла печінки.*

### Внутрішньоартеріальна радіоемболізація радіоактивним $^{90}\text{Y}$

Y – джерело бета-випромінювання з періодом напіврозпаду 64 год. і енергією дезінтеграції 0,937 МЕВ, бета-частки проникають в навколишні тканини не більше ніж на 10 мм. Досягається значне перевищення дози радіації в пухлині в порівнянні з неураженою паренхімою печінки – 34-147 проти 9-75 Гр. Радіоемболізація переноситься відносно легко. У більшості пацієнтів досягається стійка стабілізація – від 2 до 12 міс. В цілому ефективність лікування невисока.

### Системне лікарське лікування хворих метастазами колоректального раку в печінку

Колоректальний рак відносно резистентний до цитостатичної терапії. Системна хімотерапія з приводу колоректальних метастазів в печінці ґрунтується на використанні фторурацила, зокрема з кальцію фолінатом, УФТ (тегафур + урацил), капецитабіна, ралтитрекседа, иринотекана, оксаліплатина.

Об'єктивний ефект при різній вираженості токсичності спостерігається у 14-50% хворих. Медіана тривалості життя – 14-20 міс. Лікування похідними фторпиримідинів (*фторурацил* і ін.) обмежене активністю в пухлинних клітках тиміділатсинтетази і дегідропиримидиндегідрогенази. При високій активності вказаних ферментів лікування фторурацилом недоцільно. Перевагу слід віддати *иринотекану* і *оксаліплатину*.

Розробка біотерапії і молекулярно націленої лікарської терапії дисемінованих форм колоректального раку, в тому числі – з ураженням печінки, знаходиться на стадії клінічного експерименту. Можна розраховувати на ефект наступних препаратів:

- 1) *трастузумаб* – МКА до екстрацелюлярного домена рецептора Her-2;
- 2) ZD 1839 (Іреса) – інгібітор трансфосфорилювання EGFR (рецептори епідермального чинника росту), потенціює ефект похідних платини;
- 3) *целекоксиб* і *рофекоксиб* – інгібітори COX (циклооксигеназа 2 – фермент, що впливає на неоангіогенез);

4) SU 5416 (семаксиніб) і SU 6668 – інгібітори VEGF (судинний ендотеліальний чинник зростання);

Комбіноване лікування хворих з метастазами колоректального раку в печінку визначає якнайкращі віддалені результати. Аджьювантну хіміотерапію доцільно здійснювати після видалення метастазів в печінці. Комбіноване лікування з доопераційною хіміотерапією менш ефективно.

Найбільш ефективне комбіноване лікування за наступною схемою:

На I етапі виконується резекція печінки того або іншого об'єму. Через 2-3 тиж. після операції проводиться курс ХІПА: *фторурацил* – 600 мг/м<sup>2</sup> на добу безперервно протягом 96 год. + *кальцію фолінат* – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струмно з 1 по 4 добу. II і III курси системно: *фторурацил* – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в краплинно з 1 по 3 дні + *кальцію фолінат* – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в з 1 по 3 дні. Інтервал між курсами – 3 тиж. При цьому 5-річна виживаність – 48%.

#### **Комбіноване хірургічне і черескатетерне внутрішньосудинне лікування.**

*Передопераційна ХЕПА* з приводу метастазів колоректальної раку сумнівна з приводу того, що по-перше, метастази колоректального раку аваскулярні, що не приводить до бажаного циторедуктивного ефекту і зменшення інтраопераційної крововтрати;

- по-друге, можливі ускладнення (постемболізаційний синдром) та інші;
- по-третє, не відзначено поліпшення показників віддаленої виживаності хворих з передопераційною ХЕПА.

*Передопераційна емболізація* воротної вени з приводу метастазів колоректального раку в печінку проводиться за 4 – 6 тиж. до операції і показана за наявності резектабельної пухлини, видалення якої можливо тільки разом із значним об'ємом неураженою пухлиною паренхіми печінки, коли об'єм органу, що залишається, менше 30%. Здійснюється оклюзія гілки воротної вени ураженої частки печінки (частіше правої). Передопераційна емболізація воротної вени може поєднуватися з МХЕПА. Досягається девіталізація пухлини з подальшим зменшенням вірогідності її дисемінації під час резекції печінки і гіпертрофується частина органу, що залишається. Відмічається підвищення резектабельності пухлини на 19%, деяке поліпшення показників віддаленої виживаності. Допустимі:

- комбінація циторедуктивної резекції печінки і післяопераційної ХІПА;
- резекція печінки з одночасним або подальшим аблативним і циторе-

дуктивним лікуванням з приводу одиничних метастазів в частині печінки, що залишилася;

– комбінація методик локальної аблативної і циторедуктивної терапії (радіочастотна термодеструкція, кріодеструкція, локальна мікрохвильова і лазерна коагуляція, введення етанолу) з ХІПА і ХЕПА при білобарному ураженні печінки множинними метастазами колоректального раку.

– комбінація ХЕПА або МХЕПА, включаючи суперселективне внутрішньоартеріальне введення феромагнетиків з подальшою регіонарною СВЧ-гіпертермією.

Характеризуючи успіхи того або іншого методу лікування хворих колоректальними метастазами в печінку, необхідно пам'ятати, що біологічні особливості самого колоректального раку такі, що за наявності солітарних, резектабельних метастазів в печінці і видаленій первинній пухлині можлива 5-річна виживаність 4-8% пацієнтів без протипухлинного лікування.

### **Лікування неколоректальних метастазів в печінку**

#### **Хірургічне лікування**

Резекція печінки з приводу неколоректальних метастазів. Клінічна класифікація неколоректальних метастазів в печінці ґрунтується на віддалених результатах хірургічного лікування. Виділені три групи хворих:

I група – хворі, яким показано виконання резекції печінки з приводу солітарних і одиничних метастазів в печінку первинних пухлин наступних локалізацій: нирка, наднирники, шлунок, нейроендокринні пухлини будь-якої локалізації.

II група – хворі, яким показана резекція печінки у складі комбінованого лікування з приводу солітарних і одиничних метастазів в печінку первинних пухлин наступних локалізацій: яєчник, яєчко, молочна залоза.

III група – хворі з метастазами в печінку раку підшлункової залози, великого дуоденального сосочка, легенів, меланоми шкіри, яким резекції печінки не показані.

Неодмінною умовою резекції печінки з приводу метастазів є повне видалення первинної пухлини. За наявності позапечінкових метастазів неколоректального раку, окрім резектабельних метастазів в печінці, резекція печінки також допустима за умови видалення позапечінкових метастазів. Аутотрансплантація печінки виконана поки незначній кількості хворих.

Кріодеструкція, мікрохвильова гіпертермічна коагуляція, внутрішньоопухлинне введення етанолу, оцетової кислоти, ультразвукова фокусна,

лазерна, радіочастотна термодеструкція метастазів в печінці, як самостійно, так і в комбінації з паліативною резекцією печінки, регіонарною або системною хіміотерапією носять виключно циторедуктивний характер і направлені на збільшення тривалості життя хворих. Характеризуються задовільною переносимістю.

*Внутрішньосудинне черескатетерне (рентгеноендоваскулярне) лікування.* При метастатичних пухлинах віддалений ефект залежить від об'єму пухлин в печінці і ступені кровопостачання метастазів. Враховуючи аваскулярний характер більшості метастазів екзокринного раку травного тракту, лікувальний ефект сумнівний.

ЕПА з приводу метастазів в печінку гормональноактивної пухлини ефективна у 50% хворих з видаленою первинною пухлиною і виражається у тривалій ремісії.

ХЕПА при метастазах в печінку гормонпродукуючих пухлин: медіана тривалості життя 15-33 міс., є випадки 5-річної виживаності. За найбільш перспективну вважається методика МХЕПА. Кращий протипухлинний ефект пов'язаний з тривалішою затримкою цитостатика в пухлині.

Використовуються: *доксорубіцин*, препарати платини, *мітоміцин*. надрідкий МРП. Доцільне проведення декількох курсів (кожні 2-4 тиж). Ускладнення розвиваються у 23-45% хворих. Летальність – 1-4%. При здійсненні МХЕПА з приводу висококровопостачаємих метастазів нейроендокринних пухлин в печінку симптоматичний ефект розвивається у 70-81% хворих у вигляді зникнення гормональних проявів, об'єктивний ефект розвивається у 30-60% хворих, 5-річна виживаність досягає 40%. При метастазах гормонально неактивних пухлин результати значно гірші.

ХІПА при неколоректальних метастазах раку ЖКТ з використанням *фторурацила*, *доксорубіцина*, *митоміцину* обумовлює об'єктивну відповідь у 25-73% хворих, середню тривалість життя – 11-16 міс. При метастазах раку шлунку в печінку ХІПА виявляється достовірно ефективнішим в порівнянні з ХЕПА. Виживаність протягом 1 року при ХІПА – 75%, при ХЕПА – 44%. Це дозволяє за відповідних умов (див. нижче) починати регіонарне лікування з приводу метастазів раку шлунку з ХІПА.

При метастазах РМЖ використовується *фторурацил* і *епірубіцин*. Об'єктивна відповідь досягається у 50-81% хворих, середня тривалість життя ~ 5-16 міс.

При метастазах меланоми ока в печінку використовуються, *цисплатин, фотемустин* Об'єктивний ефект отриманий у 38-40% хворих – медіана тривалості життя – 14 міс.

При метастазах раку ПЖ в печінку ХІПА неефективна, як і інші види регіонарної лікарської терапії. Медіана тривалості життя – 2-5 міс.

Умовами проведення черескатетерного внутрішньосудинного лікування з приводу метастазів в печінку є:

- видалена первинна пухлина
- ізольоване ураження печінки
- задовільна функція печінки.

Вказані умови різко скорочують кількість кандидатів на регіонарне лікування.

### **Системне лікарське лікування хворих з метастазами неколоректальної раку в печінку**

При метастазах в печінку *плоскоклітинного раку легенві* застосовуються наступні препарати: *цисплатин, доксорбіцин, метотрексат, етопозид, іфосфамід, циклофосфамід, ломустін, вінбластін, виндезін, винорелбін, фторурацил, прокарбазин, гемцитабін, доцетаксел, паклітаксел.*

При метастазах в печінку *аденокарциноми легені* застосовують *цисплатин, іфосфамід, мітоміцин, циклофосфамід, доксорубіцин, ломустін, винорелбін, фторурацил, гемцитабін, паклітаксел, доцетаксол, иринотекан.*

При метастазах в печінку *раку шлунку* використовують *фторурацил, мітоміцин, ципластин, етопозид, ломустін, Метотрексат, тегафур, доксорубіцин, кармустін, епірубіцин, стрептозоцин, иринотекан.*

При метастазах в печінку *прострумового раку ПЖ* застосовують *фторурацил, мітоміцин, стрептозоцин, доксорубіцин, іфосфамід, гемцитабін.*

При метастазах в печінку *РМЖ* застосовують *циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, доксорубіцин, епірубіцин, мітоксантрон, тіотеп, цисплатин, мітоміцин, винорелбін, винкрисін, мелфалан.* Для ендокринної терапії використовується *тамоксифен, аміноглютетимід*, а також естрогени, андрогени, прогестини, препарати глюкокортикоїдів, препарати класу LH – RH. Перевага віддається комбінаціям препаратів.

### **Комбіноване лікування хворих з метастазами неколоректального раку в печінку (вживані варіанти комбінованого лікування)**

1) оптимальною є комбінація резекції печінки з попередньою системною хіміотерапією і можливою хіміотерапією після операції з приводу ізо-

льованого ураження печінки метастазами хіміочутливих пухлин (РМЖ, РЯ, рак яєчка).

2) резекція печінки + різні види локального аблативного і циторедуктивного лікування (радіочастотна термодеструкція, кріодеструкція, введення в пухлину етанолу і ін.).

3) резекція печінки + внутрішньосудинне черескатетерне лікування: ХЕПА (в т.ч. МХЕПА) печінкової артерії + резекція печінки; ХІПА + резекція печінки.

4) перспективне поєднання локальної аблативної і циторедуктивної дії з системною або регіонарною хіміотерапією при множинних метастазах неколоректального раку в печінку.

## РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Професор Попович О.Ю.

### Вступ

Рак підшлункової залози (РПЗ) є десятим у списку найбільш розповсюджених пухлинних захворювань (після раку легенів, товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози і т.і.) і обумовлює 5% усіх смертей, викликаних раком. За останніми даними, на РПЗ у світі щорічно захворюють 170000-190000 чоловік. Серед причин смертей онкологічних хворих РПЗ знаходиться на 5-му місці у світі, на 4-му – у США і на 8-му – в Європі, де він забирає життя 4,1% чоловіків і 4,8% жінок з числа страждаючих на злоякісні пухлини.

Статистичні дані свідчать про неухильне зростання захворюваності і смертності від цього захворювання.

Рак підшлункової залози – одна з невирішених проблем сучасної медицини, особливо це стосується населення розвинених країн.

З одного боку, ця солідна пухлина відрізняється низькою чутливістю до хіміопроменевої терапії, з іншого боку, топо-графо-анатомічні особливості підшлункової залози, схильність до мультицентричного росту і віддаленого метастазування визначають поширеність пухлинного процесу вже в ранніх стадіях, при відносно невеликих розмірах пухлини.

Крім того, тривалий прихований перебіг захворювання, неспецифічні клінічні прояви, схожі з клінікою хронічного панкреатиту, обмежені можливості морфологічної верифікації є причинами пізньої діагностики в більшості випадків. За даними D.G.Haller, у 40% хворих на РПЗ до моменту встановлення діагнозу вже існує місцеворозповсюджений процес, і лише менш ніж у 20% випадків він обмежений капсулою підшлункової залози. Ранні форми РПЗ ( $T_{1a}$  – менше 2 см і  $T_{1b}$  – 2-4 см у діаметрі) діагностуються усього в 3,8% випадків.

### Епідеміологія

Протокова аденокарцинома ПЗ входить до десятки найчастіших причин смерті від онкологічних захворювань у країнах Західної Європи й Америки: 40 тис. померлих за рік у Європі і 30 тис. – у США. Зростання захворюваності на рак ПЗ відзначається у всіх країнах, де має місце так званий «західний тип» життя і висока середня тривалість життя населення. Чоловіки захворюють на рак підшлункової залози, в середньому в 1,52 рази частіше, ніж жінки. Не можна не відзначити, що за останні 50 років в індустріально розвинених країнах (США, Великобританія) рівень захворюваності виріс більш,

ніж у 3 рази і досягнув 8,0-9,0 на 100000 населення. У 2002 р. РПЗ став причиною смерті 29700 пацієнтів у США.

РПЗ є пухлиною біліопанкреатодуоденальної зони, яка зустрічається найчастіше – 63-86%. При цьому 62-72% новоутворень припадає на головку ПЗ, тіло і хвіст уражаються в 20-24% випадків, дифузне ураження зустрічається в 46% хворих..

В Україні показник захворюваності на РПЗ дорівнює 8,2 на 100000 населення. У структурі онкологічних захворювань рак ПЗ займає 9е місце, а серед пухлин шлунковокишкового тракту знаходиться на 3му місці (після раку шлунка і товстої кишки).

Через часту неможливість діагностики РПЗ у початковій стадії, а також недостатню ефективність сучасної терапії, рівень захворюваності РПЗ фактично дорівнює рівню смертності. Несприятливим моментом є виражена схильність РПЗ до ранньої судинної і лімфогенної дисемінації. У багатьох випадках субклінічне метастазування в печінку має місце уже на момент установлення діагнозу, незважаючи на те, що навіть за допомогою сучасних методів візуалізуючих досліджень, патологія не виявляється.

Таким чином, оскільки перспективних методів скринінгу з метою виявлення ранніх форм РПЗ немає і не передбачається, актуальною залишається проблема лікування розповсюджених і метастатичних форм цього захворювання.

Ризик виникнення РПЗ є низьким у пацієнтів, яким менше 40 років, але значно збільшується після 50 років, і більшість пацієнтів належить до вікової групи 60-80 років. У минулому РПЗ частіше зустрічався в чоловіків, але зараз частота захворювання жінок значно зросла, можливо, як наслідок поширення паління серед жінок. Частота виникнення захворювання найвища в індустріально розвинених країнах, в Європі найбільший рівень захворюваності відзначається в скандинавських країнах. У США частіше захворюють афроамериканці, гавайці і вихідці з Кореї.

### **Етіологічні фактори**

Давно помічений певний зв'язок між діабетом і виникненням РПЗ, але точний механізм подібних змін не визначений, і не у всіх дослідженнях підтверджується кореляція між цими захворюваннями. Діабет може бути як проявом РПЗ, так і фактором, котрий є передумовою. В одному з досліджень було показано, що хворі на діабет складають групу підвищеного ризику щодо РПЗ і підвищений ризик захворювання зберігається понад 10 років. Згодом виявилось, що ризик РПЗ у хворих на діабет зменшується при збільшенні тривалості діабетичного анамнезу, і що це сто-сується, головним чином, групи хворих з інсуліннезалежною формою



захворювання або пацієнтів, яким понад 40 років. У той же час, мета-аналіз досліджень, проведених з 1975 по 1994 рр., показав, що РПЗ виникав частіше у пацієнтів з тривалим анамнезом діабету (діабет діагностувався мінімум за 5 років до розвитку РПЗ).

У ряді досліджень показано, що порушення метаболізму глюкози може бути пов'язане зі збільшенням ризику виникнення РПЗ. Висока концентрація інсуліну в мікрооточенні клітин проток ПЗ може сприяти злоякісній трансформації.

Хоча припущення про наявність зв'язку між панкреатитом і збільшеним ризиком РПЗ існує давно, ступінь цього ризику залишається невизначеним. В одному з досліджень, яке включає більше 2000 хворих, було показано підвищення ризику захворювання РПЗ у пацієнтів з хронічним панкреатитом, при цьому відзначене зростання його частоти при збільшенні періоду спостереження.

Навпроти, у дослідженнях шведських авторів, що вклю чають 29530 хворих, які одержали лікування з приводу панкреатиту, було показано, що через рік коефіцієнт час тоти розвитку РПЗ був у середньому на 2,8 вищим у хворих з панкреатитом, але через 10 років і більше ризик захворювання зменшувався до звичайних величин. Автори дійшли висновку, що їх дані не підтверджують зв'язок між панкреатитом і РПЗ. У той же час, виникло припущення, що паління і вживання алкоголю значно збільшують ризик виникнення раку на фоні панкреатиту.

Цілком можливо, що ступінь ризику визначається типом панкреатиту, наприклад, ризик розвитку аденокарциноми вищий при спадкоємному панкреатиті. При цьому типі панкреатиту має місце аутосомальнодомінантний механізм спадкування і симптоми звичайно виникають до 40 років, хоча можуть з'явитися й у віці до 5 років, ризик розвитку РПЗ у віці 60-70 років серед хворих цієї групи складає близько 40%. Середній вік виникнення РПЗ у даній групі хворих – 57 років. Висновки даного дослідження одержали підтвердження при проведенні інших досліджень на молекулярному рівні.

### **Спадкоємні фактори підвищеного ризику РПЗ**

Деякі спадкоємні пухлинні синдроми також пов'язані зі збільшеним ризиком виникнення РПЗ, так, наприклад, один з них – *синдром спадкоємного раку молочної залози і яєчників*, який пов'язаний з мутаціями в генах BRCA-1 і BRCA-2. Мутації в гені BRCA-2 виявлені в 10% хворих на родинний РПЗ і в 7% хворих із загальної популяції. Такі мутації BRCA-2 являють собою спадкоємну схильність до РПЗ, яка зустрічається найчастіше, і пов'язані з десятикратним збільшенням ризику захворювання у порівнянні з загальною популяцією.

Інший спадкоємний пухлинний синдром, пов'язаний з РПЗ – **синдром Пейтця-Єгерса**, який успадковується за аутосомально-домінантним типом й обумовлений мутаціями в LKB1/STK11 гені пухлинної супресії на хромосомі 19P13. Синдром характеризується наявністю множинних поліпів (гамартом) ШКТ, пігментацією слизових і шкірних покривів і пов'язаний зі збільшеним ризиком виникнення пухлин товстої кишки. Ризик розвитку РПЗ у пацієнтів з цим синдромом досить високий, але точно не визначений.

#### **Синдром родинної атипичної множинної меланоми (FAMM)**

є рідкісним аутосомально-домінантним захворюванням, викликаним мутацією в p16 гені пухлинної супресії на хромосомі 9p21, і пов'язаний з розвитком численних невусів, деякі з них являють собою меланому. FAMMPC – це нова назва синдрому FAMM, пов'язаного з розвитком РПЗ. У пацієнтів з цим синдромом спостерігався розвиток як раннього, так і пізнього РПЗ.

**Спадкоємний неполіпозний рак товстої кишки** є аутосомально-домінантним захворюванням, обумовленим генними мутаціями, що призводять до збільшеного ризику коло-ректального раку й інших видів пухлин, включаючи рак ендометрію, яєчників і РПЗ, однак ступінь ризику залишається невивченим.

Існують спостереження родинного РПЗ, при яких не відзначалися спадкоємні пухлинні синдроми або панкреатити, припускається, що локус сприйнятливості для ауто-сомально-домінантного РПЗ знаходиться на хромосомі 4Q32-34.

Проведені нещодавно дослідження, також припускають наявність зв'язку між бактерією *Helicobacter pylori* і РПЗ. НРінфекція може призвести до розвитку субклінічного панкреатиту (який, як вважається, є чинником ризику для РПЗ), і може збільшувати рівень секреції гастрину, що володіє трофічним ефектом у відношенні ПЗ.

#### **Фактори зовнішнього середовища, що підвищують ризик РПЗ**

Найбільш значимим фактором ризику розвитку раку підшлункової залози є паління. У тварин РПЗ можна індукувати за допомогою тривалого застосування Ннітрозамінів. Ці канцерогени вільно метаболізуються в ДНК, що веде до порушення кодування у структурі ДНК і активації онко генів. Численні дослідження в США і Європі виявили збільшений у 23 рази ризик РПЗ у курців; на даний час встановлено, що 25% випадків РПЗ виникає через паління. Дослідження показали, що ризик РПЗ збільшується в міру збільшення кількості сигарет, які викаркуються за день, і тривалості паління, і що припинення паління на строк більше 10 років зменшує ризик РПЗ на 30%, у порівнянні з курцями. На даний час у стадії розробки знаходяться молекулярні

технології для вивчення раку, які допоможуть більш точно визначити зв'язок між палінням і РПЗ.

Харчові фактори також відіграють велику роль у виникненні РПЗ. Так, відомо, що велике споживання жиру і м'яса збільшує ризик, у той час, як уживання рослинної їжі зменшує ризик виникнення раку. Недавні дослідження підтвердили, що метод готування їжі, також як і переїдання, є важливими факторами. Установлено, що добре засмажене м'ясо барбекю містить потенційні канцерогени, такі як гетероциклічні аміни і поліциклічні ароматичні гідрокарбони, котрі не виявляються у м'ясі, приготованому іншим способом, і є статистично значимим фактором ризику РПЗ.

Їжа з високою кількістю солі, висушених, пересмажених продуктів, очищених цукрів або продуктів соєвого походження також може збільшити ризик РПЗ.

Зменшення частоти виникнення РПЗ відзначалося при високому споживанні фруктів, особливо цитрусових, їжі, що містить клітковину і вітамін С. Виявлено, що натуральний продукт лимонін, котрий міститься в цитрусових, є сильним інгібітором KRAS-онкопротеїнів. Дані про роль вживання кави й алкоголю в розвитку РПЗ є суперечливими і більшість досліджень, проведених за останні 15 років, не виявили достовірного збільшення ризику.

Вплив деяких хімічних сполук, особливо в промисловості і сільському господарстві, може призвести до збільшення ризику РПЗ, серед них: 2-нафтиламін, бензидін і похідні бензидіну, хлоргідрин, ароматичні гідрокарбони й акриламід. В одному з досліджень, в якому взяли участь 5000 робітників хімічного виробництва, показано, що тривалий контакт із ДДТ і його сумішами, особливо у великих концентраціях, викликає РПЗ.

Крім того, деякі спеціальності (наприклад, працівники рудникового, цементного виробництва, садівники, працівники текстильної промисловості) пов'язані зі збільшеним ризиком РПЗ, хоча фактори ризику залишаються невідомими.

На закінчення можна констатувати, що паління викликає близько 25% випадків РПЗ, а ожиріння, гіподинамія і неправильне харчування – ще близько 15% випадків. Таким чином, близько 40% випадків РПЗ може бути попереджено.

Точний відсоток спадкоємних форм РПЗ і спадкоємних синдромів є значно меншим. Однак, ці пацієнти також є об'єктом інтенсивних досліджень в галузі патофізіології, канцерогенезу, а також шляхів запобігання раку. Єдина тактика спостереження і лікування таких пацієнтів усе ще не вироблена – різні варіанти містять у собі як тривале консервативне лікування, так і агресивний хірургічний підхід. Оптимальний терапевтичний і хірургічний підходи на даний час розроблюються.

При захворюванні на рак підшлункової залози відзначається виражена цитогенетична гетерогенність пухлини, виявлені понад 500 різних хромосомних аномалій. У 60-70% хворих відзначається прогностично несприятлива анеуплоїдія, у 30% – диплоїдний набір хромосом. В 71-100% випадків відзначаються мутації онкогена Kras, кодуючого G протеїн, що контролює аденілатциклазу. Однак, мутації цього онкогена виявляються і при доброякісній гіперплазії протокового епітелію. При захворюванні на рак ПЗ виділений також білок GDNF, який індукує підвищену міграцію пухлинних клітин. Крім того, збільшення рухомості й посилення інвазивності пухлинних клітин пов'язано із збільшенням експресії абераційного E-кадгерину.

### Міжнародна класифікація TMN

#### **T – первинна пухлина**

T<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

T<sub>0</sub> – первинна пухлина не визначається.

T<sub>is</sub> – Carcinoma in situ.

T<sub>1</sub> – пухлина обмежена підшлунковою залозою до 2 см у найбільшому вимірі.

T<sub>2</sub> – пухлина обмежена підшлунковою залозою понад 2 см у найбільшому вимірі.

T<sub>3</sub> – пухлина безпосередньо поширюється на будьяку з таких структур: дванадцятипалу кишку, жовчну протоку, тканини навколо підшлункової залози.

T<sub>4</sub> – пухлина поширюється на будьяку з таких структур: шлунок, селезінку, ободову кишку, прилеглі великі судини.

*Примітки:* тканини навколо підшлункової залози включають ретроперитонеальну жирову тканину (ретроперитонеальні м'які тканини або ретроперитонеальний простір), включаючи мезентерій (мезентеріальний жир), мезоколон, великий і малий сальники й очеревину. Пряме поширення на жовчні протоки і дванадцятипалу кишку включає враження фатерового соска.

Прилеглими великими судинами є портальна вена, черевний стовбур, а також верхні мезентеріальні і загальна печінкова артерії і вени (але не селезінкові судини).

#### **N – регіонарні лімфатичні вузли**

N<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів

N<sub>0</sub> – немає ознак враження регіонарних лімфатичних вузлів.

N<sub>1</sub> – є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах.

N<sub>1a</sub> – метастаз у єдиному регіонарному лімфатичному вузлі.

N<sub>1b</sub> – метастази в численних регіонарних лімфатичних вузлах.

**М – віддалені метастази**

$M_x$  – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів.

$M_0$  – віддалені метастази не визначаються.

$M_1$  – є віддалені метастази.

**pTNM – патогістологічна класифікація**

Категорії pT, pN та pM відповідають категоріям T, N та M.

$pN_0$  – матеріал для гістологічного дослідження після регіонарної лімфаденектомії повинен включати не менше 10 лімфатичних вузлів.

**G – гістопатологічна градація.**

$G_x$  – ступінь диференціації не може бути визначений

$G_1$  – високий ступінь диференціації.

$G_2$  – середній ступінь диференціації.

$G_3$  – низький ступінь диференціації.

$G_4$  – недиференційована пухлина.

**Групування за стадіями**

Стадія 0	$T_{is}$	$N_0$	$M_0$
Стадія I	$T_1$	$N_0$	$M_0$
	$T_2$	$N_0$	$M_0$
Стадія II	$T_3$	$N_0$	$M_0$
Стадія III	$T_{1-3}$	$N_1$	$M_0$
Стадія IVA	$T_4$	будь-яке N	$M_0$
Стадія IVB	будь-яке T	будь-яке N	$M_1$

**Морфологічна класифікація**

При РПЗ головка підшлункової залози буває уражена пухлиною в 75%, тіло – у 18%, хвіст – у 7% хворих. Сучасна патологоанатомічна класифікація пухлин підшлункової залози (Solcia E. et fl. 1997) передбачає такі форми екзокринного раку підшлункової залози: протокова аденокарцинома (включає 5 мікроскопічних форм); гігантоклітинна пухлина; серозна цистаденокарцинома; муциозна цистаденокарцинома; внутрішньопотокова папілярномуциозна карцинома; ацинарноклітинний рак; панкреатобластома; солідний псевдопапілярний рак, змішані карциноми. Серед ендокринних злоякісних пухлин виділяють високо і по мірnodиференційовані (інсулінома, гастринома, віпома, глюкагонома, соматостатиннома і т.і.) і низькодиференційовані (дрібноклітинний активний та нефункціонуючий рак).

Різні мікроскопічні форми екзокринного раку мають не однакові біологічно обумовлені особливості патологічної анатомії, клінічного перебігу і, як наслідок, різний прогноз. Дана класифікація враховує ці розходження – у цьому її перевага перед попередніми.

У структурі екзокринного раку підшлункової залози частка різних форм протокової аденокарциноми складає близько 97%, для цієї форми РПЗ характерна крайня біологічно детермінована агресивність перебігу.

### **Метастазування раку підшлункової залози**

Багате кровопостачання органів даної зони, близькість магістральних судин, густа мережа анастомозів між лімфатичними судинами і вузлами, поряд з біологічними особливостями пухлини, сприяють ранньому лімфогенному і гематогенному метастазуванню. Лімфогенні метастази спочатку з'являються в регіонарних лімфовузлах, розташованих навколо головки ПЗ і по її верхньому краю. Згодом з'являються метастази у воротах печінки, у самій печінці і жовчному міхурі. Часті імплантаційні метастази по очеревині з розвитком асцити.

Гематогенні метастази найчастіше уражають печінку, легені, кістки, можливі метастази Вірхова, Шнітцлера, Крукенберга.

### **Клініка раку підшлункової залози**

Рак підшлункової залози належить до групи пухлинних захворювань, що протікають у ранніх стадіях безсимптомно. Надалі клінічна картина захворювання визначається локалізацією і поширеністю пухлинного процесу.

Найбільш характерні для РПЗ такі симптоми:

- болі у верхній половині живота, іррадіючі в поперек;
- погіршення апетиту і прогресуюче схуднення;
- диспептичні прояви (нудота, відрижка, блювота);
- механічна жовтяниця;
- збільшення печінки з розвитком симптому Курвуазьє;
- наявність пальпуючої пухлини;
- асцит;
- множинні тромбози або шлунковокишкові кровотечі;
- глюкозурія й інші функціональні порушення підшлункової залози.

Варто звернути увагу на те, що клінічні прояви, як правило, супроводжують розповсюджений пухлинний процес, а більшість зазначених симптомів зустрічаються і при панкреатиті.

Щільна пухлина, як правило, оточена зоною запальних тканин, що веде до стиснення і розтягнення проток залози, аж до розвитку ретенційних кіст.

Ріст пухлини часто (75-85%) призводить до стиснення загальної жовчної протоки, з подальшим розширенням його просвіту до 22,5 см і розвитком механічної жовтяниці. При подальшому поширенні пухлина може проростати у шлунок, дванадцятипалу кишку, товсту кишку, праву нирку, нижню порожню вену. Стиснення або пророщення ворітної вени і верхньобривних судин може призвести до їх тромбозу, стиснення селезінкової вени – до спленомегалії чи кровотечі з варикозно розширених стравохідних вен. Ураження нервових стовбурів призводить до розвитку больового синдрому.

Під час розповсюдження пухлини за межі залози з'являються болі – тривалі, тупі, які частіше локалізуються в епігастрії, іррадіюючи в поперек і, що є особливо характерним, набувають оперізуючого характеру. Найчастіше болі і диспептичні розлади з'являються за кілька тижнів до розвитку жовтяниці.

Одним із частих симптомів РПЗ є погіршення апетиту і прогресуюча втрата маси тіла. Майже в третини хворих з розповсюдженим процесом відзначаються нудота і блювота.

Клініка, деякою мірою, залежить від локалізації пухлини. Для пухлин головки ПЗ характерний розвиток механічної жовтяниці, який супроводжується шкірною сверблячкою, причиною якого є обструкція жовчних проток у результаті пророщення або стиснення пухлиною. При цьому хворий звертає увагу на знебарвлення калу і темний колір сечі. Болі і кишковий дискомфорт можуть передувати розвитку жовтяниці, але в ряді випадків жовтяниця буває першим і єдиним симптомом захворювання. Все ж таки в більшості випадків поява механічної жовтяниці свідчить про наявність місцеворозповсюдженого процесу.

Одним із симптомів пухлини хвоста ПЗ можна вважати наявність у лівому підбер'ї безболісної пальпуючої пухлини. У той же час, больовий синдром при пухлинах хвоста ПЗ може бути більш вираженим. Інші симптоми зустрічаються також часто, як і при раку головки ПЗ.

Досить часто визначається асцит, причинами якого можуть бути портальна гіпертензія або пухлинна дисемінація по очеревині.

Анемія при РПЗ зустрічається в третини хворих, у більшості випадків як наслідок кровотеч при пророщенні стінок шлунка, кишки і т.і.

### **Клінічні прояви в ранніх стадіях**

У початкових стадіях рак ПЗ у більшості випадків протікає зовсім безсимптомно. Клінічна картина захворювання в ранніх стадіях неспецифічна і хворі, навіть при наявності скарг, довгостроково спостерігаються з приводу хронічного гастриту, панкреатиту, холециститу. У ряді випадків у I-II стадіях захворювання, протікаючи безсимптомно, виявляється як «випадкова знахідка» при обстеженні з приводу іншої патології.

### Методи діагностики РПЗ

Методи скринінгу раку підшлункової залози не розроблені.

При підозрі на пухлину підшлункової залози, для своєчасної діагностики захворювання, необхідне комплексне обстеження, що включає ряд складних методів інструментальної діагностики:

- ультразвукову комп'ютерну томографію (УЗКТ),
- фіброгастродуоденоскопію (ФГДС),
- рентгенівську комп'ютерну томографію (РКТ) і/або магнітнорезонансну томографію (МРТ),
- ангіографію,
- холангіографію і/або ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) при пухлинах головки підшлункової залози;
- біопсію пухлини з метою її морфологічної верифікації;
- дослідження рівня пухлинних маркерів у крові (СА 19-9, РЕА).

Первісною метою обстеження є виявлення пухлини, визначення її органної належності і морфологічна верифікація. Подальші дослідження спрямовані на визначення загальної поширеності процесу і ступеня пухлинної інвазії в прилеглі судини й органи. Стадія захворювання має першорядне прогностичне значення й остаточно встановлюється після морфологічного дослідження. Відсутність ознак віддалених метастазів далеко не завжди свідчить про можливість виконання радикальної операції. У ряді випадків тільки при лапаротомії з'ясовується, що має місце розповсюджений неоперабельний пухлинний процес. Пробна (діагностична) лапаротомія, як завершальний метод діагностики, має чимале значення, тому що погіршує стан хворого і суттєво збільшує ризик летальних ускладнень.

**Ультразвукова комп'ютерна томографія** дозволяє виявити пухлинний вузол розмірами більше 1,52 см, визначити його локалізацію, форму, розміри, контур, структуру і відношення до прилягаючих органів. Сучасна УЗКТ дає можливість дослідження рівня васкуляризації пухлинних утворень підшлункової залози з застосуванням кольорового доплерівського картування і визначення їх взаємовідношення з магістральними судинами. Характерною ознакою злоякісної пухлини ПЗ є наявність неоднорідного гіпоехогенного утворення (на фоні гіперехогенної інтактною тканини) з нерівними контурами. У структурі пухлини іноді визначаються нечисленні гіперехогенні включення. При ураженні головки ПЗ може бути відзначене розширення вірсунгової протоки, або, у ряді випадків, спостерігається розширення загальної жовчної протоки з розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток і збільшенням розмірів



жовчного міхура. Розширення загальної жовчної і вірсунгової протоки є ознакою, яка вказує на стиснення або проростання ампули великого дуоденального соска.

Важливе значення має *ендоваскулярна УЗКТ* для визначення поширення пухлини ПЗ на прилеглі магістральні судини (верхня брижова артерія, черевний стовбур і його гілки). Наявність стиснення чи пророщення судин діагностується на підставі локального змінення кровотоку, який набуває турбулентного або пропульсованого характеру зі збільшенням швидкості і змінням інтенсивності забарвлення просвіту артерій.

Чутливість методу при оцінці поширеності пухлини на селезінкову вену схожа з ангіографією і навіть перевершує її (85,7% і 71,4% відповідно). Під контролем УЗКТ можливе виконання *пункційної біопсії* пухлини в найбільш оптимальній зоні, при цьому точність верифікації досягає 57-96%.

Ще більш інформативнішою є *інтраопераційна УЗКТ*, що дозволяє більш точно визначити істинні межі пухлини та її ехоструктуру; виявити невеликі вузли, які не візуалізуються при трансабдомінальному скануванні; виявити інвазію пухлини в прилеглі судини; знайти збільшення регіонарних лімфатичних вузлів; виконати прицільну інтраопераційну пункційну біопсію.

Широко застосовується *ендоскопічна УЗКТ* (введення датчика в дванадцятипалу кишку), що дозволяє візуалізувати пухлини розмірами від 5 мм. Метод найбільш ефективний для визначення поширення пухлини головки ПЗ на загальну жовчну протоку.

*Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС)* є *обов'язковим методом* обстеження хворих з підозрою на РПЗ. При захворюванні на рак головки ПЗ під час дуоденоскопії визначається стиснення дванадцятипалої кишки іззовні або проростання пухлиною її стінки. При ураженнях кишки, обумовлених раком ПЗ, морфологічно частіше виявляються зміни за пального характеру. Кишка при цьому різко деформована, у її просвіті визначається щільна, горбиста пухлина, яка трохи кровоточить, на слизовій оболонці можуть спостерігатися також великі плоскі ригідні виразки. Перистальтика на цих ділянках не простежується. Може спостерігатися картина ерозивного езофагіту і гастриту, пов'язаного з порушенням евакуації вмісту шлунка через звуження про світу дванадцятипалої кишки.

*Ендоскопічна холангіопанкреатографія* є додатковим методом діагностики, який дозволяє диференціювати пухлинні або запальні зміни в головці ПЗ і дистальному відділі холедоха. На ретроградних панкреатикограмах при захворюванні на рак ПЗ можуть бути виявлені обтурація вірсунгової протоки, його стенозування і нерівність контурів. Крім того, сучасні ендоскопічні методики дозволяють також виконати передопераційну біліарну де-

компресію у вигляді папілосфінктеротомії чи ретроградне дренування холедоха при раку його дистального відділу або головки ПЗ.

**Рентгенівська комп'ютерна томографія (РКТ)**, особливо спіральна і мультиспіральна, є одним з найбільш інформативних методів діагностики РПЗ і, як правило, використовується як додатковий метод (після УЗКТ) для уточнення місцевого поширення пухлинного процесу. РКТ дозволяє оцінити стан позапечіткових жовчних проток, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, перипанкреатичної жирової клітковини і регіонарних лімфатичних вузлів. РКТ із внутрішньовенним контрастуванням, при кроці 5 мм, точніша, ніж УЗКТ. За літературними даними, точність методу РКТ в оцінці резектабельності пухлин ПЗ складає 89-100%. Важливою перевагою РКТ є можливість виявлення пухлинної інвазії дванадцятипалої кишки. Для цього використовується контрастне дослідження з пероральним введенням водорозчинної контрастної речовини для візуалізації просвіту кишки. У сполученні з УЗКТ РКТ підвищує точність діагностики пухлин ПЗ з 80 до 90%, за умови, що їх розміри перевищують 1,5 см.

Менші за розмірами пухлини можна виявити за допомогою **магнітно-резонансної томографії (МРТ)**, яка застосовується також для диференціальної діагностики пухлинної і запальної патології підшлункової залози. Типовими МРТ проявами раку ПЗ можна вважати вузлове гіпоінтенсивне утворення з нечіткими контурами. Достовірною ознакою пухлинного процесу є симптом нерівномірного «кільцевого» чи «променистого» посилення по периферії пухлини в артеріальну фазу контрастування.

МРТ дозволяє ефективно діагностувати рідкісну первинну лімфому ПЗ, що має принципове значення, оскільки прогноз і подальше лікування цього захворювання відрізняється від лікування раку ПЗ. Наявність кальцинатів і некрозу – достовірна ознака для виключення лімфоми ПЗ.

**Ангіографія** відіграє важливу роль в оцінці ступеня поширеності пухлинного процесу, утягнення в пухлинний процес магістральних артеріальних і венозних судин і дозволяє визначити анатомічні варіанти кровопостачання, що необхідно для планованої операції. Як правило, виконується челякографія і верхня мезентерикографія, які у разі необхідності доповнюються суперселективною артеріографією.

Рак підшлункової залози супроводжується різними внутрішньо- і позаорганими судинними змінами:

- наявність патологічних судин у зоні пухлини;
- пухлинна інфільтрація (симптоми «узурації», «кукси») і зміщення артерій;
- збільшення ураженої частини підшлункової залози;
- аваскулярні зони або гіперваскуляризація тіла і хвоста залози.

Однак, треба мати на увазі, що в літературі існують повідомлення про те, що приблизно в половині випадків при хронічному панкреатиті також є різні зміни артерій ПЗ, які важко диференціювати між пухлинними й атеросклеротичними змінами.

Інформативність ангіографії у певній мірі залежить від розмірів пухлини, при розмірах до 5 см (коли пухлини ще потенційно операбельні) діагностичні можливості досягають 55%, при пухлинах 5-10 см – 73%, а при розмірах пухлини більше 10 см – 87%. Точність діагностики ураження крупних судин при ангіографії досягає 96%, у той час як при КТ – 9,4%.

**Рентгеновське дослідження шлунка і дванадцятипалої кишки** є допоміжним при підозрі на пухлину РПЗ, але може в ряді випадків доповнити загальну клінікодіагностичну картину.

При пухлинах головки ПЗ, у залежності від ступеня і характеру патологічного процесу, виявляються деякі рентгенологічні симптоми ураження шлунка і дванадцятипалої кишки. Однак, специфічні рентгенологічні симптоми відсутні.

До комплексу діагностичних заходів при диференціальній діагностиці пухлин головки ПЗ сьогодні обов'язково входить визначення рівня пухлинного маркера СА 199 радіоімунним методом. Багаторазове збільшення рівня цього маркера в крові – у 60-85% випадків вірогідно свідчить про розвиток раку ПЗ. Специфічність цього маркера обмежена тим, що його рівень може бути підвищеним при гострому холангіті, гострому і хронічному панкреатиті, холестазі, пухлинах шлунка, печінки і товстої кишки.

Підвищення рівня РЕА відзначається у 46-90% хворих на РПЗ і корелює з розповсюдженням і ступенем диференціювання пухлини, однак практичне застосування маркера обмежено у зв'язку з підвищенням його рівня при ряді пухлинних і непухлинних захворювань.

На сьогоднішній день можливе використання зазначених маркерів для моніторингу хворих з діагностованим РПЗ.

**Радіоізотопне дослідження** з октреосканом (зокреотид – аналог соматостатину з обумовленою радіоактивністю) застосовується при діагностиці нейроендокринних пухлин ПЗ. Октреоскан поєднується з рецепторами соматостатину і дозволяє досить точно знайти пухлину ПЗ.

### **Механічна жовтяниця при РПЗ**

Розвиток механічної жовтяниці (МЖ) у хворих зі злякисними новоутвореннями підшлункової залози значно обтяжує перебіг основного захворювання і вимагає вживання невідкладних заходів, спрямованих на декомпресію жовчовивідної системи.

Серед злоякісних пухлин, які ускладнюються розвитком механічної жовтяниці, найчастішими є: ураження підшлункової залози – 45-47%, рак жовчних проток 18-20%, пухлини фатерова соска і рак жовчного міхура 12-15%.

Розвиток механічної жовтяниці, як правило, свідчить про значне поширення пухлинного процесу і зменшує імовірність виконання радикальної операції до 2,0-2,5%. Однак, це положення не є абсолютним, тому що у частини пацієнтів після ліквідації механічної жовтяниці вдається виконати радикальні операції.

В даний час арсенал оперативних методів ліквідації МЖ містить у собі такі втручання:

- ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ), ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) і назобіліарне дренування;
- черезшкірне черезпечінкове дренування жовчних проток (ЧЧДЖП) з черезшкірною черезпечінковою холангіографією (ЧЧХГ),
- різні варіанти ендопротезування жовчних проток;
- холецистостомію під контролем УЗД, КТ чи лапароскопа;
- інтраопераційні методи декомпресії жовчних проток при проведенні паліативних і радикальних операцій.

Перебіг механічної жовтяниці рідко супроводжується больовим синдромом, однак часто ускладнюється проявами холангіту, інтоксикацією різного ступеня вираження і розвитком печінкової недостатності. У зв'язку з цим хірургічні втручання у хворих з МЖ супроводжуються великим числом ускладнень, а летальність досягає 15-30%, що в кілька разів вище, ніж у тих випадках, коли МЖ удається ліквідувати до операції. Тому своєчасна ліквідація біліарної гіпертензії належить до числа першочергових задач при лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями.

Адекватна декомпресія жовчовивідної системи припускає всебічне доопераційне обстеження пацієнтів, яке повинно містити в собі оцінку поширеності пухлинного процесу і функціонального стану печінки, виявлення рівня блоку жовчовивідних шляхів. Для цього використовуються сучасні неінвазивні (УЗД, КТ, МРТ, ендоскопія) та інвазивні (ЧЧХГ, лапароскопія, інтраопераційна ревізія) методи дослідження. У зв'язку з тим, що більшість хворих на РПЗ надходять у пізній строк від появи МЖ, багато дослідників вважають оптимальним проведення лікування у два етапи. На першому етапі виконується тимчасова зовнішня або внутрішня декомпресія біліарної системи, а на другому, після ліквідації МЖ, виконується планова радикальна операція.

Подібна тактика дозволяє знизити кількість післяопераційних ускладнень і рівень загальної летальності.

В даний час найкращими вважаються малоінвазивні способи декомпресії жовчовивідних шляхів, насамперед ендоскопічні і черезшкірні.

### **Ендоскопічні методи корекції механічної жовтяниці**

Ендоскопічна корекція механічної жовтяниці здійснюється після виконання ендоскопічної ретроградної холангіо панкреатографії (ЕРХПГ), що дозволяє уточнити характер і поширеність основного захворювання, рівень і довжину зони обтурації жовчних шляхів.

### **Назобіліарне дренивання жовчних проток**

Проведення назобіліарного дренажу дозволяє здійснити декомпресію жовчних проток і санувати жовчні шляхи при розвитку гнійного холангіту. Назобіліарні катетери являють собою поліетиленові трубки діаметром 1,7-2,3 мм, які мають на дистальному кінці множинні бокові отвори. Як правило, назобіліарні дренажі добре переносяться хворими протягом декількох тижнів, що достатньо для ліквідації жовтяниці і холангіту. До недоліків методики варто віднести її складність і неможливість виконання при ураженні зони біфуркації жовчних проток і внутрішньопечінкових жовчних проток.

### **Ендопротезування жовчних проток**

Ендоскопічне ендопротезування виконується при пухлинному ураженні позапечінкових жовчних шляхів у випадках нерезектабельності з метою постійної паліативної декомпресії біліарної системи після ліквідації явищ холангіту і часткового або повного усунення жовтяниці. Ендоскопічне ендопротезування ефективне в 90% випадків дистальних пухлин холедоха, у разі раку підшлункової залози і пухлин фатерова соска.

На даний час застосовуються три види ендопротезів: пластикові, виготовлені з термопластичної пластмаси; сітчасті металеві ендопротези, котрі саморозправляються, і металеві ендопротези з подвійним пластиковим покриттям, які саморозправляються.

### **Черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток**

На сьогодні застосовуються такі види черезшкірного черезпечінкового дренивання жовчних проток: зовнішнє, зовнішньо-внутрішнє та ендопротезування.

Зовнішнє черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних шляхів стало широко застосовуватися в 60-ті роки ХХ століття з метою ліквідації біліарної гіпертензії і холангіту перед радикальною операцією та як паліативний метод лікування неоперабельних хворих. Однак, при зовнішньому дрениванні неминучі великі втрати жовчі, що може призвести до розвитку гомеостатичних порушень і вимагає рішення проблеми реінфузії жовчі в травний тракт.

Тому зовнішнє дренажування є найменш кращим і виконується вимушено при неможливості внутрішнього дренажування.

Враховуючи недоліки зовнішнього дренажування, W.Molnar і A.E.Stockum у 1974 р. застосували зовнішньовнутрішнє черезпечінкове дренажування жовчних проток з проведенням катетера, який має множинні бокові отвори через зону пухлинної стриктури в дванадцятипалу кишку. Практичне застосування цього методу показало його ефективність у паліативному лікуванні механічної жовтяниці пухлинного генезу. У ряді випадків для установки зовнішньовнутрішнього дренажу застосовується двоетапна методика, із зовнішнім дренажуванням жовчних проток на 5-10 діб на першому етапі. За цей час у результаті декомпресії може зменшитися набряк зони обструкції і виникають умови для успішного проведення катетера на другому етапі в дванадцятипалу кишку.

Черезшкірне черезпечінкове дренажування жовчних проток, як інвазивна процедура, може супроводжуватися у хворих з механічною жовтяницею рядом тяжких ускладнень, таких як внутрішньочеревна кровотеча, жовчовиті кання, гемобілія і т. і.

#### **Черезшкірне ендопротезування жовчних проток**

Метод черезшкірного черезпечінкового ендопротезування жовчних проток шляхом проведення пластикової трубки через зону стенозу був запропонований F.Burcharth у 1978 р. Подальше удосконалення методу призвело до використання сітчастих конструкцій, які саморозправляються (стентів). Ендопротези такого типу дозволяють розширити просвіт до 10-12 мм, що зменшує імовірність звуження просвіту внаслідок інкрустації солями жовчних кислот.

#### **Холецистостомія**

Холецистостомія може бути застосована в тих випадках механічної жовтяниці, коли стеноз локалізується дистальніше місця впадіння міхурної протоки в холедох. Враховуючи високу варіабельність анатомічної будови гепатопанкреатодуоденальної зони, а також особливості пухлинного росту, можливість застосування цього методу для тривалої адекватної декомпресії жовчних шляхів обмежена. Формування холецистостоми може здійснюватися хірургічним шляхом під час традиційних і ендовідеохірургічних оперативних втручань, а також пункційним способом під контролем УЗД і КТ.

#### **Інтраопераційні методи декомпресії біліарної системи**

За даними літератури, тільки 18-20% хворих на РПЗ, ускладнений механічною жовтяницею, піддаються оперативному лікуванню, з них 45-50% хворих удається виконати радикальні операції, а в інших випад-

ках формуються різні білідигестивні анастомози, або дренажування жовчних проток.

### Білідигестивні анастомози

Білідигестивні анастомози – хірургічні втручання, спрямовані на декомпресію жовчовивідної системи і забезпечення відтоку жовчі. Вони можуть виконуватися як перший етап перед радикальною операцією при двоетапному лікуванні, або є самостійним, частіше паліативним оперативним втручанням.

Абсолютним показанням до накладання білідигестивних анастомозів є непрохідність жовчовивідних шляхів, у тих випадках коли інші способи декомпресії неможливі. Для забезпечення відтоку жовчі можуть бути використані жовчний міхур, міхурна протока, загальна печінкова протока, внутрішньопечінкові жовчні протоки, які з'єднуються анастомозом з дванадцятипалою або тонкою кишкою.

Вибір методу операції виконується на підставі оцінки поширеності пухлинного процесу, локалізації місця стенозу, стану жовчних шляхів (функціонуючий чи блокований жовчний міхур, ступінь змінення стінок і розширення жовчних проток, наявність холангіту, операції на жовчних шляхах в анамнезі), стану шлунка, дванадцятипалої або тонкої кишок, з якими передбачається накладання анастомозу (наявність зрощень, фіксація органів, проростання пухлиною, застійні явища в шлунку, дуоденальний стаз, кишкова непрохідність та ін.), стану хворого.

Показання до накладання жовчовивідного анастомозу і вибір способу операції повинні визначатися індивідуально, відповідно до конкретної ситуації при наявності механічної жовтяниці. Холецистоєюноанастомоз формується частіше з тонкою кишкою і застосовується для внутрішнього відведення жовчі при стенозуванні дистальних відділів загальної жовчної протоки. При цьому головними умовами, які забезпечують можливість накладання анастомозу, є: наявність жовчного міхура, відсутність поширення на нього пухлинної тканини, прохідність міхурної і загальної печінкової проток.

Для формування *холецистоентероанастомозу* доцільно застосовувати найбільш просту і надійну методику – накладання широкого міхурнокишкового анастомозу з міжкишковим анастомозом і відключенням привідної петлі порожньої кишки. *Холецистоєюноанастомоз* накладається на довгій петлі в 60-70 см від зв'язки Трейця, а міжкишковий анастомоз – відступивши на 25-30 см від холецистоентероанастомозу з відключенням привідної петлі безпосередньо над міжкишковим анастомозом. Холецистоентероанастомоз неможливий, якщо існує проростання або метастазування пухлини в зону злиття

загальної жовчної і міхурної проток, поширення пухлини на загальну печінкову протоку; наявність конкрементів жовчних проток, наявність кров'яних згустків у жовчному міхурі або жовчних протоках внаслідок гемобілії.

Для формування холедохоанастомозу застосовуються два основних варіанти операції: можна використовувати довгу кишкову петлю з Брауні-вським анастомозом і виключенням привідної петлі або накладення холедохоентероанастомозу на відключеній петлі за Ру.

Для профілактики післяопераційних пухлинних стриктур формованих анастомозів і санації жовчовивідної системи можна виконати транспечінкове дренивання жовчних проток.

У тих випадках, коли сформувати білідигестивний анастомоз не можна, операцією вибору є інтраопераційне бужування зони пухлинного стенозу та інтубація печінкових проток через тканину пухлини. Таким чином, корекція біліарної гіпертензії при РПЗ є важливим фактором, який сприяє поліпшенню і стабілізації стану пацієнтів, дозволяє виконати радикальні операції, продовжити життя хворим і поліпшити його якість.

### **Хірургічна анатомія підшлункової залози**

Підшлункова залоза розташована ретроперитонеально в надчеревній і лівій клубовій зонах, її положення мало варіабільне: центр головки відповідає міжхребетному хрящу між 1 і 2 поперековими хребцями, середина тіла знаходиться переважно на рівні 1 поперекового хребця, середина хвоста відповідає Х ребру зліва по лопатковій лінії. Розміри ПЗ дуже варіабельні, вага коливається в широких межах (73-96 г), форма частіше буває ложкоподібною, молоткоподібною і Г-подібною. У ПЗ розрізняють головку, тіло і хвіст, між головою і тілом знаходиться звуження – шийний відділ.

До передньої поверхні голівки ПЗ прикріплюються брижі попереочноободової кишки, прилягають пілоричний відділ шлунка і початкова частина дванадцятипалої кишки. До задньої поверхні голівки прилягають права нирка, загальна жовчна протока, нижня порожниста і ворітна вени, люмбальна частина діафрагми. Зверху, справа і знизу голівку підковоподібно охоплює дванадцятипала кишка. Передня поверхня тіла ПЗ утворює задню стінку сальникової сумки і прилягає до задньої стінки шлунка, задня її поверхня фіксована заочеревинною сполучною тканиною, за залозою розташовані аорта, грудна протока і ворітна та нижня порожниста вени, вегетативні ганглії, верхньобрижові і селезінкові судини, ліва нирка і наднирник. Хвіст ПЗ спрямований до медіальної поверхні селезінки і, як і тіло, вкритий спереду парієтальною очеревиною.

ПЗ – один з найбільш фіксованих органів, вона фіксується чотирма зв'язками: лівою і правою підшлунковошлунковою, підшлунково-селезінковою і підшлунково-дванадцятипалою.



Кровопостачання ПЗ здійснюється за рахунок десяти артерій (5 підшлунководванадцятипалих і 5 підшлункових), що є гілками черевної та верхньої брижової артерій і широко анастомозують між собою. Сформована таким чином артеріальна дуга тіла і хвоста й артеріальна дуга голівки утворюють замкнуте артеріальне коло, по якому кров може надходити з одного відділу ПЗ в інший. Венозний відтік також здійснюється по десятиох венах, які впадають у во рітну, верхньобрижову, селезінкову вени, або їх гілки. У більшості випадків вени супроводжують однойменні артерії і розташовуються більш поверхнево.

Головна панкреатична (Вірсунгова) протока розташовується центрально, її просвіт в зоні тіла від 1,4 до 2,6 мм, довжина 1419 см. Лімфатична мережа підшлункової залози складається з поверхневої і глибокої мереж. Регіонарні лімфатичні вузли розташовані уздовж артеріальних гілок, лімфовідтік іде в декількох основних напрямках: у заочере-винні, парааортальні, черевні, брижові.

Іннервується ПЗ волокнами парасимпатичних (блукаючі нерви) і симпатичних (черевні нерви) нервів.

### **Лікування раку підшлункової залози**

На сьогоднішній день єдиним радикальним методом лікування злоякісних пухлин підшлункової залози залишається хірургічне втручання, при цьому операбельність, за різними даними, залишається вкрай низькою і не перевищує 15-17%. Операбельність багато в чому визначається місцевим поширенням пухлини і її відношенням до розташованих поруч магістральних судин. Тому при виборі тактики лікування принципове значення мають дані про взаємовідношення пухлини з прилягаючими органами і магістральними судинами: аортою, черевним стовбуром, селезінковою і верхньою брижовою артеріями, верхньою брижовою і ворітною венами. Це знайшло своє відображення в класифікації пухлин ПЗ Японського панкреатологічного товариства й у класифікації за N.J. Lygidakys, в яких, поряд зі звичайними критеріями T, N, M, є критерій V, який відбиває факт і ступінь інфільтрації (V 0, 1, 2, 3) ворітної вени пухлиною.

### **Хірургічне лікування РПЗ**

Єдиною реальною надією на довготривале виживання при РПЗ, на загальну думку, є хірургічне лікування, однак, його можливості, внаслідок пізньої діагностики і схильності пухлин до місцевого поширення і віддаленого метастазування, надзвичайно обмежені. Операбельність РПЗ, яка складала в 60-80-х роках 15-16%, до кінця минулого сторіччя не змінилася.

Вперше успішне видалення солідної пухлини тіла і хвоста підшлункової залози виконав Тренделенбург у 1882 р. Ця операція в сучасній модифікації, як лівостороння (дистальна) панкреатектомія, залишається одним із стандартів у хірургії РПЗ.

У 1898 р. Холстед, а потім Codivilla виконали операції, за типом сучасних панкреатодуоденальних резекцій, з видаленням головки ПЗ і частини дванадцятипалої кишки та реконструкцією травного тракту з включенням жовчної і панкреатичної проток, але хворі незабаром загинули від прогресування хвороби.

Перша третина ХХ століття не відзначена якими-небудь успіхами в хірургії РПЗ і, навіть, розчаруванням у її можливостях. Тільки в 1935р. Whipple описав методику операції, яка відкрила нові можливості в лікуванні РПЗ і до нинішнього часу вважається стандартом при захворюванні на рак головки ПЗ. Збереження антропілородуоденального сегмента під час хірургічного втручання було вперше описано Traverso і Longmire у 1978 р. З тих пір цей прийом став використовуватися все частіше, особливо у хворих з малими періампулярними пухлинами або при доброякісних захворюваннях. Прихильники збереження пілоричного відділу вважають, що при цьому зберігається функція верхніх відділів ШКТ, що призводить до поліпшення якості життя хворих.

Незадоволеність віддаленими результатами лікування РПЗ спонукала хірургів до пошуку методів підвищення радикалізму оперативного втручання шляхом повного видалення ПЗ і регіонарного лімфатичного апарату: першу панкреатектомію виконав у 1894 р. Теодор Більтрот, потім – у 1900 р. Franke. Перше описання тотальної панкреатектомії (ТПЕ) при РПЗ, що підтвердило технічну і фізіологічну можливість виконання подібних втручань, зроблено в 1942р. E.W.Rockey. Період захоплення ТПЕ в середині 50х років ХХ століття перемінився розчаруванням і продовженням дискусії про доцільність її виконання вже на рівні сучасних можливостей.

Максимальним радикалізмом стосовно до РПЗ стала радикальна панкреатектомія (РПЕ) з видаленням підшлункової залози з усіма навколишніми структурами, резекцією магістральних судин і заочеревинною лімфодиссекцією, уперше виконана J.G.Fortner у лютому 1972 р. Однак і ця операція не виправдала себе у зв'язку з незадовільними віддаленими і функціональними результатами.

На сьогоднішній день **стандартними** в хірургії РПЗ вважаються операція Whipple, стандартна гастропанкреатодуоденальна резекція, пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція, панкреатектомія, розширена гастропанкреатодуоденальна резекція.

Резекція головки підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки і загальної жовчної протоки, економна (клиноподібна) панкреатодуоденальна резекція, які виконуються з приводу раку підшлункової залози, вважаються онкологічними і функціонально неадекватними.

Обов'язковою умовою для хірургічного лікування є купірування механічної жовтяниці і рівень загального білірубіну в крові хворих не вище 70 мкмоль/л.

Панкреатикодуоденектомія, використовувана в даний час у США і багатьох інших країнах, є модифікацією операції Whipple, техніка операції складається із шести етапів, онкологічно найважливішим і найскладнішим з них є шостий, при якому ПЗ пересікається і препарат віддаляється від зони венозного верхньобрижово-портального анастомозу і правої стінки верхньої брижової артерії.

**Стандартна гастропанкреатодуоденальна резекція (ГПДР)** припускає видалення єдиним блоком головки підшлункової залози, вихідного відділу шлунка з малим сальником і правою половиною великого сальника, дванадцятипалої кишки, жовчного міхура, загальної жовчної протоки. Віддаляються також регіонарні лімфатичні вузли: пілоричні, навколо холедоха, по верхньому і нижньому краях головки підшлункової залози, передні і задні панкреатодуоденальні, розташовані навколо верхньої брижової вени. При пухлинній інвазії верхньої брижової і ворітної вени виконується їх резекція.

Реконструктивний етап починається з пластики резектованої судини, відповідно до принципів судинної хірургії, шляхом зшивання кінців вени двома безперервними швами (або окремими швами), чи за допомогою аутопротезування резектованого фрагмента (при його довжині більше 4 см) сегментом внутрішньої яремної, внутрішньої клубової або великої підшкірної вени стегна.

Більшість хірургів підозру (за даними РКТ із в/в контрастуванням або ангиографії) на інвазію печінкових артерій або верхньої брижової артерії розцінюють як ознаку неоперабельності пухлини. Хірурги, які керуються принципами агресивної хірургії (у деяких клініках кількість операцій з резекцією магістральних судин досягає 88%), обґрунтовують доцільність резекції крупних судин прагненням до виконання мікроскопічно радикальної операції (R0).

Відновлення безперервності травного тракту починається з формування анастомозу між підшлунковою залозою і травним трактом. Ушивання підшлункової залози з попереднім пломбуванням головної панкреатичної протоки, без пломбування протоки або з формуванням зовнішньої вірсунгостоми, на даний час вважається недоцільним.

При формуванні анастомозу між підшлунковою залозою і травним трактом перевага віддається методикам з ізольованим ушиванням панкреатичної протоки. При неможливості цього вся кукса підшлункової залози вшивається в порожню кишку «кінець у бік» або «кінець у кінець». Формування панкреатикогастро- або панкреатико-єноанастомозу також виконується за типом «кінець у бік» безперервними або окремими швами і повинно забезпечити профілактику внутрішньопротокової гіпертензії – головної причини неспроможності анастомозу.

На думку ряду авторів важливими аргументами на користь більш широкого застосування панкреатико-гастроанастомозу є такі розуміння:

- кисле середовище шлунка і відсутність ентерокинази сприяють інактивації протеолітичних ферментів підшлункової залози і захищають анастомоз від їх дії;
- оптимальне розташування анастомозуючих органів і великі розміри кукси шлунка дають можливість сформувати надійний анастомоз без натягу по лінії швів;
- підвищення рН середовища в шлунку знижує імовірність розвитку гострих пептичних виразок.

На думку більшості авторів стандартна ГПДР при протоковій карциномі головки ПЗ є паліативною операцією. Дворічне виживання хворих не перевищує 20%, при цьому більшість гинуть від прогресування захворювання.

**Розширена ГПДР.** При розширеній ГПДР єдиним комплексом видаляються головка і тіло підшлункової залози, вихідний відділ шлунка з малим сальником і правою половиною великого сальника, дванадцятипала кишка, жовчний міхур, дистальний відділ загальної печінкової протоки і загальна жовчна протока, регіонарні лімфатичні вузли, нервові сплетіння, фасціальноклітковинні футляри крупних судин. При утягненні верхньої брижової і ворітної вени судини резекуються. Верхньою межею операції є горизонтальна лінія, проведена через аортальний отвір діафрагми, нижня – знаходиться на рівні нижньої брижової артерії. Права межа – вертикальна лінія, проведена через ворота правої нирки, ліва – вертикальна лінія, проведена в 2 см від лівого краю аорти. У зоні операції виконується скелетизація судин і жовчних проток.

Тотальна панкреатектомія (ТПЕ). Показаннями до ТПЕ є: метастази в регіонарні лімфовузли; поширення пухлини на протоку ПЗ; мультицентричні, розповсюджені і низькодіагностовані пухлини; інвазія капсули ПЗ і магістральних судин; супровідний тяжкий діабет.

Реконструктивний етап після панкреатектомії простіший, ніж при ГПДР, і полягає у формуванні всього двох анастомозів (гепатикоєюно і гастроєюноанастомозу), але кількість ранніх ускладнень досягає 100%, а летальність – 17-39%. Практично в усіх оперованих розвивається необоротна екскреторна й інкреторна недостатність ПЗ, що вимагає довічної замісної інсулінотерапії.

Віддалені результати також незадовільні, практично усі хворі помирають через 12-20 місяців після операції від прогресування захворювання.

Пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція (ППДР) у лікуванні раку головки підшлункової залози припускає повне видалення пухлини з регіонарними лімфатичними вузлами в межах здорових тканин і більш повне збереження травної функції шлунково-кишкового тракту, ніж при стандартній ГПДР. Особливостями методики операції є: збереження судин уздовж великої і малої кривизни вихідного відділу шлунка, пересічення дванадцятипалої кишки дистальніше пілоричного жому на 1-4 см. Дуоденоєюноанастомоз формується за типом «кінець у кінець» або «кінець у бік».

Прихильники виконання ППДР відзначають, що тривалість цієї операції менша, втручання супроводжується менш вираженою крововтратою, функція травлення порушується у меншій мірі, ніж при стандартній ГПДР, практично не зустрічається демпінг-синдром, менш виражене схуднення хворих.

В даний час загальноприйнятими методами хірургічної профілактики ускладнень з боку кукси підшлункової залози і панкреатодигестивного і білідигестивного анастомозів є такі: відмовлення від пломбування головної панкреатичної протоки й ушивання кукси підшлункової залози, формування анастомозу між куксою ПЗ і травним трактом за можливістю з ізольованим ушиванням головної панкреатичної протоки, використання однорядного шва між загальною печінковою протокою і порожньою кишкою, прецизійна хірургічна техніка формування анастомозів з використанням атравматичного монофіламентного шовного матеріалу (Максон, Пролен) 4/0, 5/0. До основних правил прецизійної хірургічної техніки можна віднести такі:

- ретельне зіставлення шарів стінок органів, які зшиваються, із внутрішньостінковим проведенням нитки без її проникнення в просвіт порожнього органа (краще здійснюється за допомогою збільшувальної оптики); зовнішнє розташування вузликів ниток, які зав'язуються;

- повне виключення натягу лінії формованого шва як при формуванні безперервних, так і окремих вузлових швів.

Формування білідигестивного анастомозу на «загубленому» дренажі або на черезшкірній черезпечінковій гепато-холангіостомі можна використовувати з метою профілактики неспроможності білідигестивного анастомозу (мал. 31-33).

Ефективність медикаментозних методів профілактики післяопераційного панкреатиту і неспроможності анастомозу, таких як охолодження кукси ПЗ, вкриття кукси ПЗ полімерними плівками з 5фторурацилом, антибіотики, використання фібринового клею для захисту анастомозу, медикаментозне придушення ферментативної активності підшлункової залози за допомогою 5фторурацилу, інгібіторів протеаз, сандостатину (октреотиду) – на практиці виявилася невисокою.

За даними літератури, на даний час у спеціалізованих клініках післяопераційна летальність після стандартної ГПДР не перевищує 6%, а рівень післяопераційних ускладнень – 27-55%.

Резектабельність при протоковій аденокарциномі голови ки підшлункової залози складає 5-20% (до 30% при агресивній хірургічній тактиці). Резектабельність при серозній і муцинозній цистаденокарциномі, внутрішньопротоковому папілярному муцинозному раку, солідному псевдопапілярному раку головки ПЗ досягає 90%.

На відміну від раку шлунка і колоректального раку, даних, що підтверджують доцільність паліативної резекції при аденокарциномі ПЗ, не отримано. Завдяки досягненням останніх років у техніці операції, анестезії й інтенсивній терапії, рівень післяопераційної смертності складає після панкреатикодуоденектомії від 2% до 7,8-10%. Дані досліджень, проведених Birkmeier і співороб., куди увійшло 10530 хворих, яким понад 65 років, оперованих у 1868 госпітальях з 1994 по 1999 рр., показали, що, чим вищий рівень госпіталю, тим нижча смертність після операції.

### **Комбінована терапія**

Клініко-патологоанатомічні дані свідчать про те, що при протоковій аденокарциномі підшлункової залози, після операції, внаслідок відриву пухлинних клітин, швидко настає інвазія навколишніх тканин і пухлинна дисемінація. Тому, висока частота метастазів у печінці і локорегіонарних рецидивів змушує дійти висновку про недостатню ефективність чисто хірургічного лікування РПЗ.

### **Ад'ювантна радіотерапія і хіміотерапія**

Комбіноване лікування хворих на протоковий рак головки ПЗ ґрунтується на сполученні методів хірургічного лікування (стандартна ГПДР, ППДР) і застосуванні радіо- і хіміотерапії в різних режимах.

Променева терапія проводиться до, під час або після операції. Частіше застосовується продовжений післяопераційний курс дрібними фракціями до сумарної осередкової дози 40-50 Гр. На сьогодні у променевій терапії раку підшлункової залози застосовуються такі основні методики: дистанційна променева терапія в комбінації з радіочутливими хіміотерапевтичними агентами; інтраопераційна променева терапія; тривимірна конформна променева терапія.

**Дистанційна променева терапія.** Дистанційна променева терапія (ДПТ) раку підшлункової залози проводиться з чотирьох тангенціальних полів: передньозадніх і контрлатеральних. Для візуалізації пухлини, під час операції, титановими кліпсами маркуються межі пухлини. Опромінення проводиться щодня, фракційно, по 2 Гр до сумарної осередкової дози 40-50 Гр. До нинішнього часу рядом досліджень показана доцільність подальшого удосконалення методів дистанційної променевої терапії місцеворозповсюдженого нерезектабельного раку підшлункової залози на фоні введення радіосенсибілізуючих препаратів: 5-фторурацилу, гемцитабіну, доксорубіцину, паклітакселу.

#### ***Інтраопераційна променева терапія***

Збільшення дози при дистанційній променевій терапії призводить до значного збільшення числа променевих ускладнень з боку навколишніх здоро-

вих органів і тканин. Виходячи з цього, були розроблені спеціальні методики інтраопераційної радіотерапії, які дозволяють досягти більш високих доз опромінення первинної пухлини без збільшення променевого навантаження на навколишні здорові органи і тканини. В даний час у літературі описані дві основні методики інтраопераційної променевої терапії (ІПТ): імплантація в пухлину гранул  $^{125}\text{I}$ , які забезпечують низькодозне опромінення пухлини до сумарної осередкової дози 120-140 Гр, та інтраопераційна променева терапія електронами (ІОПТЕ). Інтраопераційна променева терапія, як правило, проводиться у комбінації з дистанційною променевою терапією і хіміотерапією. На даний час переважає ІОПТЕ, оскільки вона є технічно більш простою і дозволяє створити високодозне поле опромінення безпосередньо в пухлині. Ад'ювантна інтраопераційна радіотерапія не дає особливих переваг, у порівнянні з ад'ювантною післяопераційною хіміо або променевою терапією, крім зниження кількості променевих ускладнень.

**Тривимірна конформна променева терапія** здається дуже перспективним методом у лікуванні місцеворозповсюдженого раку підшлункової залози. Застосування тривимірної конформної променевої терапії з комп'ютерним контролем дозного поля складного профілю дасть можливість досягти більш точного сполучення дозного поля і пухлини, із ще більшою редукацією дози в нормальних навколишніх органах і тканинах. Застосування цієї техніки при раку підшлункової залози знаходиться в стадії розробки. Здається, що використання конформного опромінення дозволить поліпшити результати існуючого лікування.

Ад'ювантна радіотерапія може проводитися разом з хіміотерапією 5-фторурацилом у вигляді пролонгованих інфузій. Однак, рандомізоване дослідження в рамках EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) показало статистично недостовірне збільшення медіани виживання після ад'ювантної радіохіміотерапії, у порівнянні з тільки хірургічним лікуванням, аналогічні результати отримані й у групі хворих після операцій із сумнівною радикальністю.

Привертає увагу така схема комбінованого лікування: стандартна ГПДР і післяопераційне опромінення ложа видаленої пухлини до СД 45-54 Гр, якщо є підозра про нерадикальність операції – проводиться хіміотерапія з внутрішньопортальним введенням 5-фторурацилу по 200-250 мг/м<sup>2</sup>/доб. з 1-го по 7-й день курсу променевої терапії. За літературними даними така терапія дозволяє досягти медіани виживання до 32 місяців. На даний час продовжується вивчення ефективності різних схем післяопераційної радіохіміотерапії з гемцитабіном та іншими хіміопрепаратами.

### Ад'ювантна системна хіміотерапія

Лише 5% хворих на РПЗ є потенційно операбельними, при цьому в 80-86% хворих, які підлягають тільки хірургічному лікуванню, згодом розвивається рецидив захворювання, тому тривалість життя при неоперованому РПЗ не перевищує, за даними різних авторів, 3-6 міс.

Лікарська терапія РПЗ залишається складним розділом сучасної онкології. Аналіз існуючих даних за ефективністю ПХТ у більшості випадків утруднений через недосконалість дизайну більшості проведених у минулому досліджень (невеликі групи хворих, велике число пацієнтів з невимірюваними проявами хвороби, невелика кількість рандомізованих досліджень, недооцінка впливу прогностичних факторів і симптоматичної терапії і т.і.).

Разом з тим, не викликає сумнівів, що при дисемінованому РПЗ хіміотерапія, у порівнянні з симптоматичним лікуванням, дозволяє збільшити тривалість життя і поліпшити його якість. Ретроспективна оцінка ефективності різних схем ад'ювантної хіміотерапії 527 хворих, які лікувалися в період з 1982 по 1988 рр., не виявила значимих розходжень у медіані тривалості життя після лікування: 12,4 міс. – серед хворих, які одержували хіміотерапію, 11,5 міс. – серед хворих, що не одержували хіміотерапію. Однак, проспективне рандомізоване дослідження щодо оцінки ефективності болюсного введення 5-фторурацилу з лейковорином з 1-го по 5-й день з інтервалом 28 діб (усього 6 циклів) після хірургічного лікування протокового раку ПЗ, проведене в 11 європейських країнах у рамках ESPAC1 (European Study Group for Pancreatic Cancer) з 1994 по 2000 рр., показало, що медіана виживання серед хворих, які одержували ад'ювантну хіміотерапію, була вірогідно вищою, ніж без хіміотерапії (відповідно, 19,7 і 14 міс. ( $p < 0,0005$ )). Перевага у виживанні відзначена незалежно від типу резекції ( $R_0$  чи  $R_1$ ), стану лімфатичних вузлів, ступеня диференціювання і розмірів пухлини. Проведення інтраопераційної або післяопераційної променевої терапії у сполученні з хіміотерапією 5-фторурацилом не призвело до вірогідного поліпшення результатів.

На сьогодні проводиться проспективне рандомізоване дослідження, яке включає, окрім двох вищевказаних груп хворих, групу хворих з ад'ювантною хіміотерапією гемци табіном – ESPAC3.

У нинішній час не існує загальноприйнятих стандартних режимів хіміотерапії першої лінії при РПЗ. З препаратів, які вивчалися при цій патології, певну ефективність продемонстрували 5-фторурацил, мітоміцин С, стрептозотин, доксорубіцин і метил ССNU: частота об'єктивних ефектів при їх використанні складає 15-28%.



**5 фторурацил** і зараз залишається найбільш популярним і добре вивченим препаратом. Найбільш відомі схеми його введення:

- 1) 1000 мг/м<sup>2</sup>/доб. тривала інфузія протягом 5 днів (120 год.) кожні 4 тижні;
- 2) 400-500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно струйно у 15-й день кожні 4 тижні;
- 3) 500-600 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно струйно 1 раз на тиждень, 6 тижнів, перерва – 2 тижні;
- 4) 400 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно струйно в 1-й і 2-й дні кожні 2 тижні;
- 5) 600 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно капельно 22-годинна інфузія в 1-й і 2-й дні кожні 2 тижні;
- 6) 2,4-2,6 г/м<sup>2</sup> внутрішньовенно капельно 24-годинна інфузія 1 раз на тиждень 3-4 дози, потім перерва 2-3 тижні;
- 7) 200 мг/м<sup>2</sup>/доб. внутрішньовенно капельно 24-годинна інфузія з 1-го по 28 дні кожні 5 тижнів.

Ефективність 5-фторурацилу при монотерапії, за даними різних авторів, коливається від 0 до 67%, однак, реальна цифра, за сучасними оцінками, не перевищує 15%.

Питання про оптимальну схему лікування 5-фторурацилом при РПЗ залишається дискусійним, хоча результати досліджень останніх років підтверджують перевагу тривалих інфузій препарату. Різні методи модуляції протипухлинного ефекту 5-фторурацилу (за допомогою лейковорину, інтерферону та ін.) не дали відчутного ефекту при РПЗ, зі збільшенням частоти об'єктивного ефекту лікування до 40,5-41% тривалість життя залишилася колишньою – 5,5-6,2 міс.

**Мітоміцин С:** ефективність складає 27%; вводиться в дозі 10-20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз у 6-8 тижнів або 5-6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз у 4 тижні;

**Доксорубіцин** ефективний у 13% хворих; може вводиться в дозі 25-30 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 2-й дні кожні 3-4 тижні або в дозі 20 мг/м<sup>2</sup>, чи щотижня 60-75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз у 3 тижні; при використанні ліпосомальної форми доксорубіцину стабілізація хвороби відзначена в 30% хворих;

**Епірубіцин** – ефективність, за даними різних авторів, складає від 13 до 37%; використовується в дозах 75-90 мг/м<sup>2</sup> 1 раз у 3 тижні;

**Стрептозоцин** забезпечує короточасні ефекти у 8-10% хворих;

**Метилнітрозосечовина** ефективна в 13% хворих.

**Гемцитабін** у первісних дослідженнях виявив помірну активність при РПЗ (11% об'єктивних ефектів), однак, був відзначений виражений симптоматичний ефект (зменшення больового синдрому, поліпшення загального стану, збільшення маси тіла), у тому числі при відсутності об'єктивних ознак зменшення розмірів пухлини. На даний час ефективність гемцитабіну підтверджена в численних рандомізованих дослідженнях як у монотерапії, так і в комбінації з іншими цитостатиками.

На сьогоднішній день монотерапія гемцитабіном (1000 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно 30хвилинна інфузія в 1, 8й і 15й дні з інтервалом 2 тижні) може розглядатися як стандарт першої лінії хіміотерапії дисемінованого раку підшлункової залози. При відсутності гемцитабіну можливе використання однієї зі схем уведення 5-фторурацила.

Виявлення рецепторів статевих стероїдних гормонів у тканині пухлини підшлункової залози стало підставою для вивчення ефективності ендокринних препаратів (LHRH аналоги, октреотид, тамоксифен, флютамід) при гормонотерапії РПЗ. На жаль, ці дослідження не увінчалися успіхом, але робота в цьому напрямку продовжується. Перспективним напрямком досліджень при РПЗ варто визнати вивчення ефективності нових груп препаратів, у тому числі інгібіторів фарнезилтрансферази, рецепторів тирозинкінази, металопротеїназ, антиангіогенних факторів та ін.

За рядом повідомлень ад'ювантна регіонарна хіміотерапія (з внутрішньосудинним введенням 5-фторурацила, міток сантрону, препаратів платини – у черевній стовбур, загальну печінкову артерію або ворітну вену) при протоковій карциномі ПЗ поліпшує показники виживання, мабуть, за рахунок зменшення частоти метастазів у печінці. Додаткова інтраопераційна радіотерапія не призводить до вірогідного поліпшення результатів.

### **Неоад'ювантне лікування**

У зв'язку з тим, що ад'ювантне лікування може бути проведено не всім оперованим хворим, ведеться пошук ефективних схем неоад'ювантної терапії. У їх основі – застосування дистанційної передопераційної променевої або хіміопроменевої терапії. Найчастіше застосовуються короткі курси в режимі крупного фракціонування або розщеплені курси дрібними фракціями, з хіміопрепаратів застосовуються: 5-фторурацил, мітоміцин С, цисплатин, стрептозотозин, гемцитабін. Існують повідомлення про те, що з числа хворих з сумнівною операбельністю 20-64% після неоад'ювантної терапії вдається виконати операцію. Медіана виживання коливається в межах від 16 до 21 міс., що можна порівняти з ад'ювантною системною хіміопроменевою терапією.

### **Віддалені результати лікування**

Тривалість виживання залежить від поширення захворювання і загального стану здоров'я пацієнта на момент постановки діагнозу. Поширеність захворювання може бути резектабельною, місцеворозповсюдженою або метастатичною. Рівень виживання пацієнтів після виконання хірургічної резекції при локалізованому неметастатичному раку головки підшлункової залози складає близько 20% і медіана виживання – від 17 до 21 місяця.

Рецидування після ПДЕ відзначається досить часто; у пацієнтів, які перенесли лише хірургічне лікування, місцеве рецидування може виникнути у понад 50% пацієнтів, очеревинне метастазування – у 25%, MTS у печінку – у 50%. Тривалість виживання вища в хворих, які одержують перед або післяопераційний курс хіміопроменевої терапії. Однак, при використанні мультимодального лікування MTS у печінку (і менш часто в легені і кістки) стає домінуючою формою рецидиву пухлини.

Медіана виживання в пацієнтів з місцеворозповсюдженим неметастатичним РПЗ складає від 6 до 10 місяців. Збільшення виживання пацієнтів з місцеворозповсюдженим РПЗ відзначено при лікуванні 5 фторурацилом, у порівнянні з відсутністю лікування або променевою терапією. У пацієнтів з MTS медіана виживання складає від 3 до 6 місяців.

При сполученні післяопераційної променевої терапії з радикальною операцією медіана тривалості життя зростає до 20 міс.

Віддалені результати хірургічного лікування хворих на екзокринний рак головки ПЗ залежать від мікроскопічної форми пухлини, локалізації і поширеності пухлинного процесу. Прогностично значимими факторами прийнято вважати наявність пухлинних елементів по краю резекції ПЗ, метастази в регіонарні лімфатичні вузли, інвазію капсули ПЗ і крупних судин, низьке диференціювання пухлини, розміри пухлини більше 4 см, інтраопераційну крововтрату понад 2 л або гемотрансфузію 4 і більше доз еритроцитарної маси. За даними японських авторів при гістологічно підтвердженій інвазії судин дворічне виживання зменшується в 2 рази, а трирічне дорівнює 0.

Після стандартної ГПДР медіана життя – 14 міс, середня тривалість життя – 17,2 міс., після обхідних анастомозів – медіана 4 міс., середня тривалість життя 6,7 міс.

### **Профілактика раку підшлункової залози**

Загальноприйнята схема профілактики раку підшлункової залози поки що не розроблена. Однак, з урахуванням відомих етіологічних факторів (паління викликає близько 25% випадків РПЗ, а ожиріння, гіподинамія і неправильне харчування – ще близько 15% випадків), профілактика захворювання може бути ефективною і повинна включати заходи щодо усунення шкідливих екзогенних факторів, які підвищують ризик виникнення РПЗ, диспансеризацію осіб з хронічними захворюваннями підшлункової залози і перераковою патологією.

Важливим моментом профілактики РПЗ залишається боротьба з палінням і вживанням алкоголю – основними канцерогенними факторами, роль яких у підвищенні ризику захворювання повністю доведена.

Практично показано, що регулярне, правильне харчування з обмеженням жирних, копчених, солоних і консервованих продуктів і постійним вживанням свіжих овочів та фруктів і вітамінів А, В, С, Е – зменшує ризик виникнення раку. Зокрема, засмажене м'ясо містить потенційно канцерогенні гетероциклічні аміни та поліциклічні ароматичні гідрокарбони, які не виявляються у м'ясі, приготованому іншим способом, і є доведеним фактором ризику РПЗ.

Необхідно обмежувати вживання солі, висушених, пересмажених і копчених продуктів, очищених цукрів або продуктів соєвого походження, які також можуть збільшити ризик РПЗ.

Зменшення частоти виникнення РПЗ відзначено при включенні до раціону харчування фруктів, особливо цитрусових, а також страв, що містять рослинну клітковину.

Досить обгрунтованим є захист від впливу на організм ряду хімічних сполук, які застосовуються у промисловості та сільському господарстві: 2-нафтиламін, бензидін і похідні бензину, хлоргідрин, ароматичні гідрокарбони та акриламід.

Крім того, доцільна диспансеризація працівників деяких спеціальностей (робітники рудникового, цементного виробництва, садівники, працівники текстильної промисловості), робота яких пов'язана зі збільшеним ризиком РПЗ, хоча фактори ризику залишаються невідомими.

Єдина тактика спостереження і лікування пацієнтів із спадковою схильністю до РПЗ і потенційно передраковими захворюваннями ще не вироблена – оптимальним на сьогоднішній час можна вважати:

- диспансеризацію і сучасне лікування хворих на хронічний панкреатит;
- диспансеризацію і своєчасне лікування хворих, інфікованих *Helicobacter pylori*;
- диспансеризацію та регулярне щорічне обстеження хворих зі спадковими захворюваннями (синдром Пейтця-Єгерса, множинна меланома, спадковий рак молочної залози, яєчників і товстої кишки).