

### **Авторский коллектив:**

1. Щепотин И.Б. - д.м.н, профессор заведующий кафедрой онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца
2. Бондарь Г.В. - академик АМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Донецкого государственного медицинского университета.
3. Ганул В.Л. - д.м.н, член–корреспондент НАН и АМН Украины, профессор заведующий научно-исследовательским отделением торакальной онкологии Института онкологии АМН Украины.
4. Клименко И.А. - д.м.н., професор заведующий отделом онкоурологии Института урологии и трансплантологии АМН Украины.
5. Яремчук А.Я., д.м.н, профессор заведующий кафедрой онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца в 1990-2001 гг.
6. Розуменко В.Д. - д.м.н, профессор Заслуженный врач Украины, главный научный сотрудник, заведующий клиникой внутримозговых опухолей Института нейрохирургии им. А.П.Ромоданова АМН Украины.
7. Вакуленко Г.А. - д.м.н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
8. Чешук В.Е. - д.м.н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
9. Олійниченко Г.П. - к.м.н., главный врач Киевской городской онкологической больницы.
10. Слынько Е.И. - д.м.н, заведующий клиникой патологии позвоночника и спинного мозга Института нейрохирургии им. А.П.Ромоданова АМН Украины.
11. Ганул А.В. к.м.н, старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения торакальной онкологии Института онкологии АМН Украины.
12. Григоренко В.М. - к.м.н., старший научный сот рудник отдела онкоурологии Института урологии и трансплантологии АМН Украины.
13. Захарцева Л.М. - к.м.н., заведующая патогистологическим отделением Киевской городской онкологической больницы.
14. Пономарева О.В. - к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической терапии и иммунореабилитации отдела механизмов противоопухолевой терапии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого АМН Украины.
15. Кравченко А.В. - к.м.н., доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
16. Зотов А.С. - к.м.н., ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
17. Миронюк С.И. к.м.н., ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
18. Сидорчук О.И. - ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
19. Зайчук В.В. - ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
20. Лобанова О.Е. - аспирант кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.
21. Носко М.М. - клинический ординатор кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А.Богомольца.

### **Содержание:**

1. Морфологические методы диагностики в онкологии.
2. Рак кожи. Меланома кожи.
3. Опухоли головы и шеи. Рак щитовидной железы.
4. Рак легких. Опухоли средостения. Мезотелиома плевры.
5. Рак пищевода
6. Рак желудка.
7. Забрюшинные опухоли.
8. Рак ободочной и прямой кишки.
9. Рак печени.

10. Рак поджелудочной железы, внепеченочных желчных протоков, большого дуоденального сосочка.
11. Рак молочной железы.
12. Опухоли головного мозга и спинного мозга.
13. Опухоли мягких тканей и костей.
14. Рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, яичка.
15. Рак тела и шейки матки, яичников, вульвы.
16. Лейкемии и злокачественные лимфомы.
17. Онкологические заболевания у детей.

## **Рак губы.**

### **Этиология.**

Рак губы возникает в области красной каймы губы. У 90-95% больных опухоль поражает нижнюю губу. В Украине рак нижней губы составлял в 2003 году 4,7 случая на 100.000 населения. Учитывая доступность для осмотра нижней губы, эта локализация злокачественных опухолей является одной из немногих, выявляемых в своем большинстве в ранних стадиях. Чаще раком нижней губы заболевают жители сельской местности, мужчины в 4 раза чаще, чем женщины. Отмечена прямая зависимость между шириной проживания и заболеваемостью населения раком нижней губы. Это связано с уровнем инсоляции, с курением крепких, низкосортных сортов табака, употреблением крепких, низкосортных спиртных напитков. Другим фактором, способствующим развитию рака нижней губы, является состояние полости рта: наличие кариозных зубов, травмирующих губу протезов.

### **Фоновые заболевания:**

- хронические трещины нижней губы
- хронические язвы нижней губы
- плоские диффузные лейкоплакии нижней губы

### **Факультативные предраки (в 15-25% перерождаются в рак):**

- папилломы
- кератоакантомы
- лейкоплакии с изъязвлением

### **Облигатные предраки (70-100%- малигнизируются):**

- болезнь Боуэна
  - хейлит Манганотти
  - ограниченный предраковый гиперкератоз
  - бородавчатый или узелковый предрак
- электроэксцизия  
или  
криодеструкция

### **Метастазирование.**

Лимфогенное - первым этапом являются поднижнечелюстные и подбородочные лимфатические узлы, вторым этапом – глубокие лимфоузлы шеи (заднечелюстные, вдоль внутренней яремной вены и сонной артерии), третий этап – надключичные.

### **Гистологическая классификация:**

- плоскоклеточный рак с ороговением (80-95%),
- плоскоклеточный рак без ороговения (4-18%),
- базальноклеточный рак (до 2%),
- недифференцированный рак (до 2%).

### **TNM клиническая классификация:**

T - первичная опухоль, оценивается по размеру опухоли в наибольшем измерении

Tx – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома

T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 - опухоль до 4 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль более 4 см в наибольшем измерении, но не выходит за границы губы

T4 - опухоль распространяется на окружающие структуры (кость, язык, кожу шеи)

N - региональные лимфатические узлы (регионарными считаются лимфоузлы шеи)

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастаз в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении

N2 - метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле, диаметром до 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, или билатеральные, или контрлатеральные метастатические лимфатические узлы, ни один из которых не более 6 см в наибольшем измерении

N2a – метастаз в гомолатеральном лимфоузле более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении

N2b – множественные метастазы в гомолатеральных лимфоузлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N2c – билатеральные или контрлатеральные метастатические лимфоузлы, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N3 - метастазы в лимфатических узлах более 6см в наибольшем измерении

Примечание: лимфоузлы по средней линии тела считаются гомолатеральными.

M - отдалённые метастазы

MX - нет данных для определения отдалённых метастазов

M0 - нет признаков отдалённых метастазов

M1 - имеются отдалённые метастазы

### Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis N0 M0
Стадия 1	T1 N0 M0
Стадия 2	T2 N0 M0
Стадия 3	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
Стадия 4	T4 N0-1 M0 любое T N2-3 M0 любое T любое N M1

### Диагностика.

Этап 1. Клинический. Производится сбор анамнеза, осмотр опухоли, пальпация нижней губы и региональных лимфатических узлов, оценка их состояния. Этот этап завершается формулировкой предположительного диагноза "рак", с указанием наиболее вероятного доброкачественного процесса. Это делается в связи с тем, что диагноз "рак" предполагает очень агрессивное, а иногда инвалидизирующее или обезображивающее лечение, и врач вправе его ставить только после морфологического подтверждения диагноза. Например: "дискератоз нижней губы, подозрение на рак".

Этап 2. Морфологическая верификация диагноза. Используется цитологический или гистологический методы исследования. Очень часто оба метода выполняются параллельно. Цитологический метод верификации диагноза выполняется в виде мазка - отпечатка, для чего снимается корочка с опухоли и делается мазок с раневой поверхности. Для гистологического исследования берется участок опухоли на границе с здоровой тканью (без некротических масс) конхотомом. При наличии увеличенных лимфатических узлов производится их пункционная биопсия. Этот этап диагностики завершается формулировкой окончательного диагноза с указанием стадии, например: "Рак нижней губы T2N0M0, II стадия" Как правило, в целях экономии времени сразу после осмотра больного врач - онколог выполняет забор материала для морфологического исследования во время первого посещения.

Этап 3. Параллельно назначается обследование органов наиболее вероятного отдалённого метастазирования:

- печень - УЗИ.
- легкие - рентгенография.

Этап 4. Выявление сопутствующей патологии, препятствующей лечению рака нижней губы. Как правило, этот этап выполняется одновременно с этапом 3, и обычно ограничивается консультацией терапевта, который оценивает состояние соматического здоровья пациента и определяет противопоказания к лучевой терапии или хирургическому лечению.

### Дифференциальная диагностика:

- Туберкулез
- Сифилис
- Кандидоз
- Герпес
- Саркоидоз
- Полиморфная эритема
- Болезнь Крона

### Лечение.

Лучевая терапия - основной метод лечения рака нижней губы. При раке губы I стадии выполняется в виде близкофокусной рентгенотерапии на первичный очаг. Суммарная доза 60-70 Гр., место опухоли изъязвляется, после чего происходит эпителизация дефекта нижней губы с образованием нежного рубца. Также может выполняться криодеструкция опухоли - производится путём быстрого замораживания тканей жидким азотом, после чего происходит некроз опухоли с образованием струпа с последующей эпителизацией.

При II стадии лечение начинается с глубокой рентгенотерапии в суммарной очаговой дозе до 60-70 Гр.

В случае наличия остаточной опухоли после проведенной лучевой терапии проводится хирургическое лечение. Прямоугольная резекция нижней губы. Смысл операции в том, что опухоль удаляется в пределах здоровых тканей отступая на 1,5-2 см. Для закрытия дефекта нижней губы разрезы продолжают от угла рта и параллельно нижнему краю нижней челюсти почти до уха. После этих операций остаются обезображивающие рубцы на лице.

Дистанционная гамма-терапия может использоваться и для облучения региональных лимфатических узлов при наличии их метастатического поражения по расщепленной методике с трехнедельным перерывом до суммарной очаговой дозы 55-60 Гр.

При сочетании лучевой терапии с локальной СВЧ-гипертермией, внутриартериальной химиотерапией наблюдаются лучшие результаты. Внутриартериальная регионарная химиотерапия проводится путем катетеризации лицевых артерий с введением метотрексата, циклофосфана, препаратов платины.

Хирургическое вмешательство выполняют через 3-4 недели после окончания лучевой терапии. У больных с III стадией рака проводят широкую резекцию или полное удаление губы с первичной или отсроченной пластикой дефекта. Футлярно-фасциальную шейную лимфодиссекцию выполняют с обязательным

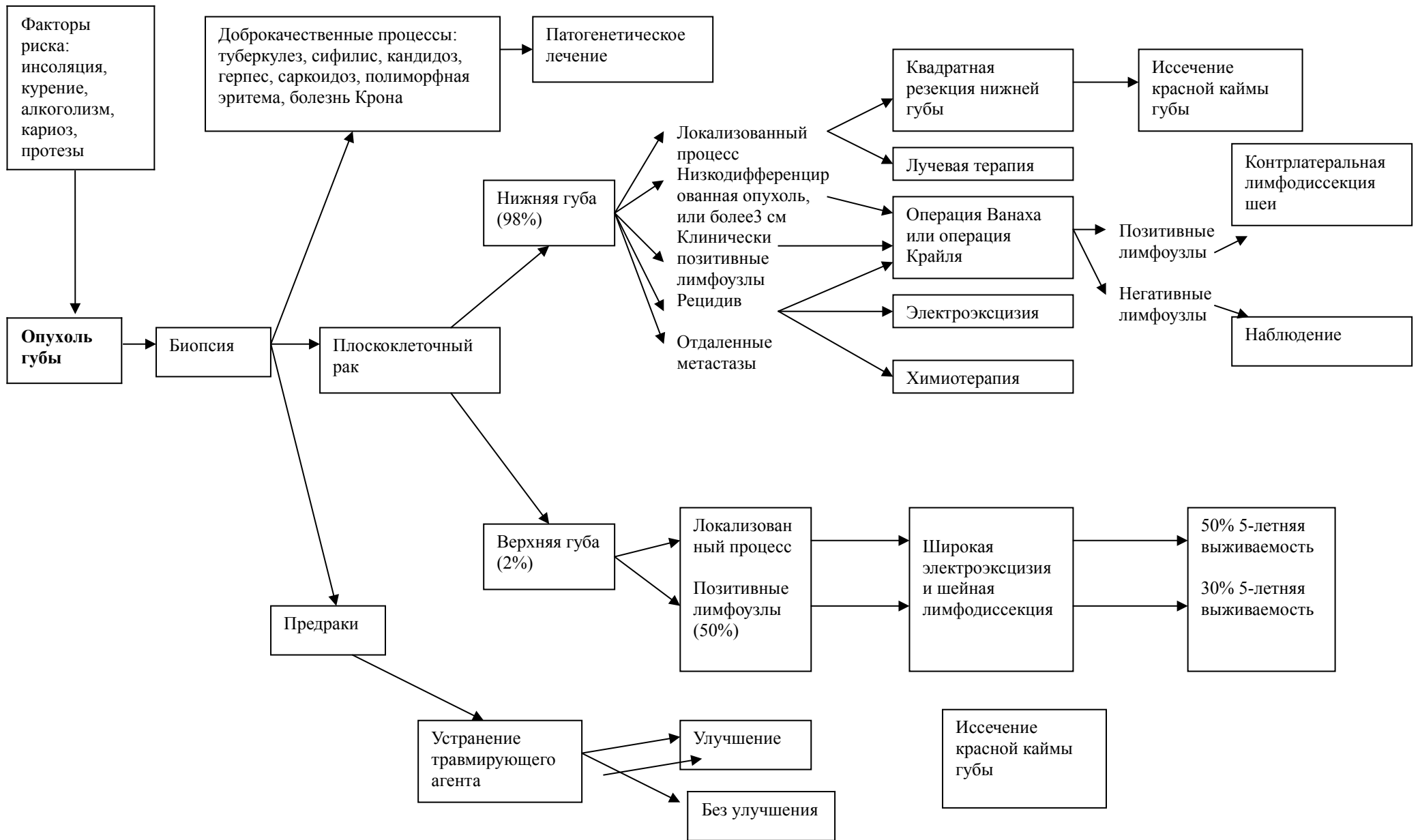
включением в блок удаляемых тканей верхней и средней групп глубоких яремных лимфатических узлов. Операцию Крайля выполняют при выявлении спаянных метастатических лимфоузлов с яремной веной.

У больных с IV стадией заболевания по возможности проводят расширенные и комбинированные операции с электроиссечением опухоли нижней губы, тканей подбородка, фрагмента нижней челюсти, тканей дна полости рта с фасциально-фулярной шейной лимфодиссекцией, с выполнением в дальнейшем многоэтапных пластических операций.

Риск локальных и регионарных рецидивов прямо пропорционален первичному размеру опухоли: T1 – 12-15%, T3 – 55-70%. При рецидивах рака губы после лучевой терапии показано широкое – не меньше 2-3 см от опухоли – электрохирургическое удаление или криохирургия.

**Прогноз** при раке нижней губы зависит от стадии заболевания, особенностей гистологической структуры, своевременности и адекватности лечения. Прогноз тем лучше, чем раньше поставлен диагноз и начато лечение. Стойкое излечение при всех стадиях заболевания составляет 50-70%. При I-II стадиях 5-летняя выживаемость наблюдается у 90% больных. Менее благоприятное течение при формах рака без ороговения и, особенно, при малодифференцированных раках.

На время лечения больные должны быть освобождены от работы, после окончания лечения больные I - II стадии не нуждаются в инвалидности, больные с III стадией нуждаются в инвалидности 3 группы сроком на 1 год, после чего необходимо рассмотреть вопрос о трудовой реабилитации.



## **Рак слизистой оболочки полости рта и языка.**

### **Эпидемиология.**

Рак полости рта составляет довольно разнообразную группу злокачественных заболеваний эпителиального происхождения альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей, языка, мягкого и твёрдого нёба, а также дна полости рта. На долю рака полости рта приходится не более 1,5 % от всех злокачественных новообразований. Однако это довольно разнообразная группа заболеваний протекает с общими закономерностями в течении, метастазировании, лимфооттоке, принципах лечения, что даёт право рассматривать эти заболевания в одной группе.

Заболеваемость раком полости рта занимает первое место среди злокачественных опухолей головы и шеи, и находится на уровне 8-9 на 100000 населения, составляя от 0,8% у женщин до 4,4% у мужчин от всех злокачественных новообразований в возрасте 55-65 лет. Такая довольно существенная разница обусловлена большим распространением курения среди мужчин.

### **Этиологические факторы:**

- привычки: жевание бетеля или наса, курение, употребление крепких алкогольных напитков
- употребление горячей пищи
- неудовлетворительное состояние стоматологической помощи населению - грубые протезы, кариозные зубы, отложения зубного камня, постоянная травматизация слизистой
- для женщин - синдром Plummer-Vinson (железодефицитная анемия, ахлоргидрия)

**Предопухолевые заболевания** для рака полости рта принято делить на облигатные и факультативные. К облигатным относят болезнь Боуэна. К факультативным - лейкоплакии, папилломатоз, хронические эрозии и изъязвления. Лечение, как правило, состоит в своевременном удалении участка поражения в пределах здоровой ткани.

Опухоль растёт, как правило, в виде узла, который довольно рано изъязвляется, сверху участок некроза покрыт фибриновым налетом. Рост происходит во все направления одновременно с распространением на альвеолярные отростки верхней и нижней челюстей. Окружающие ткани, учитывая их структуру и мягкость, инфильтрируются довольно рано.

**Метастазирование** в основном лимфогенное. Первым этапом метастазирования являются подчелюстной лимфатический коллектор, затем – шейные лимфоузлы.

**Гистологически** рак полости рта это практически всегда плоскоклеточный (95%) рак, и, крайне редко - аденокарцинома.

### **TNM клиническая классификация:**

T - первичная опухоль, оценивается по размеру опухоли в наибольшем измерении

Tx – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома

T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 - опухоль до 4 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль более 4 см в наибольшем измерении, но не выходит за границы губы

T4a – (резектабельные): опухоль распространяется на окружающие структуры (кортикальный слой кости, глубокие мышцы языка, верхнечелюстной синус, кожу лица)

T4b – (нерезектабельные): опухоль распространяется на жевательные мышцы, крылонебную пластинку или основу черепа и/или охватывает внутреннюю сонную артерию

N - региональные лимфатические узлы

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении

N2 - метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле, диаметром до 6 см в наибольшем измерении или множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, или билатеральные, или контрлатеральные метастатические лимфатические узлы, ни один из которых не более 6 см в наибольшем измерении

N2a – метастаз в гомолатеральном лимфоузле более 3 см, но не более 6 см в наибольшем измерении

N2b – множественные метастазы в гомолатеральных лимфоузлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N2c – билатеральные или контрлатеральные метастатические лимфоузлы, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N3 - метастазы в лимфатических узлах более 6см в наибольшем измерении

Примечание: лимфоузлы по средней линии тела считаются гомолатеральными.

M - отдалённые метастазы

MX - нет данных для определения отдалённых метастазов

M0 - нет признаков отдалённых метастазов

M1 - имеются отдалённые метастазы

**Группировка по стадиям:**

Стадия 0	Tis N0 M0
Стадия 1	T1 N0 M0
Стадия 2	T2 N0 M0
Стадия 3	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
Стадия 4A	T4a N0-1 M0 T1,2,3,4a N2 M0
Стадия 4B	T4b любое N M0 любое T N3 M0
Стадия 4C	любое T любое N M1

**Диагностика.**

Этап 1. Клинический. Производится сбор анамнеза, осмотр опухоли, пальпация нижней губы и региональных лимфатических узлов, оценка их состояния. Этот этап завершается формулировкой предположительного диагноза "рак", с указанием наиболее вероятного доброкачественного процесса. Это делается в связи с тем, что диагноз "рак" предполагает очень агрессивное, а иногда инвалидизирующее или обезображивающее лечение, и врач вправе его ставить только после морфологического подтверждения диагноза. Например: "лейкоплакия дна полости рта, подозрение на рак".

Этап 2. Морфологическая верификация диагноза. Используется цитологический или гистологический методы исследования. Очень часто оба метода выполняются параллельно. Цитологический метод верификации диагноза выполняется в виде мазка - отпечатка или соскоба. Для гистологического исследования берется участок опухоли на границе со здоровой тканью (без некротических масс) конхотомом. При наличии увеличенных лимфатических узлов производится их пункционная биопсия. Этот этап диагностики завершается формулировкой окончательного диагноза с указанием стадии, например: "Рак дна полости рта стадия II T2N0M0". Как правило, в целях экономии времени сразу после осмотра больного врач - онколог выполняет забор материала для морфологического исследования во время первого посещения.

Этап 3. Параллельно назначается обследование органов наиболее вероятного отдаленного метастазирования: легкие, печень. Для этого выполняется УЗИ органов брюшной полости (печень) и рентгенография легких.

**Дифференциальная диагностика:**

- Неспецифические воспалительные процессы, хронические язвы
- Сифилис
- Туберкулез
- Актиномикоз
- Доброкачественные опухоли

**Лечение.**

Лечение рака полости рта всегда чревато обезображивающим изменением лица, потерей или снижением речевой функции, оно, как правило, комбинированное, поэтому формулировка окончательного диагноза должна формулироваться коллегиально, на ВКК, о чем делается запись в амбулаторной карте больного. Одновременно составляется программа лечения.

Перед началом лечения должна проводиться санация полости рта. Лечение рака полости рта может быть лучевым, хирургическим или комбинированным. Химиотерапия этого заболевания малоэффективна и используется в паллиативных целях.

Лучевая терапия - основной метод лечения рака полости рта. Терапия может выполняться в виде близкофокусной рентгенотерапии. Суммарная очаговая доза на первичный очаг 50-60 Гр., с разовой дозой – 2,5 Гр., после чего происходит изъязвление, и эпителизация. Также возможно проведение внутритканевого облучения с Со<sup>60</sup> в сочетании с дистанционной гамма-терапией. Лучевая терапия может применяться в качестве единственного метода радикального лечения, но для повышения эффективности лечения распространенных и радиорезистентных форм рака применяют комбинацию с СВЧ-гипертермией. Лучевая гамма-терапия может использоваться и для облучения региональных лимфатических узлов при наличии их метастатического поражения. При распространенных опухолях полости рта используют внутриартериальную химиотерапию путем катетеризации язычных артерий в сочетании с дистанционной гамма-терапией.

Хирургическое лечение может выполняться в различных вариантах через 3-4 недели после окончания облучения. При начальных стадиях рака полости рта выполняют электроиссечение опухоли или криодеструкцию остаточной опухоли после предоперационной лучевой или химиотерапии. При наличии регионарных метастазов выполняют фасциально-футлярную шейную лимфодиссекцию или операцию Крайля. При местнораспространенных формах рака полости рта проводят различных объемов комбинированные операции в зависимости от распространенности опухолевого процесса и вовлечения тех или иных анатомических структур. Обширные дефекты замещают кожно-мышечными лоскутами или филатовским стеблем.

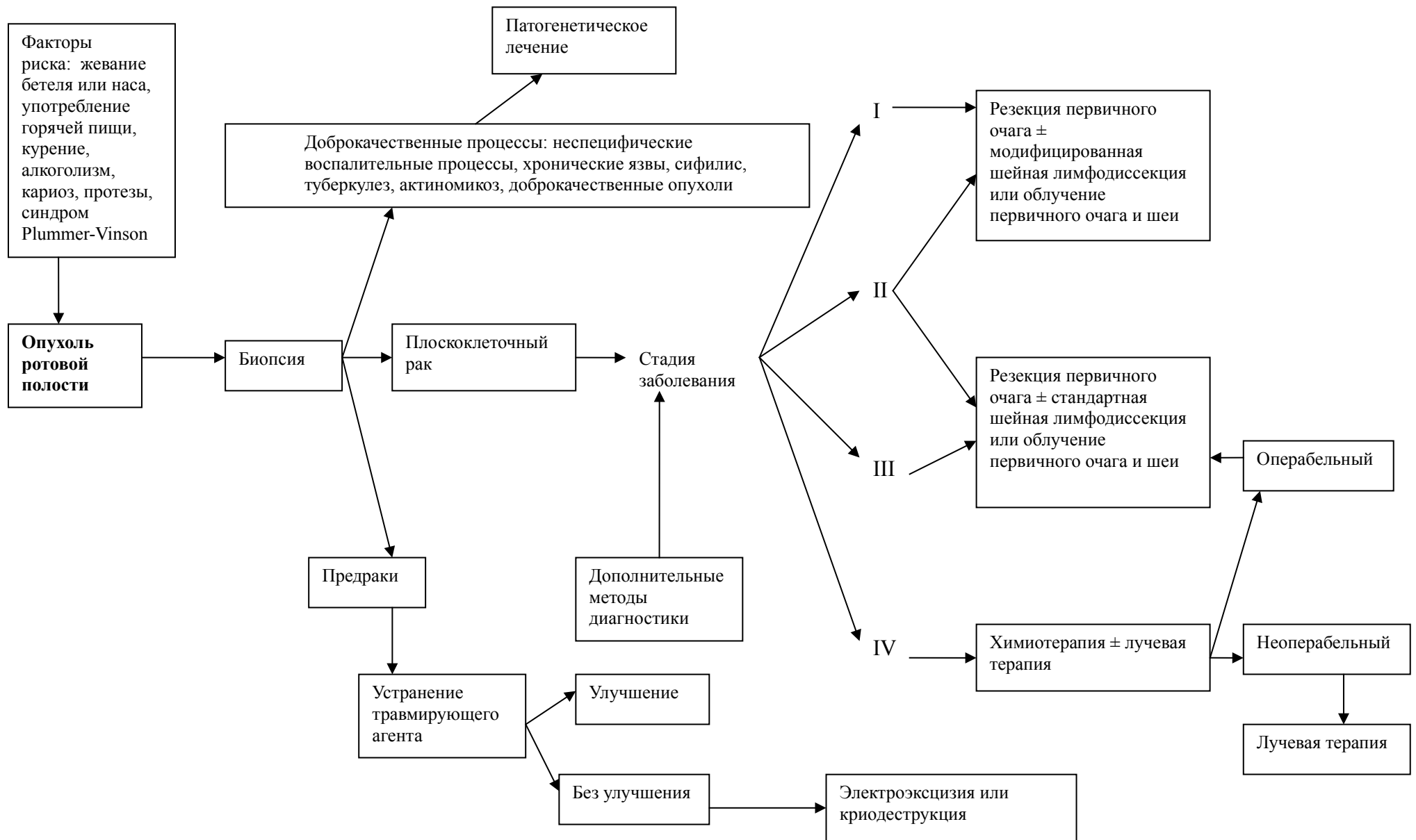


При неоперабельных процессах проводят паллиативную лучевую терапию, системную или внутриартериальную химиотерапию (используют метотрексат, препараты платины, антрациклины, фторурацил).

Для лечения рецидивов рака языка и слизистой оболочки полости рта последнее время все чаще применяют метод криодеструкции.

Особенности **прогноза** зависят от стадии заболевания, анатомической формы и гистологической структуры опухоли, вида и своевременности начатого лечения. Наиболее неблагоприятный прогноз у больных раком задней половины полости рта и языка при наличии инфильтративных форм распространенных новообразований. В I-II стадиях при локализации опухоли в передних отделах языка излечиваются 75-50% больных. Пятилетняя выживаемость зависит от локализации и стадии заболевания. По данным национального института рака США 5-летняя выживаемость колеблется от 42% (слизистая щеки) до 65-85% (нижняя челюсть, слизистая губы). При T1 5-летняя выживаемость составляет 80%, T2-55%, T3-25%. Та же зависимость наблюдается для метастатического поражения лимфатических узлов. Так при N0 5-летняя выживаемость составляет 60%, а при N1-30-38%.

На время лечения больные должны быть освобождены от работы, после окончания лечения больные I - II стадии не нуждаются в инвалидности, больные с III стадией нуждаются в инвалидности 3 группы сроком на 1 год, после чего необходимо рассмотреть вопрос о трудовой реабилитации. После комбинированного лечения с проведением операции Крайля наблюдается стойкая утрата трудоспособности с установлением II группы инвалидности.



## **Злокачественные опухоли челюстей.**

За последние годы наблюдается увеличение заболеваемости злокачественными опухолями челюстей. Опухоли этой локализации составляют приблизительно 1-2% всех злокачественных опухолей. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, в возрасте 40-60 лет.

### **Этиология:**

- Хронические воспалительные процессы слизистой оболочки гайморовой пазухи, альвеолярного отростка и неба
- Папилломатоз
- Доброкачественные опухоли
- Хроническая травма десен

### **Гистологические формы:**

- Плоскоклеточный рак с ороговением – 57%
- Плоскоклеточный рак без ороговения – 20%
- Железистый рак – 8%
- Соединительнотканые опухоли (саркомы) – 6%

### **Метастазирование:**

Лимфогенное: I этап – заглочечные, поднижнечелюстные лимфоузлы, II этап – лимфоузлы шеи.

### **TNM клиническая классификация:**

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 — первичная опухоль не определяется

Tis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

#### **Вернечелюстной синус**

T1 — опухоль ограничена слизистым слоем полости без эрозии или деструкции кости

T2 — опухоль вызывает эрозию или деструкцию кости за исключением задней стенки полости, но включая распространение на твердое небо и/или средний носовой ход;

T3 — опухоль распространяется на любую из таких структур: заднюю стенку максиллярного синуса, подкожные ткани, кожу щеки, нижнюю или медиальную стенку орбиты, подвисочную ямку, крыловидную часть, решетчатый синус

T4a — опухоль распространяется на что-либо из таких структур: содержимое передней части орбиты, кожу носа или щеки, минимальное распространение на переднюю черепную ямку, крыловидную пластину, основной или фронтальный синус

T4b — опухоль распространяется на что-либо из таких структур: верхушку орбиты, твердую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепномозговые нервы, не второй пары (V2), носоглотку или склон (clivus)

#### **Носовая полость и решетчатый синус**

T1 — опухоль ограничена любым одним разделом\* с деструкцией кости или без нее

T2 — опухоль охватывает два раздела в одном регионе или распространяется на прилежащий регион в носорешетчатом комплексе с деструкцией кости или без нее

T3 — опухоль распространяется на медиальную стенку или основание орбиты, верхнечелюстной синус, небо или решетчатую пластину

T4a — опухоль распространяется на что-либо из таких структур: содержимое передней части орбиты, кожу носа или щеки, минимальное распространение на переднюю черепную ямку, крыловидную пластину, основной или фронтальный синус

T4b — опухоль распространяется на что-либо из таких структур: верхушку орбиты, твердую оболочку, мозг, среднюю черепную ямку, черепномозговые нервы, не второй пары (V2), носоглотку или склон (clivus)

\* В носовой полости выделяют 4 анатомические раздела: перегородку, дно, латеральную стенку, пристенок.

В решетчатом синусе выделяют 2 анатомические раздела: правую и левую половину.

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными являются шейные лимфоузлы

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении

N2 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении, или множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, или билатеральные, или контралатеральные лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении

N2a — метастаз в гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении

N2b — множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N2c — билатеральные или контралатеральные метастазы в лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении;

N3 — метастазы в лимфатических узлах более 6 см в наибольшем измерении

Примечание: Лимфатические узлы по средней линии тела считаются гомолатеральными

M — отдаленные метастазы

Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов

M0 — отдаленные метастазы не определяются

M1 — имеются отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям:

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадія IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадія IVB	T4b	любое N	M0
	любое T	N3	M0
Стадія IVC	любое T	любое N	M1

#### Клинические симптомы:

##### Ринологические:

- гнойно-кровянистые выделения из носа;
- одностороннее затруднение или полное отсутствие носового дыхания;
- деформация внешнего носа, смещение носа в здоровую сторону;
- anosmia.

##### Стоматологические:

- зубная боль (чаще в области моляров);
- расшатывание зубов;
- дистопия зубов (латеральная девиация);
- деформация, утолщение альвеолярного отростка верхней челюсти, неба;
- тенденция к образованию ороантральных соединений после экстракции зубов;
- контрактура жевательных мышц (инвазия в область крылонебных мышц).

##### Офтальмологические:

- экзофтальм;
- диплопия;
- слезотечение (обструкция слезоносового протока);
- отек век;
- снижение остроты зрения.

##### Неврологические:

- прозопалгии (боль в области лица);
- симптоматические тригеминальные невралгии;
- парестезии в зоне иннервации суборбитального нерва;
- изнуряющая головная боль.

##### Симптомы поражения нижней челюсти:

- Резкая боль с иррадиацией по ходу нижнеальвеолярного нерва;
- Вздутие кости;
- Патологическая подвижность, выпадение зубов;
- Асимметрия лица;
- Спонтанные патологические переломы нижней челюсти;
- Тризм;
- Резорбция корней прилежащих зубов

#### Диагностика:

- Анамнез – нарастание клинических симптомов заболевания, отсутствие эффекта от лечебных мероприятий.
- Внешний осмотр, мануальное исследование, передняя и задняя риноскопия, осмотр полости рта, пальпаторное обследование регионарных лимфоузлов, рентгенообследование лицевого

скелета, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, обследование окулиста, фиброскопия.

- Морфологическая верификация - морфологическое исследование пунктата из гайморовой пазухи, или биоптата опухоли из носа или полости рта, если опухоль прорастает в эти анатомические отделы.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- доброкачественные одонтогенные опухоли,
- гигантоклеточные опухоли,
- фиброзная остеодистрофия,
- актиномикоз,
- воспалительные процессы

#### **Лечение.**

Сложные топографо-анатомические взаимоотношения участка верхней и нижней челюстей, поздняя диагностика опухолей определяют необходимость комбинированного лечения. Во всех случаях, когда можно выполнить операцию, преимущество предоставляют именно комбинированному методу лечения. Он состоит из 2 этапов:

Первый этап – состоит из предоперационного курса дистанционной гамма-терапии (суммарной дозой на очаг 50-60 Гр.).

Второй этап – электрохирургическое лечение через 3 – 4 недели после завершения курса лучевой терапии.

Методом выбора при местнораспространенных новообразованиях верхнечелюстной пазухи является максилэктомия. При распространении опухолей на решетчатый лабиринт, полость орбиты показаны расширенные операции, часто с экзентерацией орбиты. При этом следует планировать перед операцией перевязку внешней сонной артерии на стороне поражения для уменьшения интраоперационной потери крови.

При поражении нижней челюсти – резекция или экзартикуляция половины нижней челюсти.

При подозрении или наличии метастазов в области шеи одновременно с резекцией челюсти (если позволяет состояние больного) выполняют фасциально-футлярное удаление клетчатки шеи или операцию Крайля соответственно.

Возможно применение комбинированного метода лечения рака челюсти с применением внутриартериальной химиотерапии метотрексатом, последующей телегамматерапией по интенсивной методике (при ежедневном фракционировании по 5 Гр. суммарной дозой до 20 Гр.). Через 1-2 дня выполняется электрорезекция челюсти с закладкой в послеоперационную полость стенсового аппликатора с препаратами  $Co^{60}$  и подведением дозы на послеоперационную рану 35-40 Гр.

После лечения таким больным устанавливается II группа инвалидности. Кроме сложного протезирования, такие больные нуждаются в восстановительных операциях, обучении у логопеда, оздоровлении в домах отдыха и санаториях общего профиля.

#### **Реабилитация.**

Больные, которым проведены оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей челюстей, нуждаются в сложном челюстно-лицевом протезировании.

**Прогноз** неблагоприятен: уже в течение 1 года после комбинированного лечения наблюдается от 30% до 60% рецидивов. Химиотерапия и лучевая терапия, как правило, дают кратковременный эффект. 5-летняя выживаемость таких больных составляет – 18-30%.

## **Злокачественные опухоли слюнных желез.**

### **Эпидемиология.**

По данным литературы злокачественные опухоли слюнных желез составляют 1-2% от всех онкологических заболеваний.

Чаще всего поражаются онкологическим процессом околоушные слюнные железы (90%), поднижнечелюстные - 9%, подъязычные - 1%. Опухоли слюнных желез наблюдаются преимущественно в возрасте от 30 до 60 лет.

**Гистологическая классификация:**

1. Эпителиальные опухоли (90-95%)
  - А. Аденомы
    - 1) Полиморфная аденома (смешанная опухоль) – до 60%
    - 2) Мономорфные аденомы
      - а) аденолимфома
      - б) оксифильная аденома
      - в) другие типы.
  - Б. Мукоэпидермоидная опухоль(10%)
  - В. Ациноклеточная опухоль (10%)
  - Г. Карциномы (17%)
    - Аденокистозная карцинома (цилиндрома)
    - Аденокарцинома
    - Эпидермоидная карцинома (плоскоклеточный рак)
    - Недифференцированная карцинома
    - Карцинома в полиморфной аденоме (злокачественная смешанная опухоль)
2. Неэпителиальные опухоли
3. Неклассифицируемые опухоли
4. Родственные состояния

**TNM клиническая классификация:**

- T — первичная опухоль
- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 — первичная опухоль не определяется
- Tis — преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
- T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении без экстрапаренхиматозного распространения \*
- T2 — опухоль свыше 2 см, но до 4 см в наибольшем измерении без экстрапаренхиматозного распространения\*
- T3 — опухоль с экстрапаренхиматозным распространением без поражения седьмого нерва (лицевого) и/или свыше 4 см, но до 6 см в наибольшем измерении \*
- T4a — опухоль распространяется на кожу, нижнюю челюсть, слуховой канал, и/или лицевой нерв
- T4b — опухоль распространяется на основание черепа и/или крылонебную пластину и/или охватывает сонную артерию

Примечание: \*- экстрапаренхиматозным распространением являются клинические или макроскопические данные инвазии кожи, мягких тканей, кости или нерва

- N — регионарные лимфатические узлы
- Регионарными лимфатическими узлами являются шейные лимфатические узлы
- Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0 — нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов
- N1 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении
- N2 — метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении, либо множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, либо билатеральные, либо контралатеральные метастатические лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении
- N2a — метастаз в гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении
- N2b— множественные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении
- N2c — билатеральные или контралатеральные метастазы в лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении;
- N3 — метастазы в лимфатических узлах свыше 6 см в наибольшем измерении

Примечание: Лимфатические узлы по средней линии тела считаются гомолатеральными

- M — отдаленные метастазы
- Mx — недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов
- M0 — отдаленные метастазы не определяются
- M1 — имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям:**

Стадия I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0

Стадия II	T3	N0	M0
Стадия III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
	любое T	N3	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### **Диагностика:**

- Анамнез.
- Морфологическая верификация – пункционная биопсия, цитологическое исследование секрета пораженной железы.
- Сиалография.
- Рентгенография костей лицевого скелета.
- Ультразвуковое исследование.
- Радионуклидные методы исследования (сканирование слюнных желез).
- Компьютерная томография.

#### **Дифференциальный диагноз:**

- доброкачественные опухоли слюнных желез,
- кисты,
- воспалительные процессы,
- туберкулез,
- актиномикоз.

#### **Лечение.**

Лечение аденом слюнных желез – основным методом является хирургический. Лечение полиморфных аденом, учитывая их склонность к рецидивированию, имеет некоторые особенности.

При поражении околоушной слюнной железы опухоль следует удалять с прилегающей к ней тканью железы. Если опухоль расположена в толще железы – выполняют субтотальную или тотальную паротидэктомию с сохранением (препарированием) ветвей лицевого нерва.

При поражении других слюнных желез опухоль удаляют вместе с железой. Выжидательная тактика опасна, принимая к сведению достаточно высокую вероятность малигнизации.

Лечение злокачественных опухолей слюнных желез – преимущественно комбинированное. В плане комбинированного лечения предусматривается:

I этап – проведение предоперационного курса дистанционной гамма-терапии с суммарной очаговой дозой 55 - 60 Гр, при наличии регионарных метастазов в поля облучения включаются и зоны метастазирования.

II этап – через 3 - 4 недели после лучевой терапии выполняется оперативное вмешательство.

Лечение рака слюнной железы заключается в проведении паротидэктомии (без сохранения ветвей лицевого нерва) с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи со стороны поражения в одном блоке со слюнной железой. В случае наличия множественных или несмещаемых шейных метастазов выполняется операция Крайля.

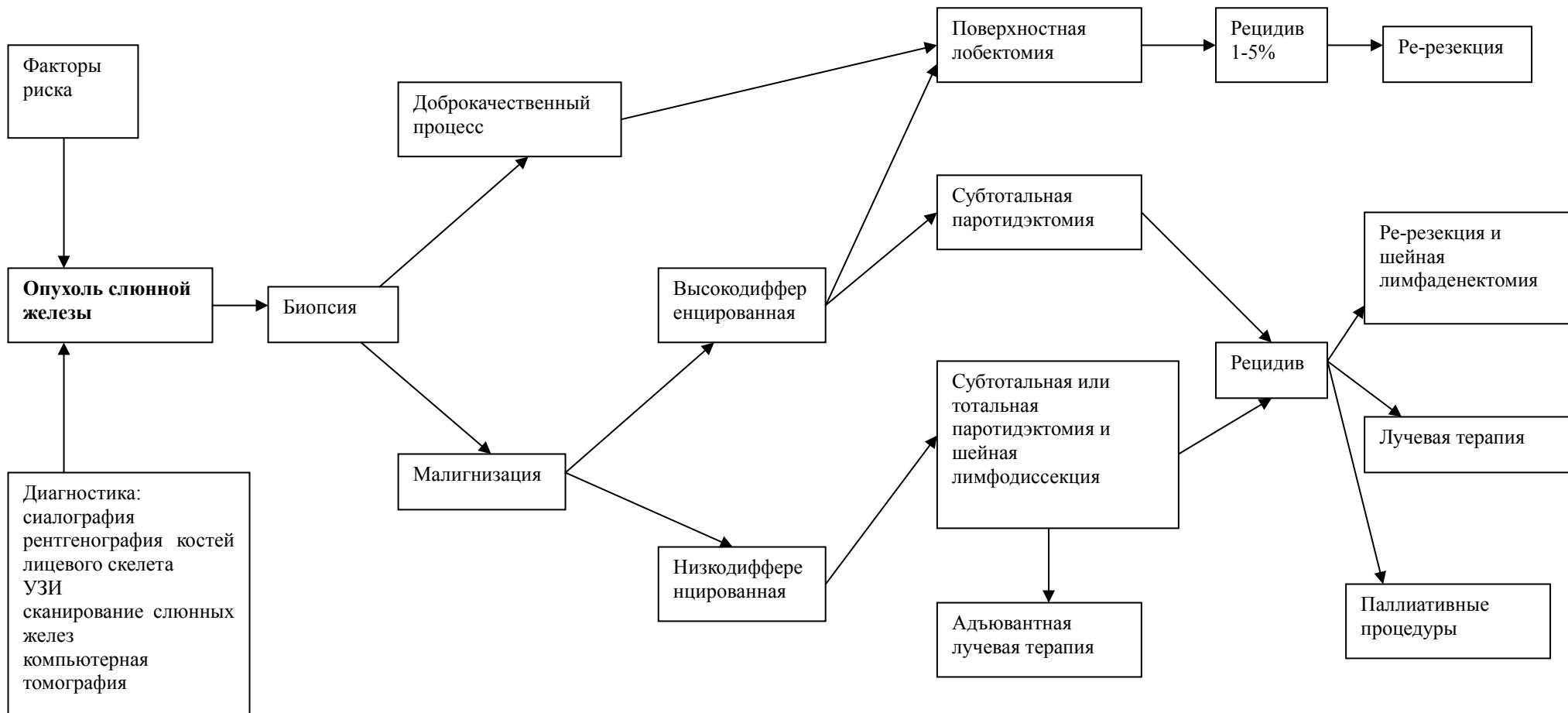
При локализации опухоли в поднижнечелюстной слюнной железе выполняют фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи вместе с пораженной железой или операцию Крайля по показаниям.

При запущенных формах злокачественных опухолей слюнных желез показана паллиативная лучевая терапия (до 70 Гр. на курс), химиотерапия (в отдельных случаях внутриаартериальная) метотрексатом, блеомицином, адриамицином, комплексными соединениями платины.

#### **Реабилитация и работоспособность.**

Радикальные операции на слюнных железах сопровождаются инвалидизацией больных, что обусловлено пересечением ствола лицевого нерва, в результате чего возникает парез мимической мускулатуры соответствующей стороны. Возможны также нарушения функций верхней конечности соответствующей стороны после выполнения операции Крайля. Такие больные получают III-II группу инвалидности. Повреждение лишь отдельных веточек лицевого нерва при хирургическом лечении доброкачественных опухолей околоушной железы требует длительного восстановительного лечения.

**Прогноз** при злокачественных опухолях слюнных желез неблагоприятен, вылечивание наблюдается лишь в 20% - 25% больных. Считается, что отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей поднижнечелюстной слюнной железы хуже, чем результаты лечения околоушной железы.





## **Злокачественные опухоли глотки.**

### **Эпидемиология.**

Злокачественные опухоли глотки в структуре онкологических заболеваний составляют приблизительно 3%. Около 10% этих опухолей локализуется в носоглотке. 85% злокачественных опухолей носоглотки эпителиального происхождения, 7% составляют лимфомы. Рак носоглотки чаще возникает у молодых людей. Мужчины болеют в 3-4 раза чаще женщин.

### **Этиология.**

Факторы, приводящие к возникновению рака носоглотки, выучены недостаточно. У больных раком носоглотки часто выявляют высокий титр антител к герпесоподобному вирусу Эпштейн - Барр.

### **Гистологическая классификация:**

- плоскоклеточный рак (70 - 75%);
- недифференцированные формы рака;
- лимфоэпителиомы (опухоль Шминке);
- саркомы (лимфосаркомы, веретенчатые).

### **TNM клиническая классификация:**

T – Первичная опухоль:

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma in situ.

#### **Ротоглотка**

T1 – опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль свыше 2 см, но не больше, чем 4 см в наибольшем измерении

T3 – опухоль свыше 4 см в наибольшем измерении

T4a – опухоль распространяется на гортань, глубокие мышцы языка, медиальную часть твердого неба или нижнюю челюсть

T4b – опухоль распространяется на латеральную часть крыловидной мышцы, крыловидную пластину, латеральную часть носоглотки или основание черепа или охватывает сонную артерию

#### **Носоглотка**

T1 – опухоль ограничена носоглоткой

T2 – опухоль распространяется на мягкие ткани ротоглотки и/или полость носа

T2a – без распространения на окологлотковый участок \*

T2b – с распространением на окологлотковый участок \*

T3 – опухоль прорастает в костные структуры и/или параназальные синусы

T4 – опухоль с интракраниальным распространением и/или поражением черепно-мозговых нервов, подвисочной ямки, гипофаринкса, или орбиты

Примечание: \*распространение на окологлотковый участок означает заднебоковую инфильтрацию опухоли за границы фаринго-базиллярной фасции.

#### **Гортаноглотка**

T1 – опухоль ограничена одним анатомическим разделом гортаноглотки\* и имеет не более, чем 2 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль распространяется больше, чем на один анатомический раздел гортаноглотки либо соседние структуры, либо имеет свыше 2 см, но до 4 см в наибольшем измерении, без фиксации половины гортани

T3 – опухоль размером свыше 4 см в наибольшем измерении с фиксацией половины гортани

T4a – опухоль распространяется на щитовидный/перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод или центральную часть мягких тканей (которая включает предгортанный слой мышц или подкожный жир)

T4b – опухоль распространяется на предverteбральную фасцию, охватывает сонную артерию или захватывает структуры средостения

\*Анатомические разделы гортаноглотки:

Глоточно-пищеводное соединение (заперстневидно-хрящевая область): занимает пространство от уровня черпаловидного хряща и складок до нижней границы перстневидного хряща, формируя переднюю стенку гортаноглотки.

Грушевидный синус: занимает пространство от гортанно-надгортанниковой складки до верхнего края пищевода, латерально ограниченный щитовидным хрящом, медиально – поверхностью черпаловидно-надгортанниковой складки и черпаловидным та перстневидным хрящами.

Задняя стенка гортаноглотки: занимает пространство от уровня валекул до уровня нижнего края перстневидного хряща и от верхушки одного грушевидного синуса до другого.

N — регионарные лимфатические узлы (рото- и носоглотка), регионарными являются шейные лимфоузлы.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении

N2 – метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении, либо многочисленные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, либо билатеральные, либо контралатеральные метастатические лимфатические узлы размером до 6см в наибольшем измерении

N2a – метастаз в гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении

N2b – многочисленные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N2c – билатеральные или контралатеральные метастатические лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении

N3 – метастазы в лимфатических узлах размером свыше 6 см в наибольшем измерении

Примечание: лимфатические узлы по средней линии тела считаются гомолатеральными.

N – регионарные лимфатические узлы (носоглотка)

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – односторонние метастазы в лимфатическом узле(ах) до 6 см в наибольшем измерении, выше надключичной ямки

N2 – двусторонние метастазы в лимфатическом узле(ах) до 6 см в наибольшем измерении выше надключичной ямки

N3 – метастазы в лимфатическом узле(ах)

(a) – свыше 6 см в наибольшем измерении

(b) – в надключичной ямке

Примечание: Лимфатические узлы по средней линии тела считаются гомолатеральными.

M — отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям (рото- и гортаноглотка):

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
	любое T	N3	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### Группировка по стадиям (носоглотка):

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2a	N0	M0
Стадия IIВ	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
Стадия III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Стадия IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IVB	любое T	N3	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### Клинические симптомы:

Носоглоточные:

- заложенность носа;

- ринолалия;
- носовые кровотечения;
- снижение слуха;
- выпячивание мягкого неба.

Симптомы, связанные с распространением опухоли на смежные органы и ткани:

- головная боль;
- серозный средний отит;
- при поражении III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов – диплопия, конвергирующий страбизм, расширение зеницы;
- при поражении V пара - потеря болевой чувствительности и парестезии кожи лба, век;
- поражение IX, X, XI пар черепно-мозговых нервов предопределяет гомолатеральный парез мягкого неба, гортани и глотки с нарушением глотания, охрипший голос, кашель, атрофию мышц надплечья.

Симптомы, связанные с регионарными или отдаленными метастазами:

- поэтапное метастазирование дифференцированных плоскоклеточных раков в регионарные лимфатические узлы (заглоточные, глубокие яремные лимфатические узлы шеи, надключичные лимфатические узлы);
- нарушение этапности метастазирования недифференцированных злокачественных опухолей и лимфоэпителиом – раннее поражение отдаленных лимфоузлов (средостение, субкасилярных, забрюшинных лимфоузлов).

**Триада Троттера** у больных раком носоглотки:

- 1) ограничение подвижности мягкого неба;
- 2) тригеминальная невралгия;
- 3) заложенность ушей.

**Диагностика:**

- назофарингоскопия;
- фиброскопия с проведением биопсии;
- рентгенологические методы;
- компьютерная томография;
- цитологическое исследование пунктата.

**Дифференциальная диагностика:**

- банальные воспалительные процессы;
- туберкулез;
- сифилис;
- фиброма носоглотки и другие доброкачественные процессы.

**Лечение.**

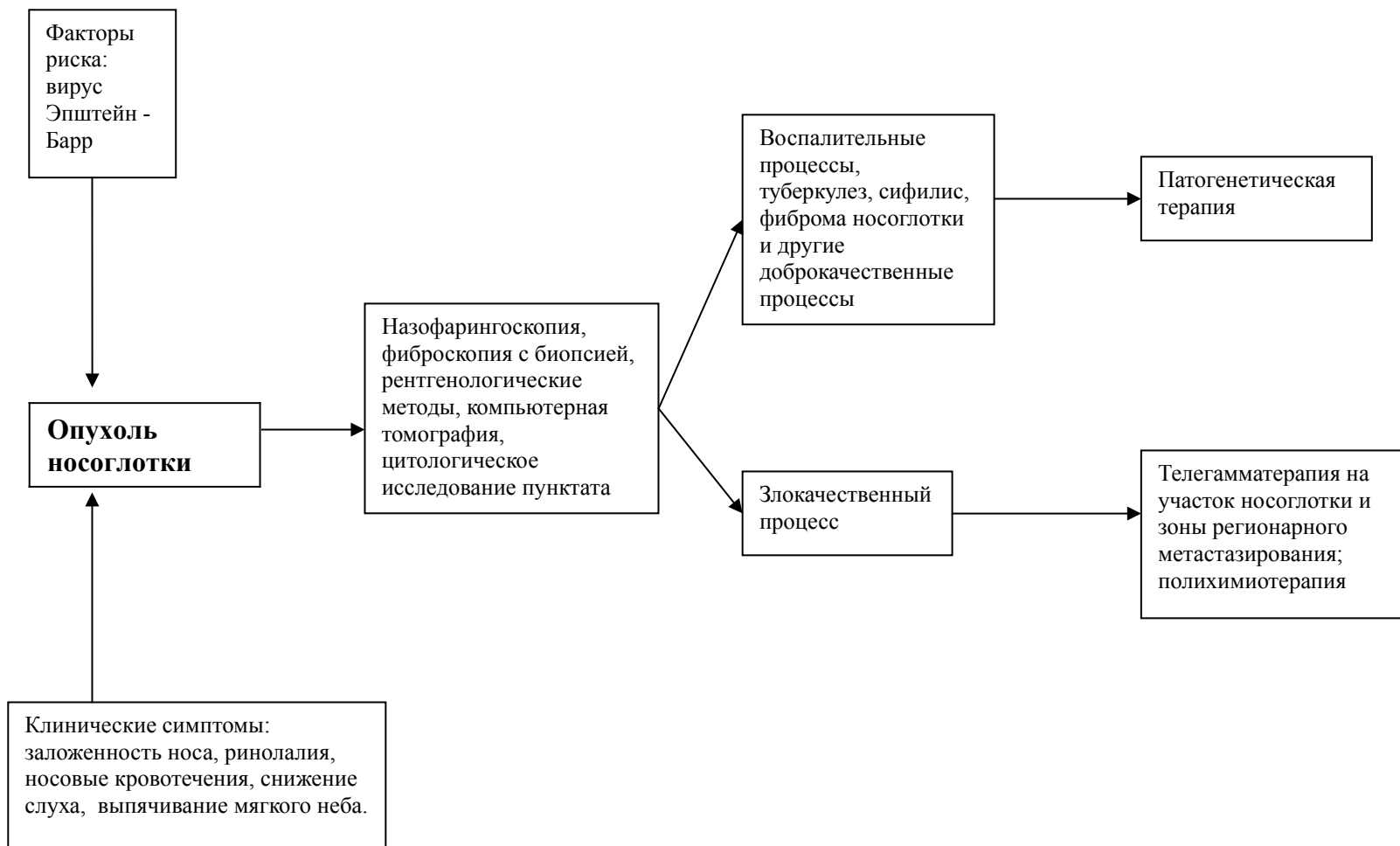
В результате сложных анатомо-топографических взаимоотношений носоглотки хирургическое лечение практически не проводится.

Основным методом лечения является телегамматерапия на участок носоглотки и зоны регионарного метастазирования. На первичный очаг суммарная доза составляет 60-65 Гр., на лимфатические узлы шеи – 40-45 Гр.

Хорошие результаты получают от применения химио- и лучевой терапии. Применяют схемы полихимиотерапии, включающие сочетания фторурацила, циклофосфана, препаратов платины, адриамицина.

**Прогноз.**

При злокачественных опухолях носоглотки прогноз неблагоприятен. Пятилетнее выживание составляет 40% у больных, которые не имели метастазов в лимфатические узлы. У больных с поражениями регионарных лимфоузлов 5-летняя выживаемость наблюдается в 20%.



## **Злокачественные опухоли ротоглотки.**

### **Эпидемиология.**

По отношению ко всем злокачественным опухолям глотки опухоли ротоглотки составляют 40-60%. За последние десятилетия количество больных раком полости рта и ротоглотки почти удвоилось. Соотношение мужчин и женщин, которые заболели раком ротоглотки, составляет 6:1.

Частота поражения разных отделов ротоглотки:

1. корень языка
2. небные миндалины
3. небные дужки
4. мягкое небо
5. задняя стенка глотки

### **Этиология.**

- курение табака,
- употребление горячительных спиртных напитков,
- употребление острой и слишком горячей еды,
- иммунодефицит,
- генетические нарушения.

### **Гистологическая классификация:**

Подавляющее большинство злокачественных опухолей ротоглотки имеет строение плоскоклеточного рака:

- с ороговением
- без ороговения
- малодифференцированного.

Разновидностью плоскоклеточного рака глотки является лимфоэпителиома (опухоль Шминке), которая поражает преимущественно лимфоидное кольцо Вальдейера - Пирогова.

Рак малых слюнных желез (преимущественно неба и корня языка) составляет близко 3% от всех раков ротоглотки. Неэпителиальные злокачественные опухоли ротоглотки встречаются редко.

### **Клинические симптомы:**

Больные раком ротоглотки жалуются на боль в горле с иррадиацией в ухо, изменение тембра голоса - симптом "горячей картофелины во рту", дисфагию.

Часто первыми проявлениями опухолей ротоглотки являются метастазы в лимфатические узлы шеи.

В запущенных случаях у пациентов создается угроза асфиксии, наблюдаются явления кахексии, анорексии и общей интоксикации.

Раковые опухоли корня языка распространяются вдоль мышц к подъязычной кости, на валекулы, надгортанник.

Рак ротоглотки часто возникает на миндалинах. Плоскоклеточный рак обычно представлен язвенными формами с глубокой инфильтрацией. Такие опухоли имеют тенденцию к распространению на другие участки ротоглотки и гортаноглотки. В результате поражения прилегающих ветвей нервов и жевательных мышц возникают резкая боль и контрактура жевательных мышц.

Лимфоэпителиома макроскопически имеет вид узла или крупнобугристого плотноэластичного образования, покрытого сначала неизменной слизистой оболочкой.

Клиническое течение лимфоэпителиомы характеризуется инфильтративным ростом и ранними регионарными и отдаленными метастазами. Темпы роста метастазов могут значительно опережать развитие самой первичной опухоли.

### **Диагностика.**

Близко 80% больных злокачественными опухолями ротоглотки обращаются за медицинской помощью с уже запущенными процессами III-IV стадии. Невзирая на то, что ротоглотка вполне доступна для осмотра, ранние стадии злокачественных опухолей обычно не обнаруживаются ни специалистом, ни самым больным. Поэтому некоторые исследователи называют этот участок "молчаливой зоной". Установление диагноза злокачественной опухоли ротоглотки – базируется на данных анамнеза, результатах инструментальных, рентгенологического и морфологического методов обследования.

### **Дифференциальный диагноз:**

- сифилис,
- туберкулез,
- ангина Венсана,
- гипертрофия миндалин,
- доброкачественные опухоли,
- системные заболевания.

### **Лечение.**

В результате сложных анатомо-топографических взаимоотношений, применение хирургического лечения ограничено преимущественно небольшими размерами опухоли.

При распространенных опухолях преимущество предоставляется дистанционной гамма-терапии суммарной очаговой дозой 60-70 Гр, с охватыванием зон метастазирования (40-45 Гр.). Внутриартериальная химиотерапия улучшает эффект лечения.

Лимфоэпителиомы чувствительны к лучевой и химиотерапии, но они часто рецидивируют.

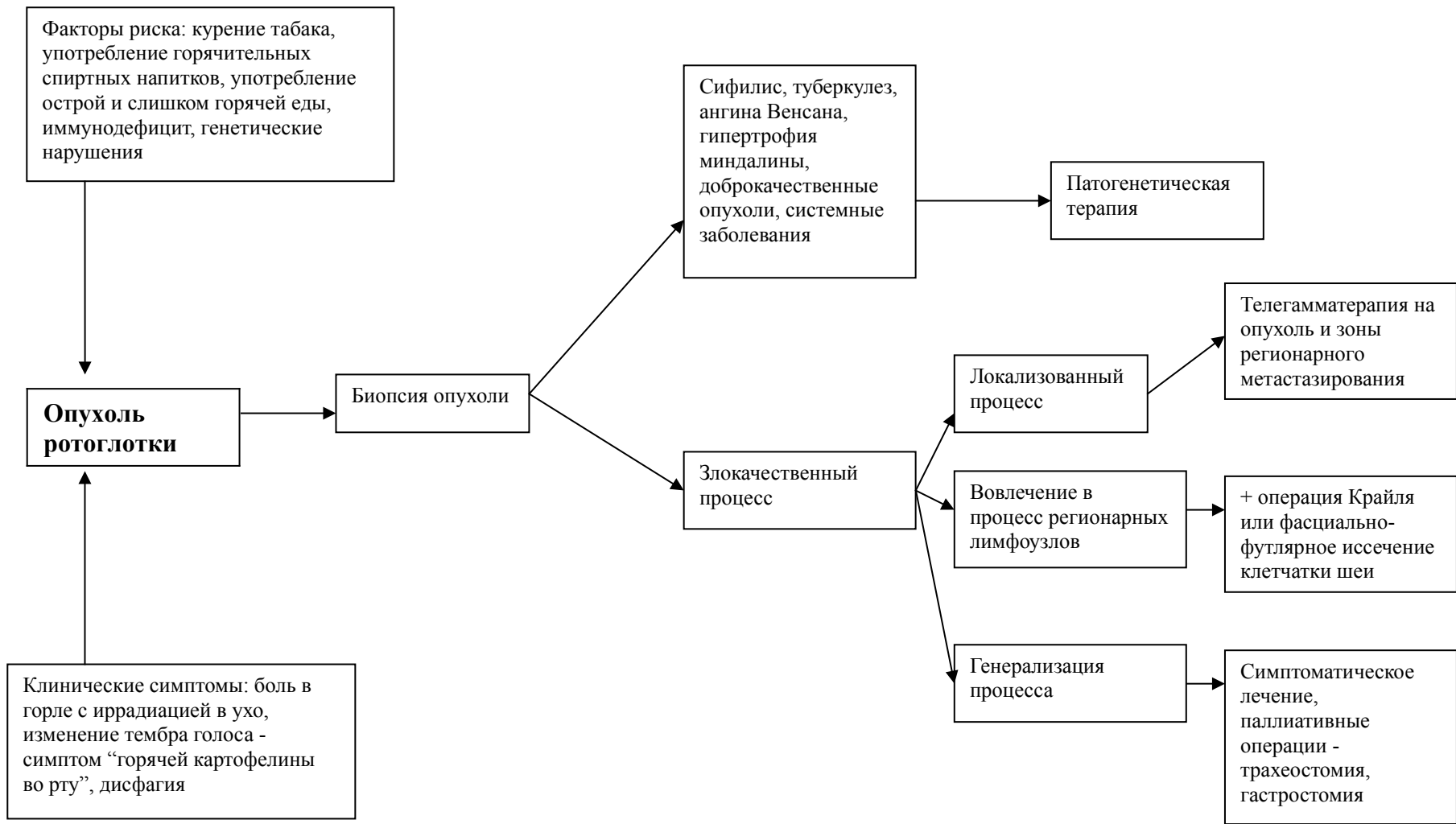
Регионарные метастазы на шее удаляют посредством операции Крайля или фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи.

В поздних стадиях проводят симптоматическое лечение и выполняют паллиативные операции – трахеостомию, гастростомию, перевязку приводящих сосудов.

**Прогноз.**

Прогноз зависит от сроков установления диагноза, неблагоприятный.

У больных раком миндалин 5-летняя выживаемость составляет от 65% при T1 и до 20% при T4; раком корня языка - 60% при T1 и до 10-20% при T4; раком мягкого неба - 20-75%. Наличие метастазов в лимфатических узлах уменьшает 5-летнюю выживаемость больных.



## **Злокачественные опухоли гортаноглотки.**

### **Эпидемиология.**

Злокачественные опухоли гортаноглотки составляют близко 50-60% злокачественных опухолей глотки. Болеют чаще люди в возрасте 40-59 лет. Соотношение мужчин и женщин среди больных раком гортаноглотки составляет 6:1.

### **Этиология.**

- курение,
- употребление алкоголя,
- горячих и острых кушаний,
- ионизирующее излучение.

### **Клинические симптомы.**

Характерной для рака гортаноглотки является триада: боль в горле, иррадиация в ухо, дисфагия.

Целесообразным является распределение всех симптомов на две группы: глоточные и гортанные.

К глоточным симптомам принадлежат першение, боль при глотании, дисфагия, ощущение постороннего тела в горле, гиперсаливация.

К гортанным симптомам принадлежат: охриплость, кашель, стеноз гортани.

Часто первыми признаками рака гортаноглотки является появление увеличенных метастатических лимфатических узлов на шее (преимущественно верхние и средние яремные).

Злокачественные опухоли гортаноглотки чаще всего возникают в грушеобразном синусе. Преобладает инфильтративная форма рака с направлением роста в сторону гортани.

### **Диагностика.**

Рак гортаноглотки принадлежит к “молчаливой зоне”, и поэтому некоторое время опухоль растет бессимптомно.

Самым доступным инструментальным методом исследования является косвенная фаринголарингоскопия.

Ценным методом исследования является фиброфаринголарингоскопия. Исследование выполняется во время фонации.

Существенную роль в диагностике рака гортаноглотки играет рентгенография с контрастированием и без, компьютерная томография.

Завершающим этапом диагностики является морфологическая верификация процесса. Биопсия выполняется под контролем косвенной фарингоскопии или фиброфарингоскопии. Также при наличии метастатических лимфатических узлов выполняется пункционная биопсия лимфоузлов.

### **Лечение.**

Основным методом лечения рака гортаноглотки является комбинированный.

В плане комбинированного лечения проводится курс предоперационной телегамматерапии (40-45 Гр). Через 3-4 недели выполняется ларингофарингэктомия с радикальной шейной лимфаденэктомией.

Лучевая терапия как самостоятельный радикальный метод лечения применяется у больных со стадиями T1 - T2.

Как паллиативный метод, лучевая терапия проводится у больных с противопоказаниями к хирургическому лечению.

### **Реабилитация.**

После радикальных операций возникает потребность в реконструкции фарингостомы и шейного отдела пищевода. Используются местные кожные лоскуты – дельтапекторальные лоскуты и Филатовский стебель.

### **Прогноз.**

Прогноз неблагоприятен, что связано с интенсивным инфильтративным ростом рака гортаноглотки и высокой склонностью к метастазированию. 5-летняя выживаемость больных раком гортаноглотки составляет 20%.



## **Злокачественные опухоли гортани.**

### **Эпидемиология.**

Из общего количества больных злокачественными опухолями, больные раком гортани в Украине составляют 4-6%. Болеют преимущественно мужчины (95-97% больных раком гортани). Заболевание наблюдается преимущественно в возрасте 35-65 лет.

### **Этиология.**

- курение табака;
- злоупотребление алкоголем;
- профессиональные вредности;
- хронические воспалительные процессы в гортани.

### **Предраковые заболевания:**

#### **Облигатные:**

- папиллома;
- папилломатоз гортани;
- лейкоплакия;
- пахидермия.

#### **Факультативные:**

- фибромы;
- кисты;
- хронический ларингит.

### **Гистологическая классификация:**

- плоскоклеточный рак (с ороговением – 80-90% и без ороговения – близко 10%),
- аденокарцинома,
- цилиндрома,
- мукоэпидермоидный рак,
- саркомы.

**Метастазирование** рака гортани происходит преимущественно лимфогенно.

Лимфатические узлы - зоны регионарного метастазирования:

- глубокие яремные (верхние, средние и нижние);
- предгортанные;
- паратрахеальные;
- надключичные лимфатические узлы.

### **TNM клиническая классификация:**

T – первичная опухоль

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma in situ

Надгортанниковый участок

T1 – опухоль ограничена одним анатомическим разделом\* надгортанникового участка с сохранением подвижности голосовых связок

T2 – опухоль поражает слизистый слой более одного из соседних анатомических разделов\* надгортанниковой части, или надгортанника, или участков вне надгортанниковой части (например, слизистый слой корня языка, валекулы, медиальной стенки грушевидного синуса) без фиксации гортани

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и /или распространением на любую из таких структур: запястно-хрящевой участок, преднадгортанниковые ткани, глубокие слои корня языка

T4a – опухоль распространяется на щитовидный хрящ и /или проникает вглубь тканей шеи за гортанью (например, трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, щитовидную железу или пищевод)

T4b – опухоль распространяется на предverteбральное пространство, охватывает сонную артерию или распространяется на структуры средостения

\*Анатомические разделы надгортанниковой области:

надгортанник (исключая переднюю поверхность, гортанную поверхность)

черпаловидно-подгортанная складка, гортанная часть

черпаловидный хрящ

ненастоящие связки

Надгортанник

T1 – опухоль ограничена голосовой связкой (связками) (может захватывать переднюю или заднюю комиссуру) с сохранением подвижности голосовых связок

T1a – опухоль ограничена одной голосовой связкой

T1b – опухоль распространяется на обе голосовые связки

T2 – опухоль распространяется на надгортанниковую и/или подгортанниковую части, и /или нарушает подвижность голосовых связок

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок

T4a – опухоль распространяется на щитовидный хрящ и /или проникает вглубь тканей шеи за гортанью (например, на трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, щитовидную железу или пищевод)

T4b - опухоль распространяется на предverteбральное пространство, охватывает сонную артерию или распространяется на структуры средостения

Подгортанниковый участок

T1 – опухоль ограничена подгортанниковым участком

T2 – опухоль распространяется на голосовую связку (связки) с нормальной или нарушенной подвижностью

T3 – опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок

T4a – опухоль распространяется на перстневидный или щитовидный хрящ и /или проникает в другие ткани за пределы гортани (например, на трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие мышцы языка, щитовидную железу или пищевод)

T4b - опухоль распространяется на предverteбральное пространство, охватывает сонную артерию или распространяется на структуры средостения

N – Регионарные лимфатические узлы (регионарными являются шейные)

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 3 см в наибольшем измерении

N2 – метастазы в одном гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении, либо многочисленные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении, либо билатеральные, либо контрлатеральные метастатические лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении

N2a – метастаз в гомолатеральном лимфатическом узле до 6 см в наибольшем измерении

N2b – многочисленные метастазы в гомолатеральных лимфатических узлах, ни один из которых не превышает 6 см в наибольшем измерении

N2c – билатеральные или контрлатеральные метастатические лимфатические узлы размером до 6 см в наибольшем измерении

N3 – метастазы в лимфатических узлах размером свыше 6 см в наибольшем измерении

Примечание: Лимфатические узлы по средней линии тела считаются гомолатеральными.

M – Отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

**Группировка по стадиям:**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
	любое T	N3	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

**Клинические симптомы:**

- охрипший голос,
- стридор,
- дисфагия,
- кашель,
- аспирация,
- кровохаркание.

**Диагностика:**

Невзирая на визуальную локализацию рака гортани, удельный вес больных с III и VI стадиями процесса составляет 70-80%.

- анамнез, внешний осмотр и пальпация, прямая и косвенная ларингоскопия, фиброларингоскопия.
- рентгеновские методы обследования: срединная томография гортани, компьютерная томография, методы искусственного контрастирования гортани с помощью мелкодисперсных порошков ниобия или титана.
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
- морфологическая верификация процесса на базе данных эндоларингеальной биопсии опухоли и цитологического исследования пунктатов лимфатических узлов.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- туберкулез гортани,
- болезнь Вегенера,
- склерома,
- амилоидоз гортани,
- воздушная киста гортани.

#### **Лечение.**

Хирургическое лечение:

- сохраняющие операции (хордэктомия, фронто-латеральная резекция гортани) применяются при односторонней локализации опухолей складчатого отдела. Эти операции дают возможность сберечь голосовую и дыхательную функции гортани.
- тотальная и расширенная ларингоэктомия применяется в плане комбинированного лечения у больных при T3-T4. Одновременно с проведением лимфаденэктомии (операция Крайля или фасциально-фулярное удаление клетчатки шеи).

Лучевая терапия применяется как радикальная (преимущественно у больных раком складчатого отдела T1-T2) и как паллиативная (у больных с запущенными формами рака гортани, с тяжелой сопутствующей патологией и при отказе больных от хирургического лечения).

Химиолучевое лечение с включением в состав схем полихимиотерапии препаратов платины, фторурацила, блеомицина применяется как адъювантная терапия.

#### **Реабилитация.**

После радикального лечения по поводу рака гортани применяется комплекс мероприятий, направленных на возобновление языковой функции, психосоматического и социального состояния больных:

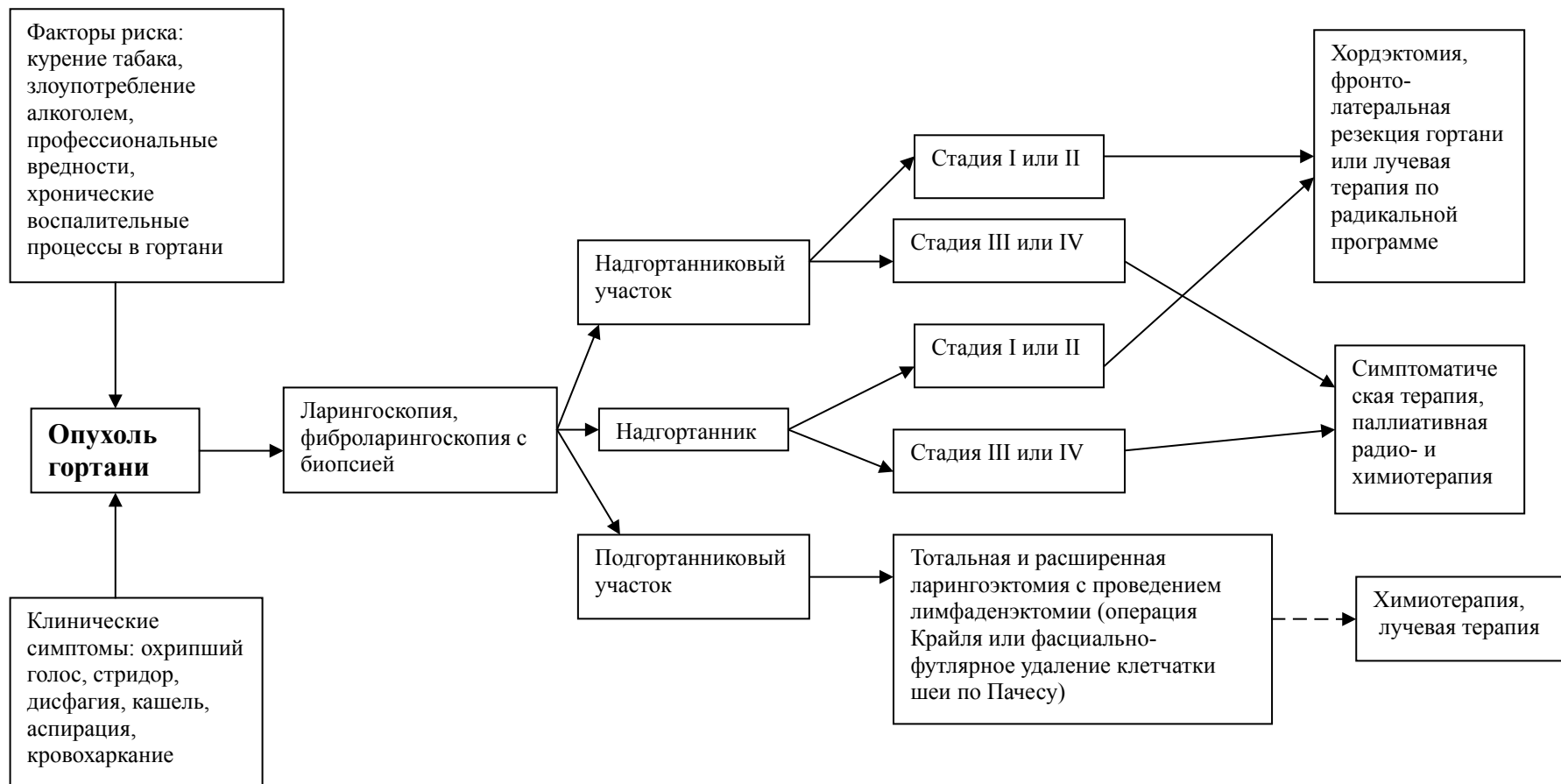
- хирургические вмешательства по возобновлению голоса;
- логопедическое обучение, формирование пищевого голоса (чревовещатель);
- применение электронных протезов гортани для формирования голоса;
- психотерапия, общее симптоматическое лечение.

#### **Прогноз.**

Прогноз зависит от локализации опухоли, стадии процесса, рационального выбора метода лечения. Самый благоприятный прогноз у больных раком истинной голосовой связки (90% вылечивание при T1-T2).

Рак вестибулярного и подскладчатого отдела является неблагоприятным, особенно при наличии регионарных метастазов.

При применении комбинированного лечения 5-летняя выживаемость у больных раком гортани при T3 составляет 60-70%.



## **Злокачественные опухоли щитовидной железы.**

### **Эпидемиология.**

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), особенно у детей. В Украине заболеваемость РЩЖ составляет 4 случая на 100 тысяч населения. Но заболеваемость РЩЖ в разных регионах неоднородна.

Практически во всех странах мира РЩЖ имеет 2 пика заболеваемости: меньше в вековой период от 7 до 20 лет и больше в 40-65 лет. Заболеваемость детей составляет 0,3 на 100 тыс. населения. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет в среднем 1:4.

### **Этиология и патогенез.**

Злокачественные опухоли ЩЖ следует отнести к дисгормональным. Установлена их связь с гиперфункцией передней части гипофиза. Повышенное содержание тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором развития опухоли щитовидной железы.

Продукция ТТГ стимулируется через гипоталамус тиреотропин-релизинг-гормоном в результате торможения функции ЩЖ, обусловленной либо дефицитом йода, либо употреблением тиреоидных препаратов, либо действием ионизирующего излучения. Избыток ТТГ в крови стимулирует пролиферацию эпителия ЩЖ, которая обычно является компенсаторной, но иногда может стать необратимой.

Таким образом, развитию РЩЖ часто предшествует узловатая, диффузная и узловатая гиперплазия, доброкачественные опухоли (аденомы).

### **К группам повышенного риска относительно РЩЖ относят:**

- женщин, которые длительное время страдают воспалительными или опухолевидными заболеваниями гениталий и молочных желез;
- лиц, имеющих наследственную предрасположенность к опухолям и дисфункциям желез внутренней секреции;
- лиц с аденомами или аденоматозом ЩЖ, рецидивирующим эутиреоидным зобом в эндемических районах;
- лиц, которые перенесли общее или местное воздействие ионизирующего излучения на участок головы и шеи, особенно в детском возрасте.

Согласно современным представлениям, щитовидная железа является полиморфным органом, что состоит из 3-х функциональных видов клеток:

- А-клетки (фолликулярные) – ответственные за синтез тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), которые регулируют нормальный рост и развитие организма, а также влияют на модуляцию многих обменных процессов в организме;
- В-клетки (клетки Гюртля-Ашкинази) накапливают серотонин;
- С-клетки (парафолликулярные) - продуцируют полипептидный гормон – кальцитонин. С-клетки по своей структуре являются нейродермальными и принадлежат к, так называемой APUD-системе, которая производит катехоламины.

### **Гистогенез опухолей щитовидной железы и их частота:**

Источник развития	Гистологическая структура ткани		
	Доброкачественные	Злокачественные	Частота злокачественных опухолей
А-клетки (фолликулярные) В-клетки (Гюртля-Ашкинази)	Папиллярная аденома Фолликулярная аденома Трабекулярная аденома	Папиллярная аденокарцинома Фолликулярная аденокарцинома Недифференцированный рак	≈60-75% ≈15-25% ≈5-10%
С-клетки (парафолликулярные)	Солидная аденома	Медулярный рак (солидный рак с амилоидозом стромы)	≈5%
Метаплазированный эпителий	_____	Плоскоклеточный рак	≈1%

### **TNM клиническая классификация:**

T – первичная опухоль

Примечание: каждая T-категория может быть разделена: а) солитарная опухоль, б) множественные опухоли (классифицируется наибольшая)

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль 2см, или менее в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ

T2 – опухоль размером более 2 см, но до 4см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ

T3 – опухоль более 4см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ или опухоль любого размера с минимальным распространением за железу (например, грудинно-щитовидную мышцу или мягкие ткани вокруг щитовидной железы)

T4a – опухоль любых размеров с распространением за пределы капсулы ЩЖ и прорастает в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный нерв гортани

T4b - опухоль распространяется на предвертебральное пространство, охватывает сонную артерию или распространяется на структуры средостения

Все анапластические карциномы оцениваются как опухоли T4.

T4a – анапластическая карцинома в середине ЩЖ, которую можно оперативно удалить

T4b - анапластическая карцинома, которая распространяется за пределы ЩЖ, которую нельзя оперативно удалить

N – регионарные лимфатические лимфоузлы (центральные и латеральные шейные, также лимфоузлы верхнего средостения)

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфоузлов

N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах

N1a – метастазы в лимфатические узлы до уровня IV(претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные)

N1b – односторонние, двусторонние или контралатеральные метастазы в шейные или лимфатические узлы верхнего средостения

M – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям (папиллярный или фолликулярный рак):

<b>До 45 лет</b>			
Стадия I	любое T	любое N	M0
Стадия II	любое T	любое N	M1

<b>45 лет и старше</b>			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1a, N1b	M0
	T1, T2, T3	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### Группировка по стадиям (медуллярный рак):

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVA	T4a	N0, N1a, N1b	M0
	T1, T2, T3	N1b	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### Группировка по стадиям (недифференцированный рак)\*: \*Все случаи принадлежат к стадии IV

Стадия IVA	T4a	любое N	M0
Стадия IVB	T4b	любое N	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

#### Клиническая картина:

- выявление солитарного или множественных узлов,
- быстрый рост узла,
- фиксация щитовидной железы к соседним структурам,
- увеличение шейных лимфатических узлов,
- першение в горле,
- паралич голосовой связки.

### **Диагностика:**

Клиническая диагностика РЩЖ базируется на данных анамнеза:

- срок появления опухоли в железе,
- изменение темпов роста,
- асимметричности поражения.
- изменение сферических контуров железы,
- плотности опухоли.

Для аденом ЩЖ обычно характерная шаровидная форма опухоли.

Злокачественное новообразование:

- прорастает в ткань железы и теряет свою сферическую форму,
- возникновение опухолевидного узла в здоровой ткани является основанием заподозрить его злокачественный характер, особенно у лиц старше 40 лет.

Инструментальная диагностика базируется на данных:

- ультразвуковой эхографии;
- радионуклидных методов;
- тестов функции щитовидной железы (определение гормонов сыворотки крови - Т3, Т4, ТТГ, содержание кальцитонина);
- цитологического исследования пунктатов.

### **Дифференциальная диагностика:**

- аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото),
- хронический фиброзный тиреоидит (зоб Риделя),
- срединная киста шеи.

### **Лечение.**

Хирургическое лечение - удаление первичной опухоли и операбельных регионарных метастазов - тотальная или субтотальная тиреоидэктомия с шейной лимфаденэктомией.

Противопоказания:

- радикальная операция противопоказана лицам преклонных лет,
- резко ослабленным больным,
- при прорастании опухоли в гортань, трахею или пищевод,
- при больших неподвижных регионарных метастазах,
- множественных отдаленных метастазах в разные органы.

Лучевая терапия в зависимости от клинических показаний может быть:

- радикальной или паллиативной,
- самостоятельной,
- комбинироваться с операцией, гормонотерапией и химиотерапией.

Показания к дистанционной лучевой терапии:

- местно неоперабельный рак щитовидной железы, при отсутствии накопления  $I^{131}$ ,
- костные метастазы,
- метастазы в мозг,
- метастазы в печени,
- медуллярный рак,
- анапластический рак.

Радионуклидотерапия  $I^{131}$ . Биологическое действие  $I^{131}$ , поглощенного тканью ЩЖ, аналогична действию рентгеновских лучей, вызывает гибель опухолевой ткани и замещения ее рубцовой.

Показания:

- лечение  $I^{131}$  показано при дифференцированном раке щитовидной железы при наличии остаточной ткани щитовидной железы, или метастазов в регионарных лимфатических узлах, или отдаленные метастазы, накапливающие  $I^{131}$ ,
- для послеоперационного облучения при неуверенности в радикальности выполненной операции;
- при рецидивах рака;
- в неоперабельных случаях.

Гормонотерапия:

Назначают тиреоидный гормон, преимущественно L-тироксин, с целью достижения как можно более низкого уровня тиреотропного гормона.

Химиотерапия применяется при неоперабельных недифференцированных или медуллярных формах рака, в послеоперационном периоде при недифференцированном раке, метастазах в отдаленные органы, быстрорастущих рецидивных опухолях.

### **Реабилитация.**

Большинство больных, прооперированных по поводу РЩЖ, нуждается в восстановительном лечении и длительной заместительной гормонотерапии.

ВТЕК должна учитывать благоприятный прогноз при дифференцированных формах РЩЖ. Большинство таких больных имеет молодой возраст и остается работоспособными. При экспертизе

работоспособности, таким образом, следует учитывать пол, возраст, стадию заболевания, морфологическую структуру опухоли, вид проведенного лечения, характер осложнений, сопутствующие заболевания и профессию больного.

### **Прогноз.**

В значительной мере прогноз зависит от гистологического строения и гистогенетической принадлежности опухоли, степени распространенности процесса, возраста больного и его пола.

Лучшие результаты наблюдаются у больных с дифференцированными раками из А и В клеток, причем фолликулярная аденокарцинома более злокачественная чем папиллярный рак.

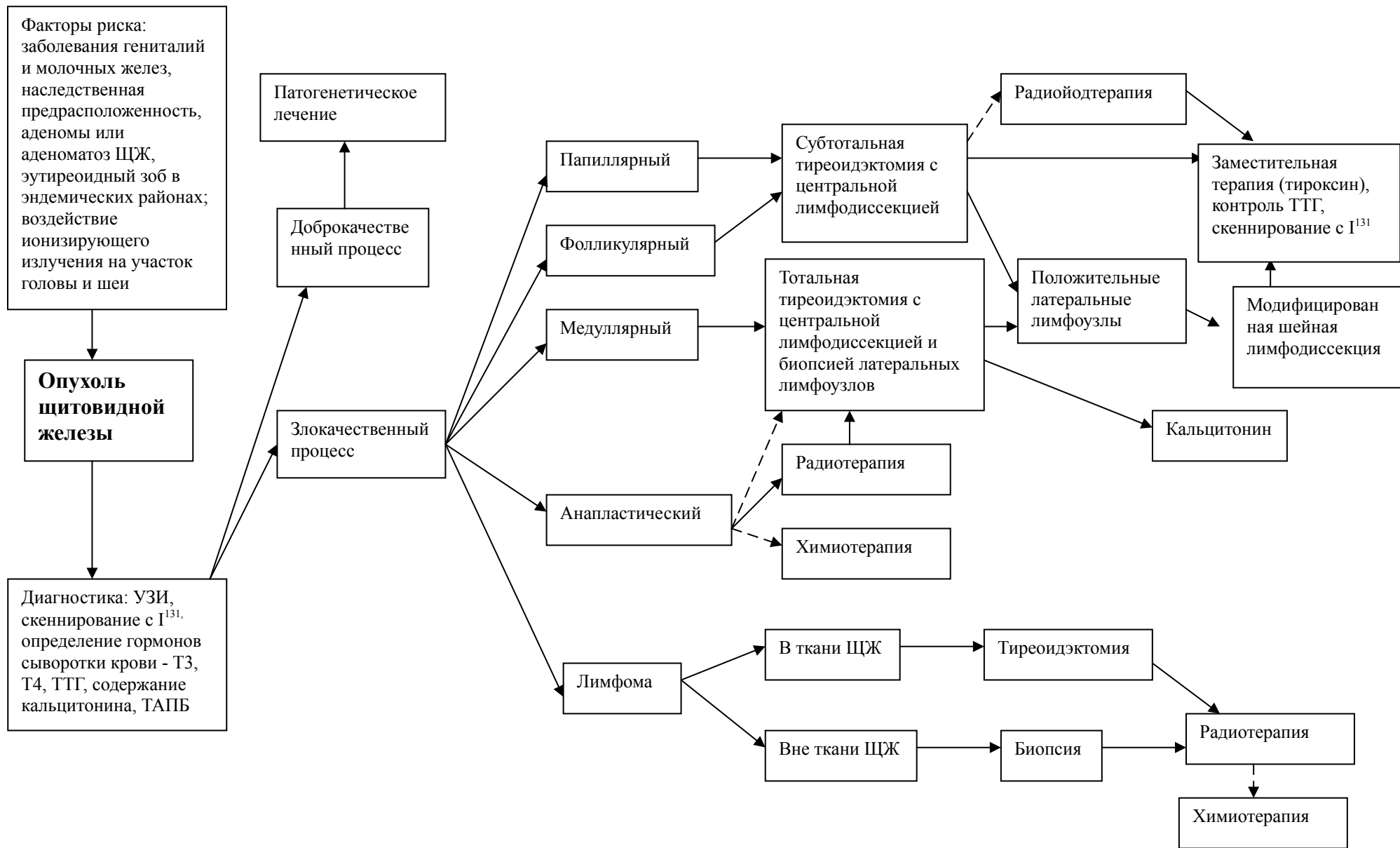
У больных медуллярным раком прогноз хуже, чем при папиллярной и фолликулярной аденокарциномах.

Чрезвычайной злокачественностью отмечаются недифференцированные (анапластические) раки. Практически все больные с недифференцированными раками умирают на протяжении одного года.

По данным литературы летальность выше у мужчин по сравнению с женщинами.

У больных старше 40 лет прогноз ухудшается по сравнению с больными молодого возраста.





### Список литературы:

1. Дарьялова С.Л., В.И.Чиссов. Диагностика и лечение злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1993.
2. Коротких Н.Г. Варианты хирургического лечения с сохранением лицевого нерва у больных с новообразованиями околоушной слюнной железы // Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями. Сб.науч.трудов. – М., 1991. – С. 62\_67.
3. Литманн И. Оперативная хирургия. – Будапешт, 1982.
4. Матякин Е.Г. Реконструктивная пластическая хирургия при опухолях головы и шеи. Опухоли головы и шеи. – М., 1997.
5. Ольшанский В.О., Трофимов Е.И. Функционально-щадящая хирургия рака гортаноглотки // Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями. Сб. науч. трудов. – М., 1991. – С.27\_32.
6. Пачес А.И. «Опухоли головы и шеи» Онкол.науч.центр им. Н.Н.Блохина АМН Рос.Федерации.- 4-е изд.- М.: Медицина, 2000.
7. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. – М., 1995.
8. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. – М., 1996. – С. 49–51.
9. Хитров Ф.М. Атлас пластической хирургии лица и шеи. – М.: Медицина, 1984.
10. Шалимов С.А., Гриневич Ю.А., Мясоедов Д.В. Справочник по онкологии. – Киев, Здоровье, 2000.
11. Шувалов С.М. Вибір оптимального методу лікування хворих на злоякісні пухлини ротоглотки //метод. рекомендації.- Вінниця,1996.
12. Califano J.A., Sidransky. Molecular biology of head and neck. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. –New York, 1999. – P. 3\_15.
13. Cobin RH, Sirota DK. Malignant tumors of the thyroid. Clinical concepts and controversies. Springer-Verlag, New-York, 1992.
14. Cordeiro P.G. General principles of reconstructive surgery for head and neck cancer. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. – New York, 1999. – P.197\_217.
15. Day G.L., Blot W.J., Shore R.E. et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol.86. – P.131\_137.
16. De Vries N. Multiple primary tumors in the head and neck. – New York, 1990. – P.12\_19.
17. Eng C., Haraf D., Stenson K. et al. Organ preservation by hyperfractionated concomitant chemoradiotherapy in intermediate stage squamous cell carcinoma of the head and neck // ASCO. – 2002. – P. 938.
18. Evans B.G. Access surgery. Operative maxillofacial surgery by Langdom J.D. – London, 1998. – P.231\_257.
19. Feher O., Valadares A.D., Nicolau U.R. et al. Paclitaxel and cisplatin concurrent with radiotherapy for larynx preservation in advanced respectable laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas // ASCO. – 2002. – P. 962.
20. Gor A., Heller K., Pollack J. et al. Concurrent radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // ASCO. – 2002. – P. 2579.
21. Hintz B.L., Kagan R., Wollin M. et al. Treatment Selection for base of tongue carcinoma // J. Surg. oncol. – 1989. – Vol. 41.– P. 165\_171.
22. Kumar P.P., Good R.R., Epstein B.E. Relationship of dose to local control in advanced stage III and IV Head and neck cancer by surgery and postoperative radiotherapy // Amer. J. Clin. Oncol. – 1987. – Vol. 10(3). – P. 240\_242.
23. Langdom J.D., Patel M.F. Operative maxillofacial surgery. – London, 1998. – P.225\_231.
24. Licitra L.F., Locati L., Bareggi C. et al. Low incidence of distant metastases in patient with advanced oro\_ and hypopharyngeal cancer undergoing primary chemotherapy (PCT) followed by concomitant chemoradiation // ASCO. – 2002.– P.2552.
25. Lippman S.M., Hong W.K. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: The overshadowing threat for patients with early\_stage disease // Int. J. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 17. – P.691\_694.
26. Mashberg A., Feldman L.J. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited// Amer. J. Surg. – 1988. – Vol.156. – P.273\_278.
27. Mendenhall W.M., Sombeck M.D., Parsons J.T. et al. Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule // Head and Neck. –1999. – Vol.21. – P.383\_389.
28. Munro A.J. Chemotherapy for head and neck cancer. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. – New York,1999. – P.1345\_1363.
29. Olsen K.D., Caruso M., Foote R.L et al. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patient with lymph node involvement // Archives of otolaryngology Head and Neck surgery. – 1994. – Vol.120.– P. 1370\_1374.
30. Parsons J.T., Mendenhall W.M., Milon R.R. et al. The management of primary cancers of the oropharynx: combined treatment of irradiation alone // Semin. radiat. oncology. – 1992. – Vol.2. – P.142\_148.
31. Robertson A.G., McGregor I.A., Soutar D.S. et al. Postoperative radiotherapy in the management of advanced intraoral tumors // Clin. Radiol. – 1986. – Vol.37. – P.173.
32. Rosental D.I., Pistenmaa D.A., Glatstein E. A review of neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer: partially shrunken tumors may be both leaner and meaner // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol.28.

- P.315\_320.
33. Rosenthal D.I., Hershock D., Jones H. et al. Combined modality therapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma: final results of a phase 2 study using induction and concurrent chemoradiation // ASCO. – 2002. – P. 917.
  34. Shah J.P., Lydian W. Treatment of cancer of the head and neck // Cancer J. clinicians. – 1995. – Vol.45 (6). – P.352\_364.
  35. Wanebo H.J., Koness J., MacFarlane J.K. et al. Head and neck sarcoma. Report of the head and neck sarcoma registry //Head and Neck. – 1992. – Vol.14. – P.1\_7.
  36. Wang Z.H., Million R.R., Mendenhall W.M. et al. Treatment with preoperative irradiation and surgery of squamous cell carcinoma of the head and neck // Cancer (Philad.), 1989. – Vol. 64. – P.32\_38.
  37. Worden F.P., Urba S.G., Bradford C. et al. Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx // ASCO. – 2002. – P.952.
  38. Ziekse L.A., Johnson J.T., Myers E.N. et al. Squamous cell carcinoma with positive margins // Archives of otolaryngology head and neck surgery. – 1986. – Vol. 112. – P.863\_866.

## Рак молочной железы

### Предопухолевые заболевания.

Общепринятой классификации предопухолевых заболеваний, которая удовлетворяла бы требованиям как клиницистов, так и морфологов, до настоящего времени не существует. Всемирной организацией здравоохранения предложена современная гистологическая классификация доброкачественных заболеваний молочной железы, которая была издана на русском языке в 1984 году. Согласно этой классификации доброкачественные опухоли и заболевания молочной железы делятся следующим образом:

**Гистологическая классификация доброкачественных опухолей молочной железы (ВОЗ, 1984г.):**

1. Эпителиальные опухоли:
  - 1) внутрипротоковая папиллома;
  - 2) аденома соска;
  - 3) аденома:
    - 1) тубулярная,
    - 2) с признаками лактации;
  - 4) прочие.
2. Смешанные соединительнотканые и эпителиальные опухоли:
  - 1) фибroadенома;
  - 2) листовидная опухоль.
3. Другие типы опухолей:
  - 1) опухоли мягких тканей;
  - 2) опухоли кожи.
4. Неклассифицируемые опухоли.
5. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь).
6. Опухольеподобные процессы:
  - 1) эктазия протоков;
  - 2) воспалительные псевдоопухоли;
  - 3) гамартома;
  - 4) гинекомастия;
  - 5) прочие.

Гистологическая классификация построена по статистическому принципу на основании МКБ 9-10 и не вполне удобна для практической деятельности.

**Клиническая классификация дисгормональных дисплазий** (Методические рекомендации МЗ РСФСР (1985 г.):

- I. Диффузная мастопатия.
  - 1) Диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз).
  - 2) Диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента (фиброаденоматоз).
  - 3) Диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента.
  - 4) Смешанная форма диффузной мастопатии (фиброзно-кистозная мастопатия).
- II. Узловая мастопатия.
- III. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы:
  - 1) аденома;
  - 2) фибroadенома;
  - 3) внутрипротоковая папиллома;
  - 4) киста.
- IV. Особые формы:
  - 1) листовидная (филлоидная) опухоль.

После проведения морфологического исследования в результате биопсии или хирургического лечения локализованной мастопатии, диагноз дополняют указанием степени пролиферации эпителия.

Относительный риск развития инвазивного РМЖ при предопухолевых заболеваниях (по Нелюбиной Л., 2003)

Риск развития рака	Характер патологии
Не повышен	Непролиферативные заболевания: метаплазия, эктазия протоков, мастит
Повышен в 1,5-3 раза	Пролиферативные заболевания без атипии: склерозирующий аденоз, фибroadенома ( $\approx$ в 1,7 раза), гиперплазия эпителия протоков, внутрипротоковая папиллома, выраженные фиброзно-кистозные изменения
Повышен в 4-5 раз	Гипераплазия с атипией – протоковая, дольковая, гиперплазия эпителия протоков+отягощенный семейный анамнез по РМЖ
Повышен в 8-10 раз	Дольковая и протоковая carcinoma in situ, протоковая гиперплазия с атипией+отягощенный семейный анамнез по РМЖ

### **Эпидемиология.**

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, что связано, в основном, со значительным ростом заболеваемости и смертности от данной патологии во всем мире. По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется около 1 млн новых случаев РМЖ, в странах СНГ - свыше 50 тысяч. Это наиболее частая локализация рака у женщин в США, где эта патология развивается у каждой восьмой женщины и в странах Европы, где заболевает каждая десятая женщина.

С 1995 года и до настоящего времени РМЖ занимает по частоте первое место среди всех злокачественных новообразований у женского населения Украины, причем отмечается ежегодное неуклонное повышение уровня заболеваемости РМЖ. Так, если в 1978 году его частота составила 29,6 на 100 тысяч женщин, то в 1998г.- уже 63,2 на 100 тысяч, то есть за 20 лет выросла более чем в два раза. Аналогичная тенденция наблюдается и в показателях смертности от РМЖ, хотя темпы роста не так значительны (в 1990г. смертность составила 24,4 на 100тыс., в 1997г.- 28,8).

Показатели пятилетней выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии выявления (по данным Национального института рака США): 0 ст. – 99%; I ст. - 92%; IIА ст. – 82%; IIВ ст. - 65%; IIIА ст. – 47%; IIIВ ст. – 44%; IV ст. - 14%.

### **Этиология.**

РМЖ на сегодняшний день окончательно не установлена, однако известно множество экзо- и эндогенных факторов, повышающих риск заболеть этой опухолью. Необходимо отметить, что факторы риска не всегда являются причиной заболевания, и могут оказаться лишь маркерами повышенной вероятности развития рака благодаря связи с одним или несколькими причинными факторами. Однако, даже если фактор риска и не причина болезни, это не исключает его важности для прогнозирования её развития.

**Факторы риска** РМЖ можно условно подразделить на 3 группы (Dupont W.,1985).

К низким факторам риска (риск выше, чем в популяции, в 1-2 раза) относятся: использование оральных контрацептивов; заместительная гормонотерапия; диета, богатая жирами; прерывание первой беременности. Значение первых 3 факторов окончательно не доказано.

К средним факторам риска (риск выше, чем в популяции в 2-3 раза) относятся: раннее менархе, поздняя менопауза, первые роды после 30 лет, бесплодие, высокий социально-экономический статус, наличие рака яичников, эндометрия или толстой кишки в анамнезе, частое употребление алкоголя, пролиферативные заболевания молочных желез без атипии, ожирение в постменопаузе.

К высоким факторам риска (риск выше, чем в популяции в 4 и более раз) следует отнести: возраст старше 50 лет, место рождения (Северная Америка, Северная Европа), семейный анамнез РМЖ у родственников 1-й линии, РМЖ в анамнезе, воздействие ионизирующей радиации, пролиферативные заболевания МЖ с атипией, синдром Ли-Фраумени, мутации в генах BRCA-1, BRCA-2.

### **Пути лимфоттока.**

1. Подмышечный путь. Является основным, по нему оттекает 4/5 лимфы, преимущественно от наружных квадрантов железы.
2. Подключичный путь – добавочный путь оттока лимфы от верхних квадрантов железы состоит из трансекторального направления и интерпекторального направления.
3. Парастеральный путь является важным направлением лимфооттока при расположении опухоли в медиальных квадрантах и центральной части железы.
4. Медиастинальный путь.
5. Межреберный путь.
6. Перекрестный внутрикожный и подкожный путь в направлении противоположной молочной железы и лимфоузлов.
7. Эпигастральный путь.

### **Клиническая диагностика.**

#### **Анамнез:**

1. Анамнез заболевания.
2. Перенесенные и сопутствующие заболевания гениталий, печени, щитовидной железы и других органов и систем, которые могут вызвать ряд гормональных нарушений в организме и обусловить возникновение опухолевых процессов в МЖ.
3. Гинекологический и репродуктивный анамнез.
4. Сексуальная функция.
5. Социально-бытовая характеристика и профессиональные факторы
6. Заболевания по линии отца и матери: эндокринные, обменные, онкологические.

#### **Осмотр:**

1. Определяется тип конституции больной, учитывается степень упитанности. Осматриваются кожные покровы, оценивается характер оволосения. Следует получить заключение гинеколога о состоянии наружных половых органов. Производится осмотр и пальпация щитовидной железы.
2. Осмотр молочных желез больной, обнаженной до пояса, проводится в положении стоя как

при опущенных, так и при поднятых руках и в положении лёжа. При этом обращают внимание на следующие признаки:

- увеличение или уменьшение размеров желез, их форма, степень развития, симметричность;
  - смещение вверх или в сторону, наличие подвижности или фиксации;
  - нарушение конфигурации желёз (втяжения, выпячивания);
  - состояние соска и ареолы (втяжение, деформации, изъязвление);
  - наличие выделений из соска, их характер (молочивные, зеленовато-бурые, мазеподобные, серозные, кровянистые);
  - состояние кожных покровов железы:
    - локальная или разлитая гиперемия кожи железы, распространение её на соседние участки;
    - локальный или тотальный отёк по типу «лимонной корки»;
    - расширение кровеносных сосудов;
    - наличие узелковых уплотнений, изъязвлений кожи, корок, мокнущих поверхностей, свищей, распада тканей.
3. Осмотр надключичных, подключичных и подмышечных областей. Особое внимание обращают на наличие отёка верхней конечности, шеи, что может быть вызвано блоком лимфооттока.

#### **Пальпация молочных желез:**

- Пальпацию рекомендуется производить на 8-14 дни менструального цикла, когда она может быть наиболее информативной, так как снижается перименструальный отек и нагрубание, уменьшается болезненность.
- Пальпацию проводят в вертикальном и горизонтальном положении больной в следующих позициях:
  - руки на бедрах, с напряжением мышц грудной клетки (исключается фиксация железы);
  - руки на затылке (пальпация нижних квадрантов, субмаммарной складки, хорошо визуализируются изменения контуров железы, втяжение кожи);
  - руки на плечах стоящего напротив врача (пальпация края грудной мышцы и подмышечной впадины).
- Необходимо всегда исследовать обе молочные железы, начиная со здоровой.
- Сначала проводят поверхностную ориентировочную пальпацию путем последовательного поглаживания всей ладонью по направлению от периферии к центру. В результате ориентировочной пальпации определяют локализацию уплотнений.
- Затем осуществляется глубокая пальпация молочных желёз, начиная с верхне-наружных квадрантов, в направлении по часовой стрелке для левой и против часовой стрелки для правой железы.
- Рекомендуется также двуручное обследование, что позволяет детализировать пальпаторные впечатления.
- Прежде всего, пальпаторно определяют диффузный или очаговый характер изменений.
- При наличии опухолевого узла, оценивают такие его характеристики:
  - 1) Локализация – центральная, наружные квадранты (верхний и нижний), внутренние квадранты (верхний и нижний). Следует отмечать наличие опухоли в области соска, ареолы, в подмышечном, подключичном, грудном отростках железы, а также в субмаммарной складке.
  - 2) Форма (округлая, тубулярная, неправильная).
  - 3) Размеры (диаметр для округлых, величина наибольшего измерения - для узлов неправильной формы).
  - 4) Консистенция (плотная, плотноэластическая, мягко-эластическая, неоднородная).
  - 5) Границы (контуры) опухоли (чёткие, нечёткие).
  - 6) Поверхность (гладкая, бугристая).
  - 7) Связь с окружающими тканями, кожей, соском, мышцей, смещаемость по отношению к ним.

Затем проводится пальпация регионарных лимфатических узлов (подмышечных, подключичных), а также надключичных лимфоузлов с обеих сторон. При этом выясняют количество лимфоузлов, их размеры, форму, консистенцию, наличие болезненности, смещаемость, связь с окружающими.

**Инструментальная диагностика** базируется на лучевых и морфологических методах исследования.

В настоящее время для диагностики первичного РМЖ во всём мире принят «тройной диагностический стандарт»:

- физикальное обследование;

- маммография (рентгеновская и/или ультразвуковая);
- пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия ( ПТАБ).

Состояние регионарных лимфатических коллекторов может быть определено методами аксиллографии, компьютерной томографии, УЗИ подмышечных областей; с помощью визуализации вен, вдоль которых расположены лимфоузлы (аксиллярная и черезгрудинная флебография), прямой контрастной лимфографии верхней конечности (контраст вводится в лимфатический сосуд) и непрямой контрастной маммолимфографии, методом радиоизотопной лимфосцинтиграфии

В диагностике отдаленных метастазов следует использовать рентгенологический метод (кости, лёгкие), компьютерную томографию, МРТ (средостение, головной мозг, забрюшинные лимфоузлы и др.), радионуклидное сканирование скелета и печени, сонографию органов брюшной полости и малого таза, комплекс биохимических исследований.

Интересной с точки зрения практики является теория сторожевого (сигнального) лимфоузла (sentinel lymph node), являющаяся своеобразным продолжением теории Фишера. Сигнальным лимфоузлом является первый лимфоузел, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока. При отсутствии метастазов в нем вероятность их наличия в других лимфоузлах крайне мала, и, таким образом, необходимость в их удалении отпадает. Идентифицируют сторожевой лимфоузел, вводя в окружность опухоли либо специальную краску – лимфозурин (лимфоузел окрашивается и виден при операции), либо – радиоактивный препарат *Na<sup>99m</sup>Tc-lymphoscintigraphy* (накопление которого в лимфоузлах определяется ручным гамма-детектором). Исследования, посвященные проблеме сторожевого лимфоузла проводятся во многих мировых клиниках, однако поскольку материал только накапливается, лимфоаденэктомия проводится в полном объеме.

#### **Клинико-анатомическая классификация РМЖ:**

- I. Узловая форма.
- II. Диффузная форма:
  - 1) отечно-инфильтративная;
  - 2) маститоподобная;
  - 3) рожистоподобная;
  - 4) панцирная.
- III. Редкие формы:
  - 1) рак Педжета (экземоподобная, псориазоподобная, язвенная, опухолевая формы),
  - 2) атипичные и др. формы.

#### **Гистологическая классификация РМЖ:**

1. Внутрипротоковая и внутридольковая неинфильтрирующая карцинома (рак *in situ*) (микропапиллярная, папиллярная, солидная, крибриформная, камедокарцинома).
2. Инфильтрирующая карцинома (протоковая, дольковая инвазивные аденокарциномы, скirrosные, солидные, смешанные, низкодифференцированные и т.д.)
3. Особые гистологические варианты карцином: медуллярная; папиллярная; решетчатая; слизистая; лобулярная; плоскоклеточная; болезнь Педжета; карцинома, возникшая из клеточной внутрипротоковой фибroadеномы.

#### **Международная клиническая классификация по системе TNM:**

T - первичная опухоль

TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

Tis– carcinoma *in situ* - преинвазивная карцинома

Tis(DCIS)- carcinoma *in situ* в протоках

Tis(LCIS) - carcinoma *in situ* в дольках

Tis(Педжета) - болезнь Педжета соска без наличия опухолевого узла

Если при болезни Педжета определяется опухоль, то она классифицируется согласно ее размерам

T1 - опухоль до 2см в наибольшем измерении

T1mic – микроинвазия не больше 0,1см в наибольшем измерении

T1a - до 0,5см в наибольшем измерении

T1b - до 1см в наибольшем измерении

T1c - до 2см в наибольшем измерении

T2 - опухоль до 5см в наибольшем измерении

T3 – опухоль более 5см в наибольшем измерении

T4 – опухоль какого-либо размера с прямым распространением на грудную стенку\* или кожу\*\*

T4a - распространение на грудную стенку

T4b - отек, изъязвление кожи, сателлиты в коже молочной железы

T4c - 4ав

T4d - воспалительная форма рака

\* грудная стенка – это ребра, межреберные мышцы, передняя зубчатая мышца, за исключением грудных мышц

\*\* втягивание кожи, ретракция соска и другие кожные симптомы, кроме тех, которые относятся к T4, могут наблюдаться при T1, T2, T3, не влияя на классификацию.

N - регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами считают:

1. Подмышечные: межпекторальные лимфатические узлы (Роттера) и лимфатические узлы, размещенные вдоль аксиллярной вены и веток. Их разделяют на три уровня.  
Уровень I – лимфатические узлы размещены латерально от внешнего края малой грудной мышцы;  
Уровень II - лимфатические узлы размещены между внешним и внутренним краями малой грудной мышцы, а также межпекторальные узлы;  
Уровень III - лимфатические узлы размещены медиально от внутреннего края малой грудной мышцы, а также подключичные и апикальные лимфатические узлы;
2. Внутренние грудные лимфатические узлы, размещенные в межреберных промежутках вдоль края грудины.
3. Надключичные лимфатические узлы в надключичной ямке, которая является треугольником между лопаточно-подъязычной мышцей и сухожилием, внутренней яремной веной и ключицей с подключичной веной. Лимфатические узлы за этим треугольником (*trigonum omoclavicularis*) считаются M1.

NX Не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастазы в подвижных подмышечных лимфоузлах на стороне опухоли

N2 - метастазы в фиксированных между собой подмышечных лимфоузлах, гомолатеральных внутренних грудных лимфатических узлах при отсутствии клинически доказанных метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N2a - метастазы в фиксированных между собой подмышечных лимфоузлах,

N2b - метастазы в гомолатеральных внутренних грудных лимфатических узлах при отсутствии клинически доказанных метастазов в подмышечных лимфатических узлах

N3 - метастазы в подключичный гомолатеральный лимфатический узел (узлы) с поражением подмышечных лимфатических узлов или без него, или клинически видимые метастазы в гомолатеральные внутренние грудные лимфатические узлы при клинически доказанных метастазах в подмышечных лимфатических узлах; или - метастазы в надключичный гомолатеральный лимфатический узел (узлы) с поражением подмышечных лимфатических узлов или без него.

N3a - метастазы в подключичный гомолатеральный лимфатический узел (узлы)

N3b - клинически видимые метастазы в гомолатеральные внутренние грудные узлы

N3c - метастазы в надключичный гомолатеральный лимфатический узел (узлы)

M - отдаленные метастазы

M0 - нет признаков для определения отдаленных метастазов

M1 - есть отдаленные метастазы (учитывая и метастазы в надключичных лимфоузлах).

Возможна оценка символа G - степень дифференциации опухоли и R - наличие резидуальных опухолей после лечения. При необходимости возможно применение символов: r - оценка рецидивных опухолей, y - при применении до операции других специальных методов лечения и фактора надежности - C.

#### **G – Гистопатологическая градация**

G1 - высокая степень дифференцировки;

G2 - средняя степень дифференцировки;

G3 - низкая степень дифференцировки или недифференцированный рак;

Gx - степень дифференцировки не установлена.

#### **pTNM Патоморфологическая классификация**

pT – первичная опухоль

При классификации pT размер опухоли оценивается по инвазивному компоненту.

pN – регионарные лимфатические узлы

Патоморфологическая классификация требует исследования удаленных аксиллярных лимфатических узлов. Резекционный материал включает обычно не менее 6 лимфатических узлов.

Классификация основывается на удалении подмышечных лимфатических узлов с удалением сторожевого узла или без последнего. Классификация, которая основывается только на иссечении сторожевого узла без дальнейшего удаления подмышечных лимфатических узлов, обозначается термином (sn) для “сторожевого узла”

pNX Не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов (не удалены для исследования, или удалены раньше)

pN0 Отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах, дополнительные обследования на наличие отдельных клеток опухоли не проводились

pN0(i-) Отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах при обычном гистологическом исследовании, отрицательные данные иммуногистохимии



pN0(i+) Отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах при обычном гистологическом исследовании, положительные данные иммуногистохимии, при иммуногистохимии нет групп размером более 0,2 мм

pN0(mol-) Отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах при обычном гистологическом исследовании, отрицательные результаты молекулярных исследований (RT-PCR)

pN0(mol+) Отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах при обычном гистологическом исследовании, положительные результаты молекулярных исследований (RT-PCR)

pN1 Метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и/или во внутренних грудных лимфатических узлах с микроскопическими проявлениями болезни в иссеченном сторожевом узле, но последние клинически не определяются\*

pN1mi микрометастазы (более 0,2 мм, ни один не более чем 2 мм)

pN1a Метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах

pN1b Метастазы во внутренних грудных лимфатических узлах с микроскопическими проявлениями болезни в иссеченном сторожевом узле, но последние клинически не определяются\*

pN1c Метастазы в 1-3 подмышечных лимфатических узлах и/или во внутренних грудных лимфатических узлах с микроскопическими проявлениями болезни в иссеченном сторожевом узле, но последние клинически не определяются\*

pN2 Метастазы в 4-9 подмышечных лимфатических узлах, или клинически определяются\*\* внутренние грудные лимфатические узлы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

pN2 b Метастазы в клинически видимых внутренних грудных лимфатических узлах при отсутствии метастазов в подмышечных лимфатических узлах

pN3 Метастазы в 10 или больше подмышечных лимфатических узлах, или в подключичных лимфатических узлах, или в клинически видимых гомолатеральных внутренних грудных лимфатических узлах в сочетании с метастазами в 1-3 подмышечных лимфатических узлах; или метастазы больше чем в 3 подмышечных лимфатических узлах с клинически невидимыми микроскопическими метастазами во внутренних грудных лимфатических узлах; или метастазы в гомолатеральные надключичные лимфатические узлы.

pN3a Метастазы в 10 или больше подмышечных лимфатических узлах, или в подключичных лимфатических узлах

pN3b Метастазы в клинически видимых гомолатеральных внутренних грудных лимфатических узлах в сочетании с метастазами в 1-3 подмышечных лимфатических узлах; или метастазы больше чем в 3 подмышечных лимфатических узлах с клинически невидимыми микроскопическими метастазами во внутренних грудных лимфатических узлах

pN3c Метастазы в гомолатеральные надключичные лимфатические узлы

\*Клинически не определяются с помощью методов визуализации

\*\* Клинически определяются с помощью методов визуализации или при клиническом осмотре.

#### Группировка по стадиям:

	Tis, T0	T1	T2	T3	T4	M1
N0	0	I	IIA	IIB	IIIB	IV
N1	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IV
N3	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV	IV

#### Прогностические факторы:

На сегодняшний день известно более 60 показателей, которые могут использоваться как прогностические факторы, однако практическое значение имеют лишь некоторые из них.

1. Размер и локализация первичной опухоли (критерий T).
2. Характер поражения регионарных лимфоузлов (критерий N).
3. Стадия заболевания.
4. Гистологический тип опухоли.
5. Степень дифференцировки опухоли (фактор G).
6. Наличие гормональных рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли.
7. Тканевые маркеры: показатели активности ауто/паракринной регуляции пролиферации (HER-2/neu (ErbB-2) и другие рецепторы тирозинкиназы), показатели метастатической и инвазивной активности (напр. Ура, катепсин D), показатели неоангиогенеза (фактор роста эндотелия и его рецепторы), регуляторы апоптоза (ген p53, Fas-рецептор, bcl-2), и другие, диагностическая ценность которых продолжает изучаться.
8. Состояние менструальной функции, длительность менопаузы.
9. Возраст больных.

#### Хирургическое лечение.

**Радикальная мастэктомия по Холстеду-Майеру** предусматривает моноблочное удаление всей

железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечной, подключичной и подлопаточной клетчаткой вместе с лимфоузлами в пределах анатомических футляров.

**Модифицированная (ограниченная) радикальная мастэктомия по Пейти-Дайсону** в отличие от операции Холстеда, при этом вмешательстве сохраняется большая грудная мышца. Показания – опухоль T1-2 N0-1 M0 стадий. Наблюдается меньший процент послеоперационных осложнений, более быстрое заживление операционной раны, лучшие функциональные и косметические результаты по сравнению с классической мастэктомией. В отличие от последней, даёт возможность последующей реконструкции железы.

**Простая мастэктомия по Маддену (ампутация молочной железы с регионарной лимфодиссекцией)** – операция, которая предусматривает удаление молочной железы, подмышечных, подлопаточных и подключичных лимфоколлекторов с сохранением грудных мышц

**Квадрантэктомия с лимфодиссекцией.** органосохраняющая операция широкого иссечения опухоли с окружающими ее тканями, с удалением подмышечных лимфоузлов I, II и III уровней по Berg. Операция производится при локализации опухоли стадий T1-2 N0 M0 в верхне-наружном квадранте. Аналогичная операция с сохранением грудных мышц носит название **радикальная резекция молочной железы** и выполняется при тех же показаниях.

**Лампэктомия** (lump – узел, опухоль, англ.) или **туморэктомия** заключается в удалении опухолевого узла или маркированной непальпируемой опухоли, отступя 2-3 см от её края. У всех больных производилась подмышечная лимфаденэктомия с последующей дистанционной лучевой терапией и внутритканевой с использованием Iг<sub>192</sub> имплантата. Однако показатели безрецидивной выживаемости хуже по сравнению с квадрантэктомией.

Как паллиативное вмешательство при распадающихся опухолях с изъязвлением, кровотечением используется **ампутация молочной железы** (с удалением или без удаления фасции m. pectoralis. Другое название операции – **простая мастэктомия**.

**Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по наблюдению больных РМЖ:**

- Сбор анамнеза, изучение жалоб и объективный осмотр каждые 3-6 месяцев в течение первых 3-х лет, каждые 6-12 месяцев в последующие 2 года, далее - ежегодно.
- Маммография оперированной (в случае органосохраняющей операции) и противоположной молочной железы каждые 1-2 года.
- В рутинной практике при отсутствии симптоматики не рекомендуются: общий анализ крови, биохимическое ее исследование, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование печени, радионуклидное исследование костей, КТ грудной клетки и брюшной полости, а также определение опухолевых маркеров, в т.ч. и СА 15-3 и РЭА.

**Схема послеоперационного наблюдения больных РМЖ:**

Мероприятие	Низкий уровень риска	Высокий уровень риска
Общий осмотр	Каждые 3 мес. в течение 2 лет, потом каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем ежегодно	Каждые 3 мес в течение 2 лет, потом каждые 6 мес. В течение 3 лет, затем ежегодно
Общий анализ крови, биохимический анализ крови	Каждые 6 мес. в течение 2 лет, потом ежегодно	Каждые 3 мес. в течение 2 лет, потом каждые 6 мес. в течение 3 лет, затем ежегодно
Маркеры РЭА, Са 15-3	--	--
Маммография (+ сонография)	Ежегодно	Ежегодно
Рентгенография ОГП	Ежегодно	Ежегодно
Сонография печени, остеосцинтиграфия	--	--

Ист. Khandekar J.D. Preoperative ana postoperative follow-up of cancer. In: Winchester D.P., editor. Surgical oncology for the general surgeon // Philadelphia, PA: Lippincott, Williams&Wilkins. – 1999. – P. 43-54.

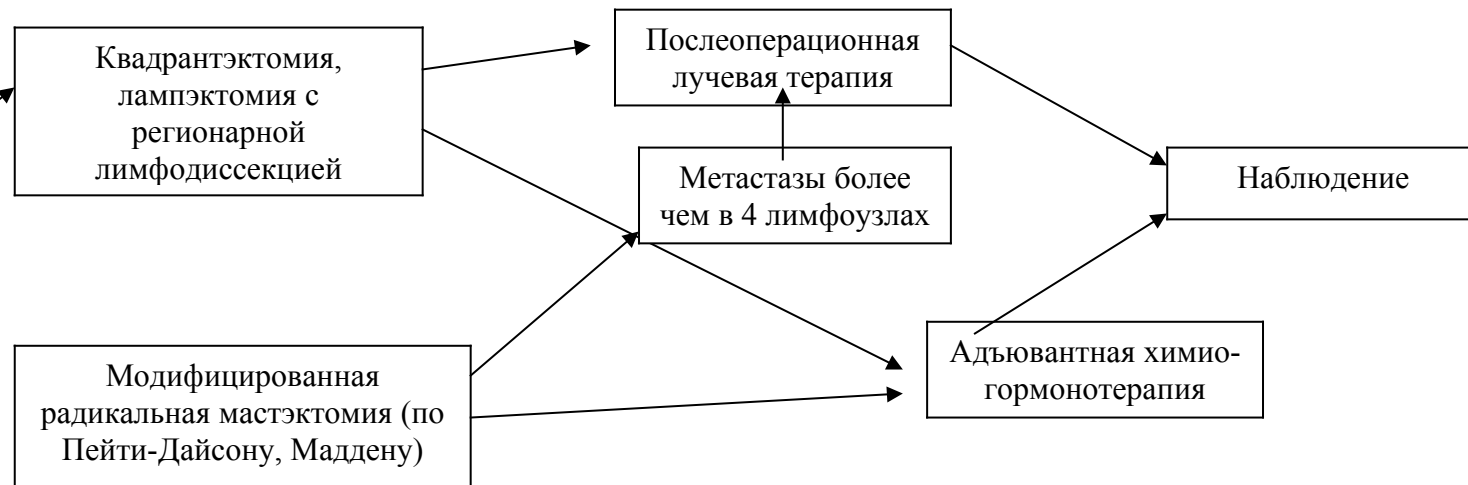
Анамнез, учет факторов риска,  
физикальное обследование

**РАК МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ**  
T1-2 N0-1 M0

Лучевые и морфологические методы  
исследования:

Рентгеновская и/или ультразвуковая маммография,  
Биопсия (тонкоигольная аспирационная,  
соскоб и отпечаток с соска)

Сонография ОБП и малого таза  
Рентгенография ОГП  
Остеосцинтиграфия (?)



Мастэктомия

Адьювантная  
химио-  
гормонотерапия

Анамнез, жалобы, физикальное обследование

**МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Лучевые и морфологические методы исследования:

Биопсия (тонкоигольная аспирационная, соскоб и отпечаток с соска)  
Сонография ОБП и малого таза  
Рентгенография ОГП  
Остеосцинтиграфия

Анамнез (день менструального цикла,

Резектабельный  
T2N1, T3N0, T3N1 M0

Неoadьювантная химиотерапия

Нет ответа и регресса опухоли

Опухоль T3 и более, метастазы более чем в 4 лимфоузлах

Лучевая терапия

Квадрант- или лампэктомия

Нерезектабельный

Неoadьювантная химиотерапия

Регресс опухоли

Мастэктомия

Адьювантная химиогормонотерапия

Нет ответа и регресса опухоли

Регресс опухоли

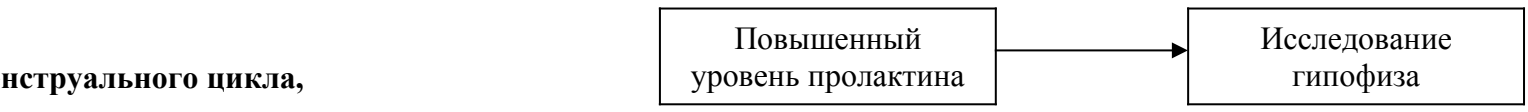
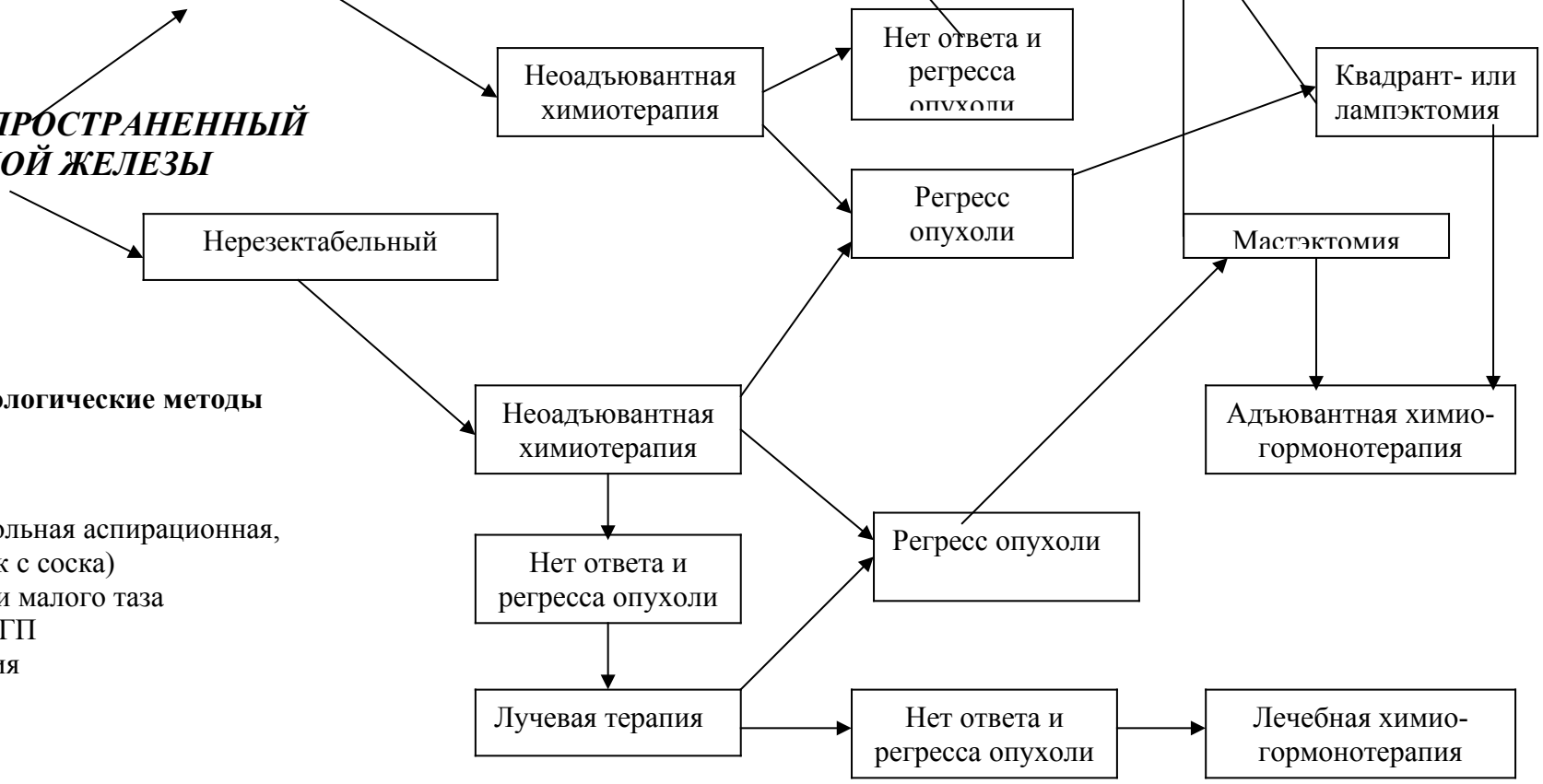
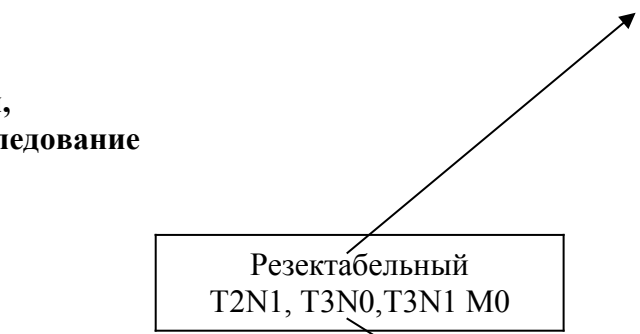
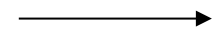
Лучевая терапия

Нет ответа и регресса опухоли

Лечебная химиогормонотерапия

Повышенный уровень пролактина

Исследование гипофиза



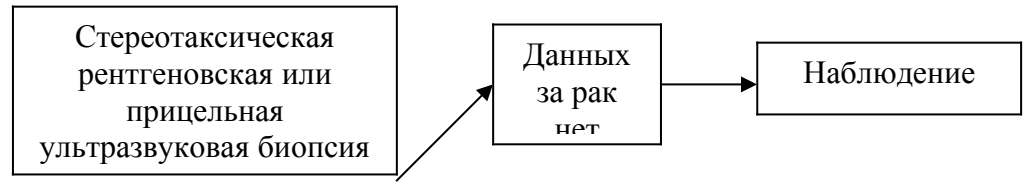
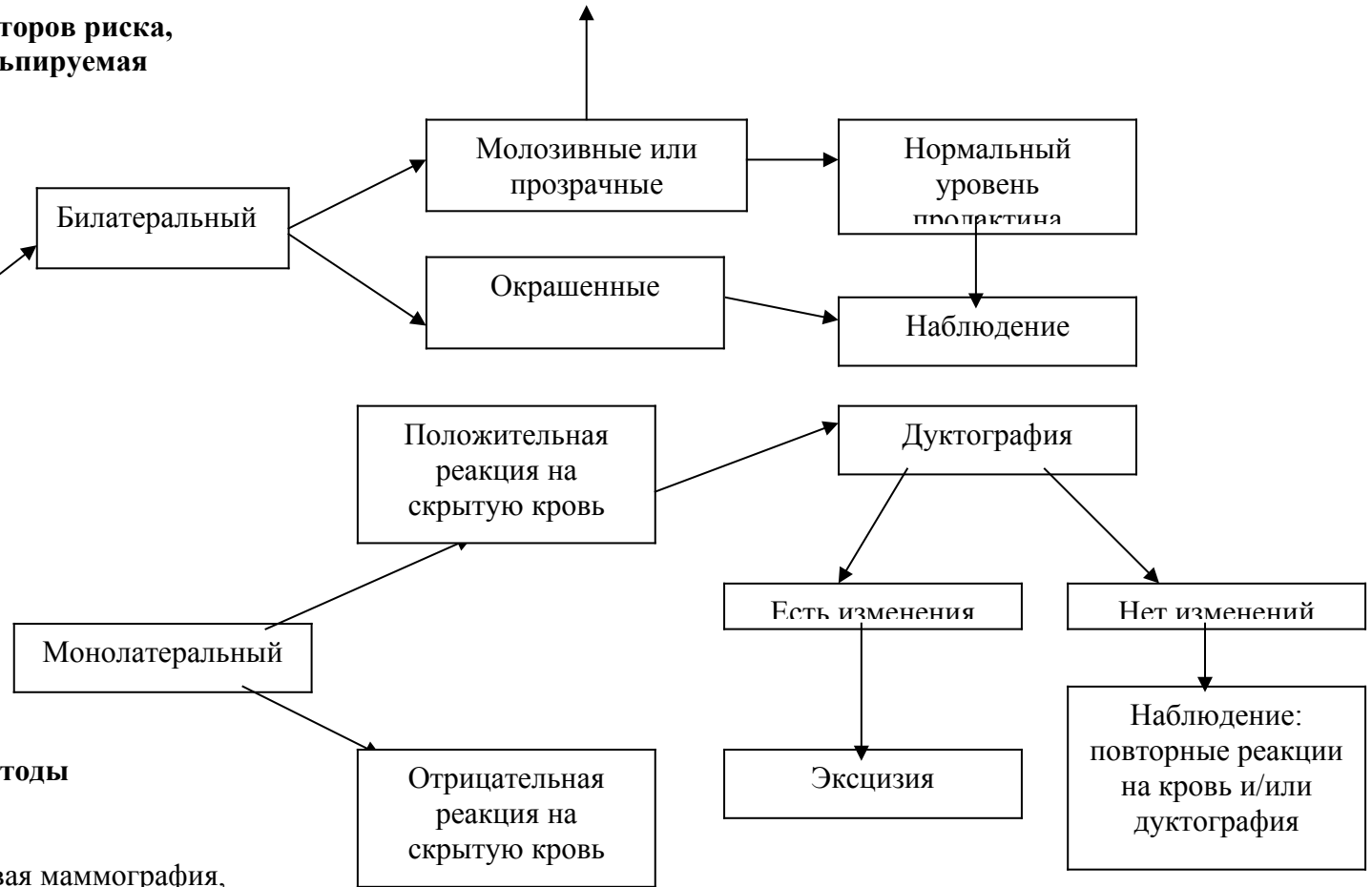
беременность, травма, учет факторов риска, физикальное обследование (пальпируемая опухоль в соске, изъязвление)

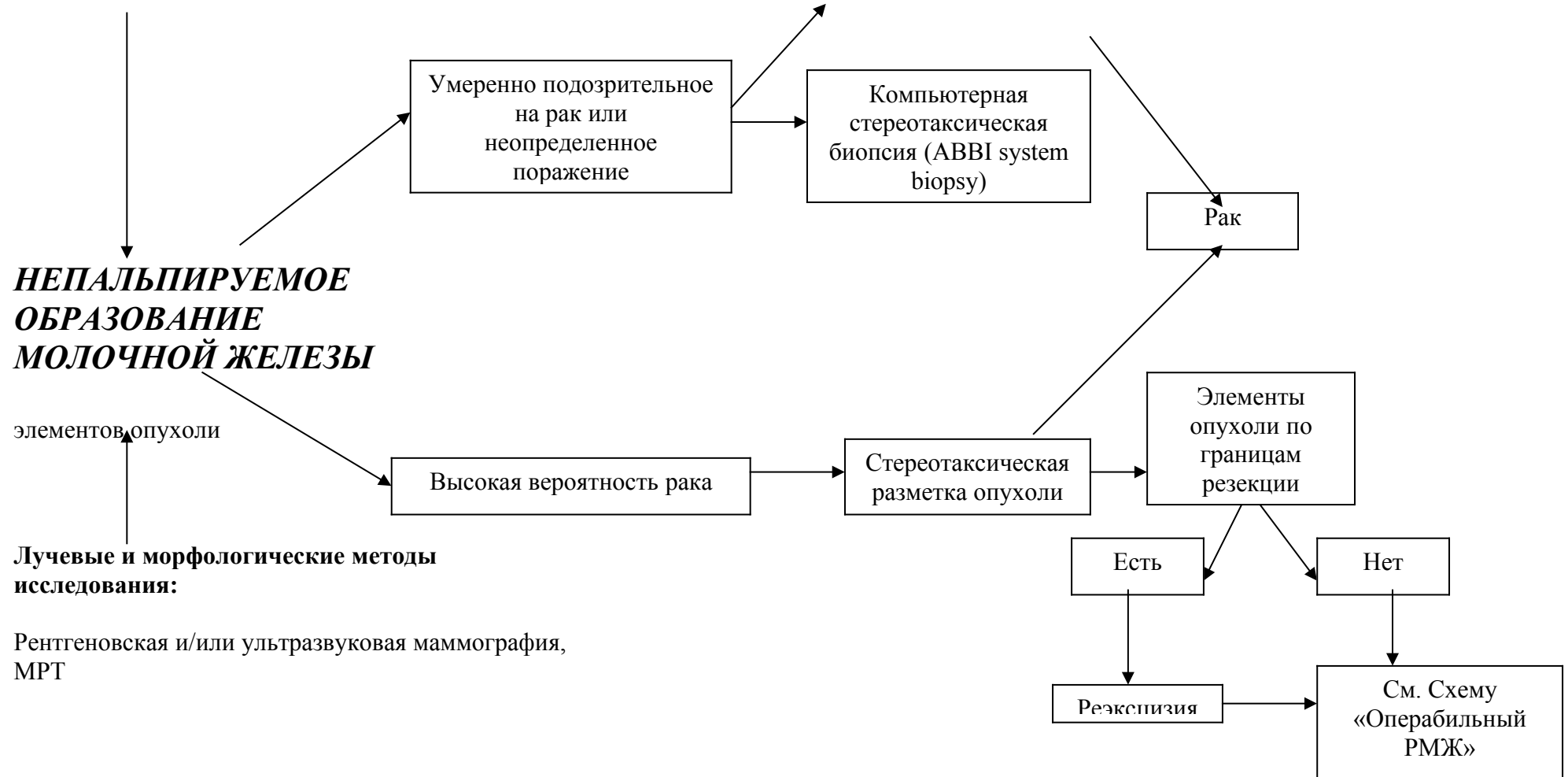
**СИНДРОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ**

Лучевые и морфологические методы исследования:

Рентгеновская и/или ультразвуковая маммография, Биопсия (тонкоигольная аспирационная, соскоб и отпечаток с соска)

Анамнез, учет факторов риска, физикальное обследование





## Рекомендации VIII международной конференции по адъювантной терапии рака молочной железы (Сент-Галлен, 2003).

### Прогностические группы больных РМЖ при отсутствии метастазов в региональные лимфоузлы

Группа риска	Гормональные рецепторы	Размеры опухоли	Степень дифференцировки	Возраст
Низкий риск	РЭ+ и/или РП+ При наличии <b>всех</b> далее перечисленных признаков	2 см и менее	G 1	более 35 лет
Промежуточный риск	РЭ- и РП-; или РЭ+ и/или РП+ при наличии <b>по меньшей мере одного</b> далее перечисленных признаков	Более 2 см	G 2-3	менее 35 лет
Высокий риск	РЭ+ и/или РП+ При наличии <b>хотя бы одного</b> далее перечисленных признаков	более 2 см	G 2-3	менее 35 лет

## Рекомендации по проведению адъювантной терапии при отсутствии метастазов в регионарные лимфоузлы

Менструальный статус	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
<b><i>ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (РЭ+/РП+)</i></b>			
Пременопауза	Тамоксифен или ничего	Тамоксифен± химиотерапия	Абляция яичников (или аналог ЛГРФ) + тамоксифен [± химиотерапия] <b>ИЛИ</b>
			Химиотерапия + тамоксифен ± [абляция яичников (или аналог ЛГРФ)] <b>ИЛИ</b>
			Тамоксифен <b>ИЛИ</b>
			Абляция яичников (или аналог ЛГРФ)]
Постменопауза	Тамоксифен или ничего	Тамоксифен± химиотерапия	Тамоксифен или химиотерапия+ тамоксифен
<b><i>ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ОПУХОЛИ (РЭ-/РП-)</i></b>			
Пременопауза	-	-Химиотерапия	Химиотерапия
Постменопауза	-	-	Химиотерапия



## Рекомендации по проведению адъювантной терапии у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы

<b><i>ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (РЭ+/РП+)</i></b>	
Пременопауза	Химиотерапия + тамоксифен ± [абляция яичников (или аналог ЛГРФ)] <b>ИЛИ</b> Абляция яичников(или аналог ЛГРФ)+ тамоксифен [± химиотерапия]
<b>Постменопауза</b>	Химиотерапия + тамоксифен <b>ИЛИ</b> тамоксифен
<b><i>ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ОПУХОЛИ (РЭ-/РП-)</i></b>	
Пременопауза	Химиотерапия
<b>Постменопауза</b>	Химиотерапия

Примечание: В квадратных скобках приведены рекомендации, целесообразность которых в настоящее время оценивается в рандомизированных клинических исследованиях

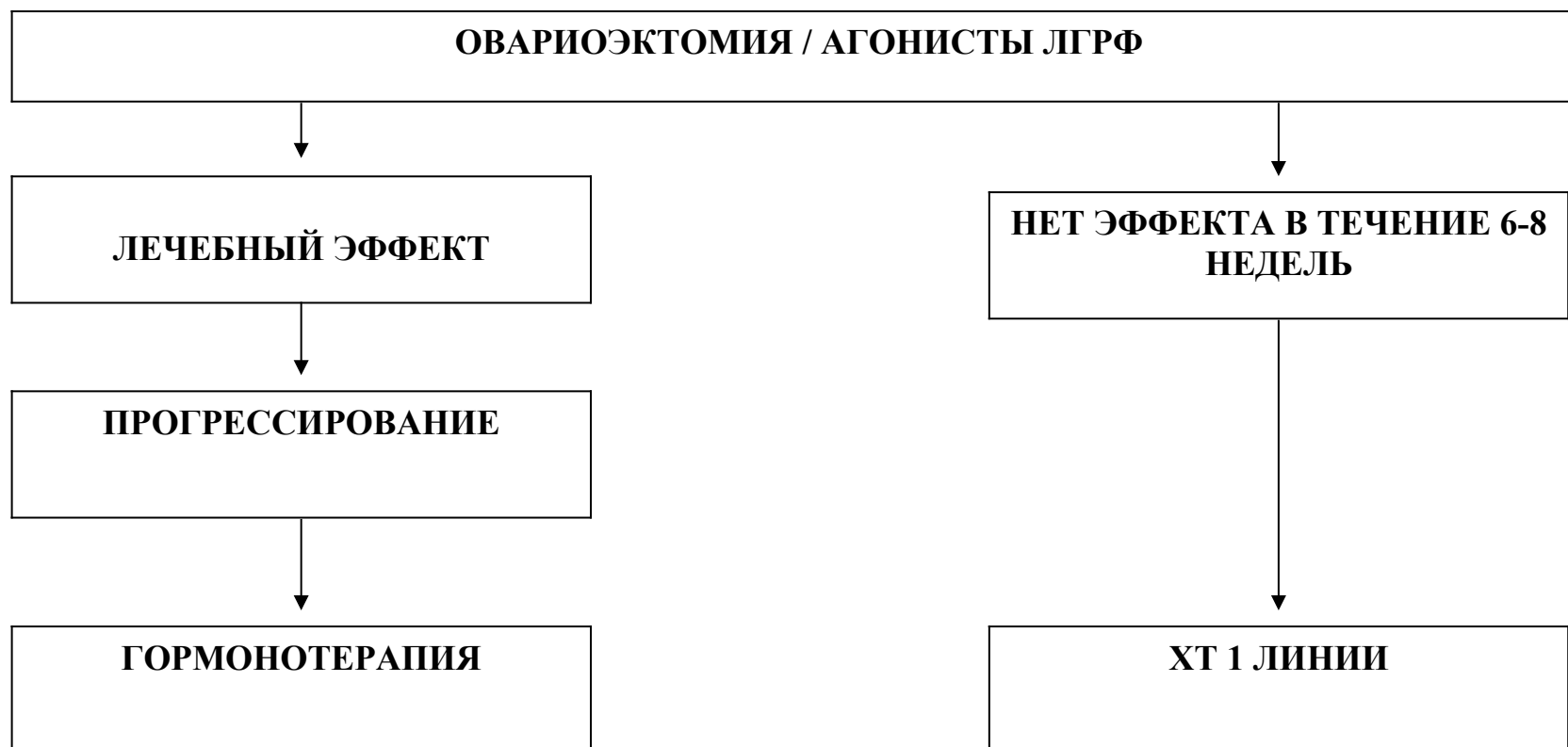
## АЛГОРИТМ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РМЖ

### 1. Принципы выбора терапии 1 линии



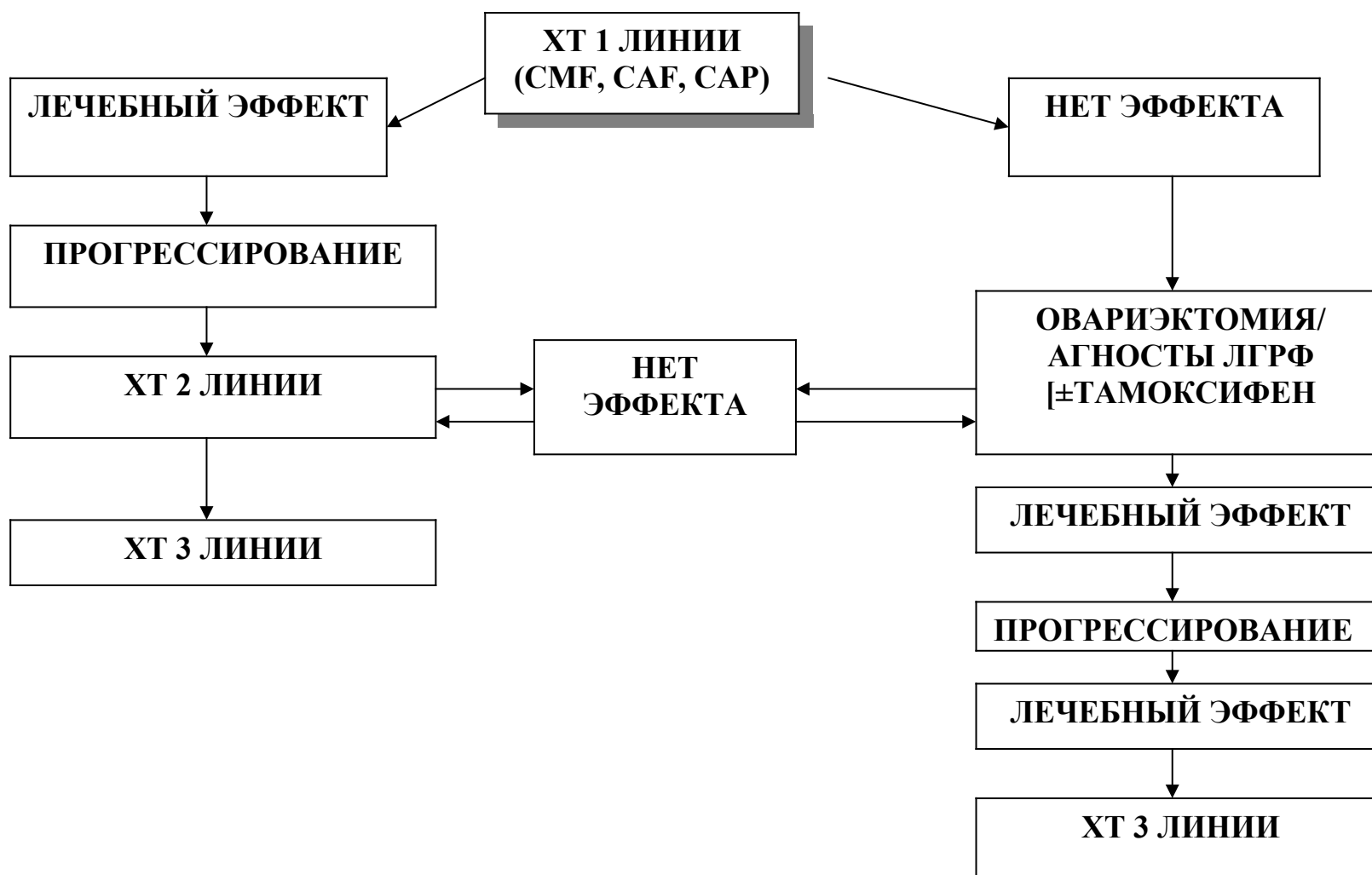
## 2 А. Репродуктивный период

### *Гормоночувствительные опухоли (ЭР+)*

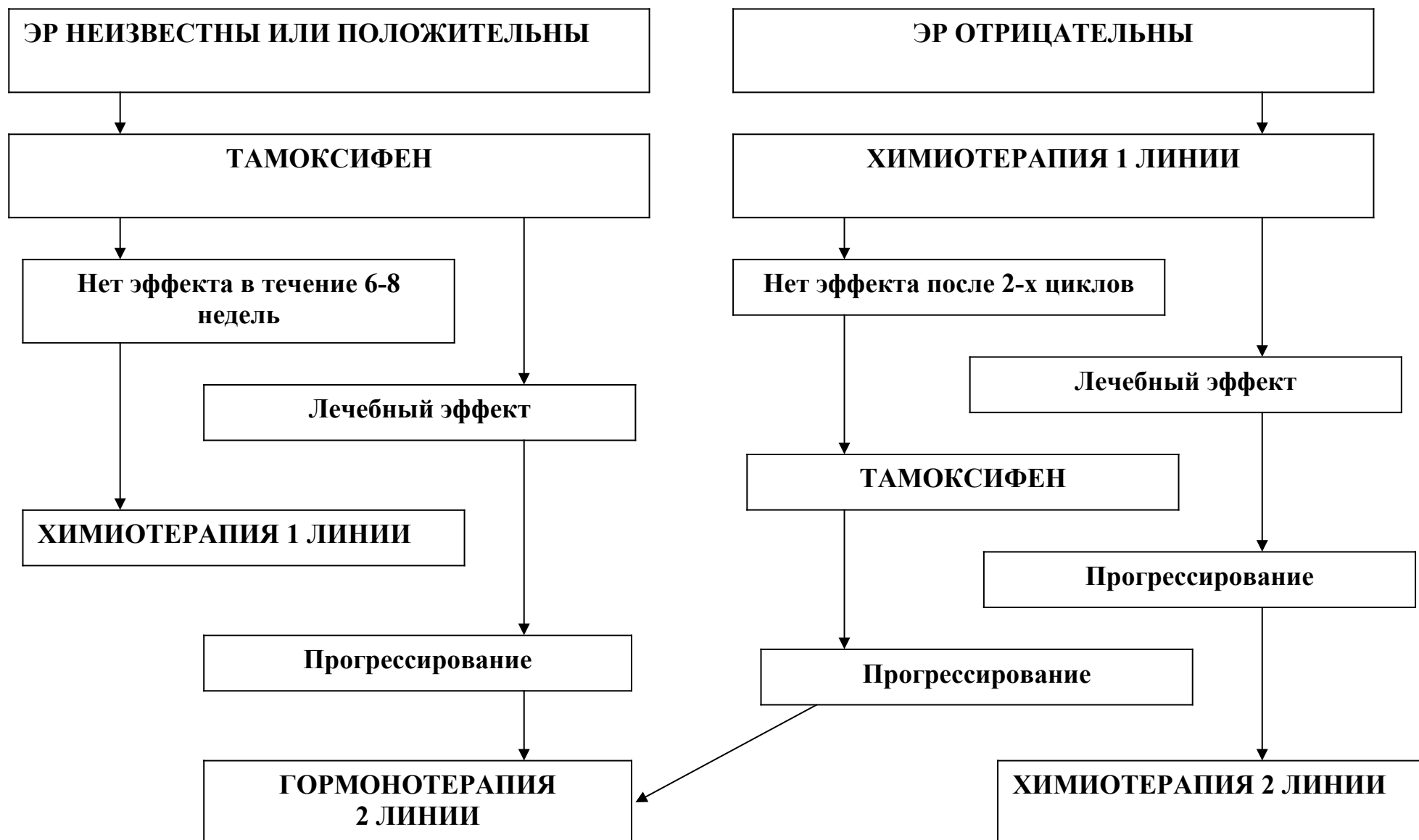


## 2 Б. Репродуктивный период

### *Гормононечувствительные опухоли (ЭР-) или ЭР неизвестны*



## 3. Менопауза



## **Предраковые заболевания кожи.**

Доброкачественные опухоли кожи – это большая и разнообразная по своему происхождению группа опухолей. Выделяют две группы предраковых состояний:

- 1) факультативные предраки, из которых редко развиваются злокачественные опухоли, при своевременном лечении;
- 2) облигатный предрак, который всегда переходит в злокачественные опухоли.

К факультативному предраку относится: кожный рог, кератоз, старческая атрофия кожи, атерома, глубокий микоз кожи, кератоакантома, папиллома, красный плоский лишай.

**Кожный рог** представляет собой новообразование конусовидной формы, которые выступают над уровнем кожи, с плотной коричневой роговой поверхностью и мягкотканной основой. Чаще всего локализуется на коже лица, веках, ушных раковинах, на волосистой части головы. Чаще болеют женщины. У 10-12% больных отмечено злокачественное перерождение. Лечение преимущественно хирургическое.

**Кератоз** характеризуется дистрофическими изменениями кожи, представленными очагами ороговевших слоев разной толщины, серовато-желтого цвета. Чаще всего локализуется на коже лица, облысевшей коже волосистой части головы, коже туловища. Лечение хирургическое – иссечение и электрокоагуляция.

**Старческая атрофия кожи** проявляется истончением последней. При этом кожа сухая, морщинистая, шелушащаяся, сквозь нее просвечиваются расширенные мелкие кровеносные сосуды (телеангиоэктазии). Лечение – хирургическое.

**Кератоакантома** – доброкачественная опухоль эпидермиса, трудно отличимая от рака кожи не только клинически но и гистологически. Поэтому имеет ряд синонимов: множественная самоизлечивающаяся карцинома кожи, сальный моллюск и т.д. Чаще всего встречается у пожилых людей, одиночная, с преимущественной локализацией в области лица, кистей. Клинически представляет собой плотный, быстрорастущий узел с полусферической поверхностью и углублением в центре, покрытый гиперкератической пленкой. Имеет склонность к самопроизвольной эволюции. Лечение – хирургическое иссечение, электрокоагуляция, криодеструкция.

К облигатным опухолям относят пигментную ксеродерму, опухоль Боуэна, болезнь Кейра.

**Пигментная ксеродерма** впервые описана М.Капоши в 1870 г., и относится к редким наследственным заболеваниям, в основе которого лежит неспособность ДНК восстанавливать повреждение, причиненные УФ – излучением. Болезнь проявляется высокой чувствительностью к солнечным лучам уже в раннем детском возрасте. Вначале, обычно на открытых участках тела, возникает рассеянная пигментация кожи в виде множественных пятен, веснушек. Кожа отекает, приобретает красный цвет. Эритема сменяется рассеянными округленными пигментированными пятнами. Потом кожа становится сухой, местами атрофичной, легко ранимой. Через эти участки просвечиваются расширенные капилляры кожи – телеангиоэктазии. Постепенно на атрофической коже появляются язвы и бородавчатые разрастания. На этом фоне уже в подростковом возрасте возникает базально – и плоскоклеточный рак, а также меланома. При пигментной ксеродерме высока возможность развития первично-множественных синхронных и метакронных опухолей.

Рак, возникая на фоне пигментной ксеродермы, развивается постепенно и очень чувствителен к лучевой терапии. Для профилактики малигнизации пигментной ксеродермы применяют фотозащитные мази, кремами покрывают открытые участки тела.

**Опухоль Боуэна** (дискератоз Боуэна) проявляется в виде разнообразных пятен с характерными полициклическими контурами. Поверхность их покрыта тяжело снимаемыми корками. После их снятия видно гладкую поверхность, иногда влажную сосочковую поверхность (экзематозный тип). Наиболее часто поражается кожа туловища. Заболевание всегда заканчивается злокачественным перерождением. Лечение. Иссечение в границах здоровой кожи, а при малигнизации лечебная тактика как при раке кожи.

## **Рак кожи.**

В структуре онкологических заболеваний рак кожи занимает 10-15% от всех онкологических новообразований.

### **Эпидемиология.**

Заболеваемость раком кожи характеризуется большими колебаниями. Наибольшее количество заболеваний встречается в странах с повышенной инсоляцией. Например, в Болгарии показатель заболеваемости составляет 36 на 100000 населения, тогда как в Англии –

1,9, в Украине – 35-38 случаев на 100000 населения. Отмечается более частое заболевания на рак кожи у жителей сельской местности, в отличие от городского населения.

#### **Этиология.**

К факторам, которые обуславливают развитие рака кожи, относятся: инсоляция; длительный контакт с химическими канцерогенами – действие продуктов перегонки нефти, каменного угля, горючих сланцев, меди, соединений мышьяка; ионизирующее облучение; постоянная травматизация кожи (механические повреждения, ожоги).

#### **Патоморфология рака кожи.**

Рак кожи развивается из базальных клеток многослойного плоского эпителия кожи. По гистологической структуре выделяют две формы рака кожи: базальноклеточный (базалиома) и плоскоклеточный (ороговевающий и неороговевающий). Базалиому встречают в 60% случаев кожного рака, а плоскоклеточную карциному в 30%. Неороговевающая форма плоскоклеточного рака является низкодифференцированной опухолью и характеризуется быстрым инфильтративным ростом.

#### **Международная классификация по системе TNM:**

T - первичная опухоль

TX – нет достаточно данных за первичную опухоль

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – Carcinoma in situ

T1 - опухоль 2 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль больше 2 см., но не больше 5 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T4 - опухоль прорастает в подлежащие ткани (хрящи, мышцы, кости).

В случаях синхронного первично-множественного рака, когда одновременно есть несколько первичных опухолей в скобках указывают количество их T2 (5). Значение T оценивают по наибольшей опухоли.

N - регионарные лимфоузлы

NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических лимфоузлов

N1 - регионарные лимфоузлы поражены.

M - отдалённые метастазы

MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 - есть отдалённые метастазы.

#### **Группировка по стадиям:**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия III	T4	N0	M0
	Любое T	N1	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

#### **Клиника.**

Клиническая картина рака зависит от гистологической структуры, степени дифференциации и локализации опухоли.

Плоскоклеточный рак чаще встречается у лиц пожилого возраста, с преимущественной локализацией на коже лица, ушных раковин, верхних и нижних конечностях, наружных половых органах. Клинически существуют три формы рака кожи: поверхностный, инфильтративный или глубокопроникающий и папиллярный.

Для поверхностного рака характерно наличие белых плотных узелков желтого или серо-белого цвета, которые могут располагаться на одном уровне с кожей или немного выше ее. По мере развития центральная часть начинает мокнуть, образуются эрозии, поверхность становится шершавой, окрашена в розовый цвет, нередко кровоточит, покрывается корками, по периферии образовывается плотный валик. Подлежащая область кожи краснеет, появляются признаки воспалительного процесса. Характерной чертой для развития опухоли есть отсутствие болевого синдрома даже в случаях язв большого размера.

Для инфильтрирующей формы изначально характерно возникновение подвижных, твердых, бугристых узелков, которые покрыты неизменным эпидермисом. По мере развития узелки превращаются в язвы, инфильтрируют подлежащие ткани, края уплотняются, стают

валикообразными и неподвижными при пальпации, рано метастазируют в регионарные лимфоузлы. Эти формы менее благополучны в прогностическом плане.

Для папиллярных форм рака характерен рост частично в глубину ткани, частично вверх, на поверхность, формируя экзофитный компонент в виде бугристых выростов, с четкими контурами. Его поверхность покрыта неглубокими язвами, которые часто кровоточат. Для больших раковых язв характерны плотные безболезненные метастазы в регионарных лимфатических лимфоузлах.

Базальноклеточный рак также в большинстве случаев возникает в пожилом возрасте и локализуется преимущественно на коже лица. Клинически характеризуется появлением узла серо – розового цвета, плотной консистенции, который сливается с кожей и выступает над ее поверхностью. Поверхность опухоли лущится, ей характерно изъязвление, которое с ростом опухоли углубляется. Язва с плотным дном, подрытыми краями, безболезненная. Опухоль развивается постепенно, поражая все новые и новые участки кожи. При этом отсутствуют какие-то реактивные изменения, и состояние больных остается удовлетворительным.

Узловая или экзофитная форма базально-клеточного рака кожи растет в виде выступающего над поверхностью кожи узла на широком основании. Постепенно образуются глубокие щели между отдельными частями, в которых могут накапливаться гнойно-кровянистые выделения с неприятным запахом. Метастазирование для базально-клеточного рака не характерно.

#### **Диагностика.**

В диагностике рака кожи большое значение имеют осмотр, пальпация, дерматоскопия и обязательно цитологическое исследование соскоба, мазка, иногда инцизионная биопсия. Для определения метастазов в регионарные лимфатические узлы проводится сонография; - отдаленных метастазов - рентгенография органов грудной полости и ультразвуковая диагностика органов брюшной полости. Этих методов достаточно, чтобы установить диагноз.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- красная волчанка;
- туберкулез;
- сифилитическая гумма;
- актиномикоз;
- меланома;
- доброкачественные опухоли кожи.

#### **Лечение.**

При плоскоклеточном раке кожи применяются хирургический, лучевой и медикаментозный методы лечения. Они должны основываться на строго индивидуальных показателях, учитывая локализацию опухоли, клиническую форму, стадию заболевания и гистологическую структуру. Кроме того, лечение необходимо предусматривать с учетом функциональных и косметических последствий. Большинство авторов считают, что при I и II стадиях заболевание наиболее эффективным методом есть лучевая терапия (наиболее эффективна близко - фокусная рентгенотерапия, суммарная доза 30-60 Гр), при III и IV стадиях - комбинированный метод. Требованиям к хирургическому лечению - широкое удаление опухоли с участком здоровой кожи вокруг (не менее 2см ) в блоке с подкожной клетчаткой и фасцией. В случаях, когда (на лице) не возможно отступить широко, хирургическое лечение объединяют с лучевым, или проводят только лучевую терапию.

При наличии увеличенных, подозрительных на метастазы, регионарных лимфатических узлов одномоментно с иссечением проводят лимфаденэктомию. В тех случаях, когда большая масса опухоли не позволяют использовать указанные выше методы лечения, применяется химиотерапевтический метод лечения.

При базальноклеточном раке кожи применяют следующие методы лечения:

- 1) электроэксцизия – применяется при опухолях диаметром менее 1 см. (выздоровление наступает в 95% случаях);
- 2) близкофокусная лучевая терапия – применяется при опухолях лица (во избежание косметического дефекта). Выздоровление наступает в 90% случаях. Недостаток метода – депигментация и атрофия кожи в местах облучения;
- 3) иссечение с первичным закрытием раны. Выздоровление наступает в 95% случаев;
- 4) при криотерапии раке кожи необходимо глубокое трехразовое замораживание опухоли в границах 0,5-1см здоровой ткани к полной ее деструкции. Заживление раны проходит под струпом на протяжении 3-4 недель с образованием эластичного рубца красивого в косметическом отношении. Рецидивы лечат широкой эксцизией.



**Прогноз** при раке кожи в сравнении с другими злокачественными опухолями наиболее благоприятный. При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах 5-летняя выживаемость составляет 75-80%, причем при раннем выявлении его почти 80-100% больных целиком излечиваются и не имеют рецидивов. Пяти-летняя выживаемость при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах и прорастании опухоли в прилежащие органы и ткани составляет всего 24%.

### **Доброкачественные и злокачественные опухоли кожи соединительнотканного происхождения.**

Соединительнотканые доброкачественные и злокачественные опухоли кожи встречаются сравнительно редко, чаще в молодом возрасте. Локализуются преимущественно на коже туловища и конечностей. Чаще болеют женщины.

Среди доброкачественных опухолей наибольшее распространение имеет фиброма (мягкая и твердая), дерматофиброма, липома, ангиома, гемангиоэндотелиома, нейрофиброма и др. Эти опухоли имеют разный размер, форму и консистенцию, растут медленно. Могут быть источником развития злокачественных опухолей (сарком). Лечение их - хирургическое.

**Саркомы кожи** составляют около 0,3% злокачественных опухолей, наблюдается у людей преклонного возраста.

**Гистологическая классификация** сарком кожи Ф.Файчева и В.Андреева (1965):

1. Опухоли из оформленной твердой соединительной волокнистой ткани (фибросаркома, дерматофибросаркома Дарье).
2. Опухоли из жировой основы (липосаркома).
3. Опухоли из мышечной ткани (миосаркома).
4. Опухоли из кровеносных и лимфатических сосудов (ангиосаркома, ангиоэндотелиома, саркома Капоши, лимфангиосаркома).
5. Опухоли из недифференцированных клеток (недифференцированная саркома, миксосаркома).

#### **Клиническая картина.**

**Фибросаркома** представляет собой одинокий твердый узел, который выступает над поверхностью кожи. Размеры опухоли достигают 10 см и более. Цвет кожи, что ее покрывает - розовый, который переходит в лазурно-багряный. Фибросаркома растет медленно, редко изъязвляется.

**Дерматофибросаркома Дарье** – опухоль имеет вид плоских бляшек, над которыми выступают узелки. Покрывающая их кожа нормальная. Растет медленно и редко даёт метастазы, но склонна к рецидивированию. Увеличение узелков может сопровождаться изменением цвета их покровов, которые приобретают синевато – коричневый оттенок. Иногда узелки достигают крупных размеров, становятся бугристыми, кровоточат. Опухоль чаще всего локализуется на брюшной и грудной стенках.

**Липосаркома** - встречается редко. Клинически характеризуется появлением одинокого узла, который расположен в подкожной основе. Скорость его роста зависит от гистологической формы: дифференцированная липосаркома растет медленно, недифференцированная - быстро. Может достигать больших размеров, характерно изъязвление.

**Ангиосаркома** наблюдается довольно редко. Имеет неровную поверхность синевато – красного цвета, часто метастазирует, склонна к изъязвлению и кровоточивости.

**Саркома идиопатическая множественная геморрагическая (саркома Капоши)** названа по имени автора, который впервые ее описал в 1972 г. Существует около 35 синонимов - наименований этой опухоли (пигментный и телеангиэктатический саркоматоз, множественная ангиопластическая пигментная саркома и др.).

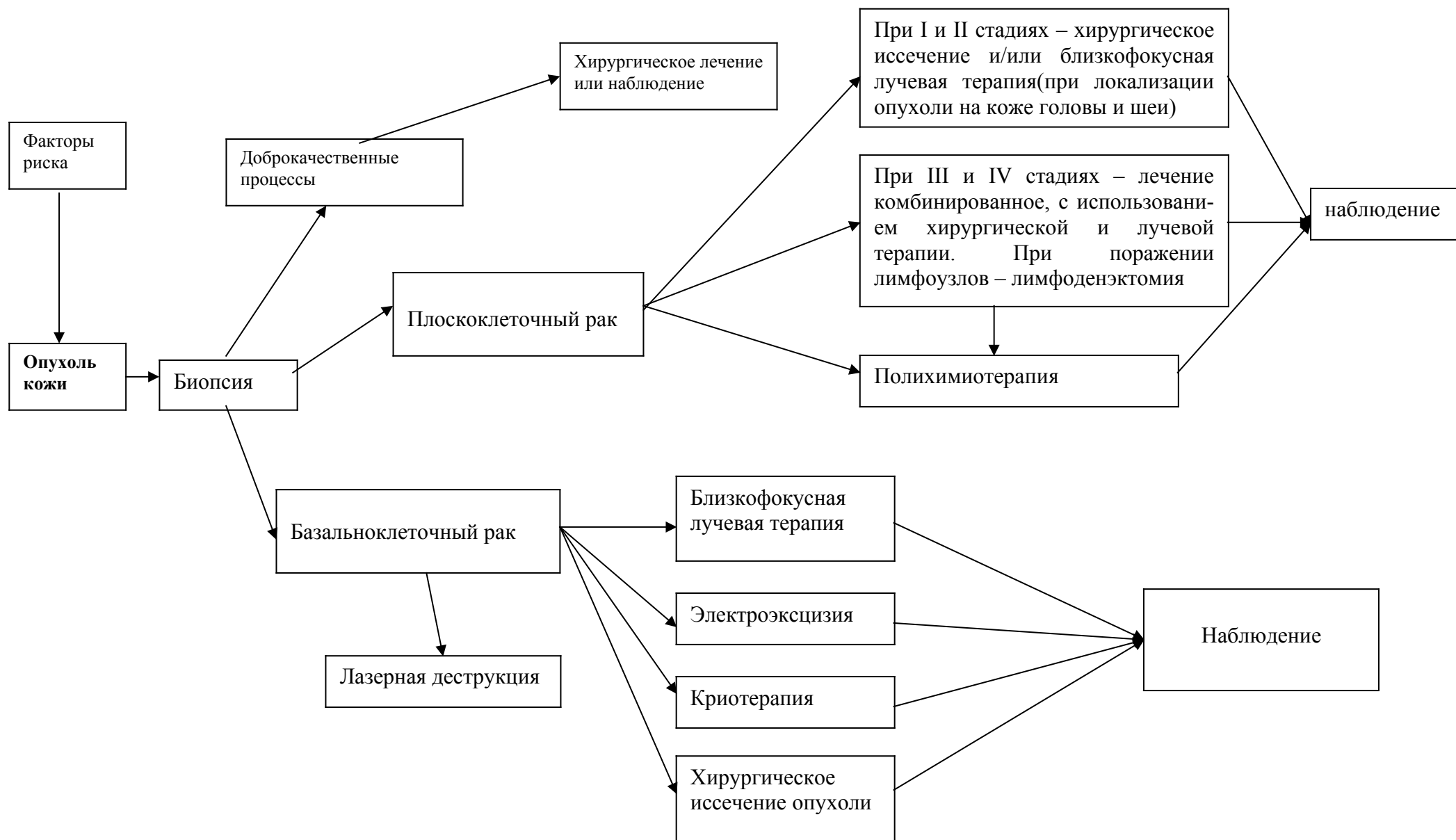
Гистогенез этой опухоли в целом не выяснен, но ему придают большое внимание из-за принадлежности к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Заболевание начинается с появления нескольких узлов малинового цвета, которые локализуются, как правило, в области дистальных, чаще симметричных, отделов конечностей.

Далее появляются новые плотные множественные узлы, которые сливаются и захватывают все большую поверхность конечности, или туловища, образуя сплошные красно-багровые плоские опухоли неправильной формы. Синхронно может наблюдаться значительный отек нижних конечностей - слоновость (элефантизм). При СПИДе чаще поражается лицо. Больные жалуются на зуд, боль, лимфо – и кровотечение с пораженных участков. Опухоль склонна к метастазированию. Течение продолжительное с периодами ремиссии. Процесс чаще всего носит генерализованный характер с распространением на проксимальные отделы конечностей и образованием опухолевых узлов во внутренних органах, однако имеют место

случаи так называемой спонтанной регрессии. Опухолевые узлы могут кровоточить. Болезнь сопровождается нарастающей кахексией.

**Лечение** при саркоме кожи – хирургическое, близкофокусная рентгенотерапия с кортикостероидами. При генерализованных формах саркомы Капоши применяют цитостатическую терапию – комбинации доксорубицина, винбластина и блеомицина, а также монокимioterapiю проспидином. В качестве биотерапии используют интрон А. Своевременное лечение дает хороший результат.



## **Меланома кожи.**

Меланома кожи - злокачественная пигментная опухоль. Термин "melanoma" (от греческого "melanos" - темный, черный) предложил Карсвелл в 1838 г. Синонимы меланомы: меланобластома, новокарцинома, меланомалигнома.

### **Эпидемиология.**

Меланома кожи составляет 1-10% злокачественных опухолей кожи и 0,3-0,9% всех злокачественных новообразований человека. По данным Международного противоракового союза заболеваемость меланомой составляет 0,1-6,9 человек на 100 тыс. население в разных государствах мира, и среднегодовой темп прироста заболеваемости данной опухолью в мире составляет около 5% (в США – 4%, в Росси – 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей. Чаще всего меланома локализуется на коже (70-80%), реже в области глаза (5-7%) и совсем редко в области других органов (пищевода, прямой кишки). В государствах Средней Азии коренное население болеет меланомой в 3,5 раз реже чем представители других национальностей, которые живут в этих государствах.

### **Этиология.**

Выделяют экзогенные и эндогенные факторы развития меланомы.

1. Экзогенные факторы риска. Данная группа представлена физическими, химическими и биологическими агентами окружающей среды, обладающими непосредственным, прямым воздействием на кожу.
  - физические факторы: ультрафиолетовое (УФ) излучение солнца; ионизирующая радиация; электромагнитное излучение; флуоресцентное освещение; травматизация невусов.
  - химические факторы: вредные химических вещества на нефтехимических, химических (в частности, производящих азотную кислоту), резиноизготавливающих предприятиях, при производстве винилхлорида, поливинилхлорида, пластмасс, бензола, пестицидов.
  - биологические факторы: особенности питания (высокий уровень среднего ежедневного употребления белка и животного жира); лекарственные препараты (экзогенные эстрогены).
2. Эндогенные факторы риска. Выделяют две группы:
  - 1) биологические особенности организма, присутствие которых повышает риск развития меланомы: расовая и этническая предрасположенность; уровень пигментации организма; наследственные (семейные) факторы; антропометрические показатели; иммунные нарушения; эндокринные факторы; репродуктивные факторы у женщин.
  - 2) вторую группу составляют предшественники меланомы, т.е. такие патологические изменения кожи, которые имеют вероятность злокачественного перерождения: пигментная ксеродерма кожи; меланоз Дюбрейля; невусы.

**Предраковый меланоз Дюбрейля** (синонимы: меланотическое пятно Хатчинсона, ограниченный предраковый меланоз, старческое лентиго) представляет собой пигментное пятно разной величины, неправильной овальной формы, коричневого цвета разного по интенсивности и более выраженного по периферии. Поверхность его неровная - местами атрофическая, гиперкератическая или папилломатозная. Наиболее часто локализуется на коже лица, реже на коже туловища, шеи, волосистой части головы, наружных половых органах у женщин. Меланоз Дюбрейля значительно чаще ниже перечисленных невусов является источником развития меланом.

Повышенное накопление меланобластов в разных слоях кожи называется **невусом** (от латинского naevus - родимое пятно). Невусы могут быть врожденными и приобретенными.

**Синий невус, или невус Яддасона-Тиче, а также невус Отта** представляют собой резко ограниченные округлые, или овальные новообразования с более, или менее выраженной пигментацией, встречаются редко и редко превращаются в меланому и поэтому в практическом отношении опасности не вызывают.

**Гигантский пигментный невус** - врожденная аномалия развития. Клинически проявляется пигментацией кожи разной величины (от размеров ладони к значительно большим в области кожи туловища, или конечностей). Поверхность гигантского невуса может быть бородавчатой, покрытой глубокими язвами или с интенсивным оволосением. В связи с этим различают гигантский пигментный папилломатозный, верукозный и мохнатый невус. Цвет невуса бывает разным – коричневый, сероватый, черный. Гигантский пигментный невус представляет серьезный косметический дефект.

**Фиброэпителиальный невус** представляет собой новообразование круглой формы, которое поднимается над поверхностью кожи, мягкоэластической консистенции, коричневого цвета разной интенсивности. Локализован преимущественно на лице, реже - на туловище. Почти никогда не малигнизируется, но больные часто обращаются к врачу из-за косметической причины.

**Веррукозный и папилломатозный невус** - разной формы образования, которые поднимаются над поверхностью кожи. Поверхность их мелкобугристая, иногда гиперкератическая, от светло-коричневого к темно-коричневого цвета. Веррукозный невус чаще локализуется на туловище и конечностях, папилломатозный - на волосистой части головы.

Причины, которые побуждают больного обратиться к врачу такие: травмирование и увеличение невуса, мокнутие, неприятный запах, боль, зуд, косметический дефект. Поэтому любимые неприятные ощущения в области невуса должны расцениваться врачом как угроза развития меланомы независимо от принадлежности к категории меланомоопасный невус

#### **Патоморфология меланомы.**

Опухоль развивается с пигментных клеток меланоцитов. Для нее характерно наличие скоплений пигменту меланина, хотя могут встречаться и беспигментные формы. Гистологически различают 4 типа клеточного строя меланомы: эпителиальный, веретенклеточный, смешанный и мелкоклеточный. Сложно однозначно относить меланому к злокачественным эпителиальным опухолям или опухолям соединительнотканного происхождения.

#### **Метастазирование.**

Меланома занимает особое место среди злокачественных опухолей, как способная к быстрому метастатическому распространению. Практично нет ни одного органа, куда бы не метастазировала меланома. Но прежде всего она дает метастазы в лимфатические узлы. Важно отметить, что в клинически неизменённых лимфоузлах у 18-40% больных гистологически оказываются метастазы.

Гематогенно меланома метастазирует практически во все органы и ткани. При этом метастазы во внутренних органах могут появляться ранее чем в лимфатических узлах регионарной зоны. Очень часто возникают гематогенные метастазы в кожу.

#### **Международная классификация по системе TNM:**

T - первичная опухоль.

T<sub>is</sub> – меланома in situ

T<sub>1</sub> - опухоль толщиной до1мм; а) без изъязвления и уровень инвазии II/III; б) с изъязвлением или уровень инвазии IV/V;

T<sub>2</sub> - опухоль толщиной 1,01 – 2,0 мм; а) без изъязвления; б) с изъязвлением.

T<sub>3</sub> - опухоль толщиной 2,01 – 4,0 мм; а) без изъязвления; б) с изъязвлением.

T<sub>4</sub> - опухоль толщиной более чем 4мм; а) без изъязвления; б) с изъязвлением.

N - регионарные лимфатические узлы.

N<sub>1</sub> - метастазы в 1 лимфатический узел: а) микрометастаз<sup>1</sup>; б) макрометастаз<sup>2</sup>.

N<sub>2</sub> - метастазы в 2-3 лимфоузлы а) микрометастаз<sup>1</sup>; б) макрометастаз<sup>2</sup>; в) транзитный метастаз(ы)/ сателлит(ы) без метастатических лимфоузлов.

N<sub>3</sub> – 4 и больше метастатических лимфоузла, или конгломерат узлов, или транзитный метастаз(ы)/ сателлит(ы) с метастатическим лимфоузлом(узлами).

M - отдалённые метастазы.

M<sub>1a</sub> - есть отдалённые кожные, подкожные или в лимфатические лимфоузлы метастазы.

M<sub>1b</sub> – метастаз в легкие.

M<sub>1c</sub> – другие висцеральные или будь какие отдаленные метастазы.

1 – микрометастазы диагностируются после сторожевой или выборочной лимфоденэктомии.

2 – макрометастазы – это клиничновыявленные метастазы в лимфатические узлы, подтвержденные терапевтической лимфоденэктомией или экстракапсулярное распространение метастазов в лимфатические узлы.

#### **Группировка по стадиям:**

	Клинические стадии TNM			Морфологические стадии pTNM		
0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>

	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIВ	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIС	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Любое Т	N1	M0			
		N2	M0			
		N3	M0			
IIIА				T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
IIIВ				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIС				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Любое Т	N3	M0
IV	Любое Т	Любое N	Любое M1	Любое Т	Любое N	Любое M1

### Клиническая картина.

Меланомой чаще болеют женщины. На долю мужчин приходится 35-45% заболеваний. Наблюдается она преимущественно в возрасте 30-60 лет, клиническая картина ее чрезвычайно разнообразная, что часто вызывает трудности в постановке верного диагноза.

Основными признаками малигнизации невусов считают:

- исчезновение кожного рисунка на поверхности невуса;
- появление блестящей, глянцевой поверхности невуса;
- появление асимметрии или неправильности очертаний (фестончатости) краев невуса, т.е. изменение его формы;
- горизонтальный рост невуса;
- появление субъективного чувства жара, зуда и боли в области невуса;
- появление одиноких узелков (сателлитов) вокруг невуса;
- появление одиноких узелков на поверхности невуса без видимого увеличения самого невуса;
- шелушение поверхности невуса с образованием сухих «корочек»;
- отсутствие или выпадение волосяного покрова на поверхности невуса;
- частичное (неравномерное) или полное изменение окраски невуса-меланомы – появление участков так называемой связанной депигментации;
- вертикальный рост невуса-меланомы над окружающими тканями;
- изменение консистенции невуса-меланомы, определяемое пальпаторно, т.е. его размягчение;
- изъязвление эпидермиса над невусом-меланомой;
- явление воспаления в области невуса-меланомы и в окружающих его тканях;
- мокнутие поверхности невуса-меланомы;
- кровоточивость невуса-меланомы.

Существует несколько **клинико-анатомических форм меланомы**:

1. **Поверхностная** меланомы с горизонтальным ростом составляет около 70% всех меланом. Клинически она представляет собой очерченное образование, которое поднимается над поверхностью кожи, коричневого цвета. Атипичные клетки локализуются в верхних слоях дермы, распространяясь в латеральном направлении. Прогноз, как правило, благоприятный.
2. **Узловая** (нодозная, нодулярная) встречается в 15% случаях. Опухоль имеет форму плоского узла, который поднимается над поверхностью кожи, иногда имеет вид полипа на ножке, синего цвета, без определенной локализации, встречается в пожилом возрасте. Опухолевые клетки распространяются вертикально с быстрой инвазией дермы. Прогноз неблагоприятный.
3. **Акролентиговидная и слизистая** меланомы (10% всех меланом) встречается в старшем возрасте. Опухоль с неровными краями, черного цвета, может быть беспигментной. Растет медленно в радиальном направлении, обычно в верхних

слоях дермы (на ладонях, подошвах). Прогноз зависит от степени инфильтрирующего роста опухоли.

4. **Злокачественное лентиго** (меланотические веснушки) – самая редкая форма. Развивается на седьмом десятилетии жизни. Узелки в виде пятен от желто-коричневого до почти черного цвета, диаметром 1,5-3 мм., формируются в гладких веснушках. Рост опухоли медленный, в радиальном направлении в верхних слоях дермы. Прогноз благоприятный.

**Диагностика** меланомы сложная в связи с полиморфностью клиники, но основным методом диагностики есть клинический: изучение анамнеза, предыдущих изменений кожи, наружный вид опухоли, состояние регионарного лимфатического аппарата. Кроме того проводят дерматоскопию, эхографию, термографию опухоли и цитологическое исследование мазков - отпечатков опухоли, касательной тонкоигольной биопсии. Другие виды биопсии запрещены. Для исключения метастазов в регионарные лимфатические узлы проводят ультразвуковое исследование и касательную тонкоигольную биопсию регионарного лимфоузла (a sentinel node biopsy). Диагностическую пункцию пигментной опухоли максимально приближают к последующему лечебному воздействию (облучение, операция). Больной должен быть полностью подготовлен к адекватному хирургическому вмешательству под общим обезболиванием.

Ценным дополнительным исследованием является радиоизотопное сканирование с помощью радиоактивного  $^{32}\text{P}$ . Критерием злокачественности для меланомы есть трехкратное повышение (300%) накопления фосфора над опухолью на протяжении 72 часов. Метод позволяет определить лимфогенные и гематогенные метастазы опухоли. Проводят рентгенологическую и сонографическую диагностику, для выявления регионарных и отдаленных метастазов. Также в качестве диагностики проводят тотальную ножевую эксцизионную биопсию первичной опухоли.

**Дифференциальная диагностика:**

- юношеская меланома (невус Спитц);
- голубой невус;
- гало-невус;
- диспластические невусы;
- кавернозные тромбированные гемангиомы;
- доброкачественные опухоли кожи;
- злокачественные опухоли кожи;
- подногтевая и подэпидермальная гематомы;
- онихомикоз;
- внеполовой твердый шанкр;
- метастазы опухолей другого гистогенеза в кожу.

**Лечение** меланомы кожи преимущество хирургическое. Хирургическое лечение может быть частью комбинированного или комплексного лечения. Основные требования к хирургическому лечению:

1. Разрез кожи следует проводить на расстоянии 3-5см от опухоли, при этом на большее расстояние отступают в направлении регионарного лимфооттока.
2. Удалять опухоль в одном блоке кожу, подкожную клетчатку и фасцию.
3. Операцию обязательно проводить под общим обезболиванием.
4. При подозрении на наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (шейных, паховых, подмышечных) одновременно выполняют регионарную лимфаденэктомию. О состоянии регионарных лимфоузлов может достаточно информативно сказать биопсия пограничного лимфоузла.
5. В большинстве случаев при зашивании раны необходимо проводить пластику кожи.

Меланома *in situ* (атипическая меланоцитарная гиперплазия, неинвазивная меланома – I уровень по Clark) – принципиально допустима минимальная эксцизия, при условии, что края резекции при гистологическом исследовании препарата свободны от опухоли. На практике стандартом является иссечение до 1 см от видимого края опухоли.

Стадия I.

Стадия IA pT1aN0M0.

Стандартом лечения при IA и IB стадии является широкое иссечение опухоли на расстоянии 2 см от краев опухоли.

Стадия II.

Стадия IIA pT2b-3aN0M0, IIB pT3b-4aN0M0, IIC pT4aN0M0.

Стандартом является иссечение на расстоянии 3 см от края опухоли.

Кроме иссечения опухоли возможно проведение иммунотерапии интерфероном  $\alpha$ -2b по 3 мл.МЕ/м<sup>2</sup> подкожно 3 раза в неделю на протяжении 3-х лет или до появления рецидивов и метастазов меланомы.

Стадия III.

Стадии IIIA pT<sub>1-4a</sub>N<sub>1-2a</sub>M0, IIIB pT<sub>1-4b</sub>N<sub>1a-2c</sub>M0, IIIC pT<sub>1-4b</sub>N<sub>1b,2b,3</sub>M0.

Лечебным стандартом является широкое иссечение первичной опухоли на 3 см и более от края с регионарной лимфоденэктомией. При необходимости выполняется пластическое замещение образующегося дефекта кожи. Химиотерапию (химиоиммунотерапию), иммунотерапию(интерфероном  $\alpha$ -2b, БЦЖ), полихимиотерапию проводят в обычных или модифицированных (гипертермия, гипергликемия и др.) условиях. В качестве полихимиотерапии в комбинации с дакарбазином используются препараты платины (цисплатин), алкалоиды барвинка (винбластин), препараты группы нитрозометил мочевины (ломустин). Эффективность полихимиотерапии в этой комбинации составляет до 30-40%, тогда как при монохимиотерапии дакарбазином 15-25%.

Стадия IV.

Любое pT, любое N, M1.

Несмотря на малую чувствительность диссеминированной меланомы к химиотерапии, стандартом лечения этой опухоли является системная химиотерапия. Объективные ответы на дакарбазин (DTIC) и производные нитрозомочевины – кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), не превышают 20–25%. У большинства больных длительность ремиссий составляет от 3 до 6 мес, хотя в отдельных случаях наблюдаются и более продолжительные ремиссии. Наряду с монотерапией находят применение многокомпонентные схемы с включением химиотерапевтических препаратов с минимальной в отношении меланомы самостоятельной активностью, таких как винкаалкалоиды, производные платины и таксаны. Хирургическое лечение меланомы IV стадии может проводиться при наличии изолированных метастазов в легких, желудочно-кишечном тракте, костях или в головном мозге. Выполняются паллиативные резекции, которые в отдельных случаях весьма эффективны и значительно удлиняют жизнь. С циторедуктивной целью может выполняться паллиативная лимфаденэктомия. Хотя меланома является относительно радиорезистентной опухолью, паллиативная лучевая терапия может облегчать состояние больных. Ретроспективные исследования свидетельствуют, что у больных с множественными метастазами в головной мозг, кости скелета и компрессией спинного мозга удается достигнуть значительного смягчения симптоматики и уменьшения размеров опухоли в результате облучения. Не установлено, какой режим фракционирования является наиболее эффективным при облучении метастазов в кости и спинной мозг. В дополнение к схемам лечения меланомы используют антиэстрогены (тамоксифен).

#### **Местные рецидивы.**

В недалеком прошлом к местным рецидивам относили все повторно возникающие опухоли, локализующиеся в послеоперационном рубце или в кожном лоскуте, а также в коже или подкожной клетчатке на расстоянии до 5 см от рубца или лоскута. В настоящее время местными рецидивами принято считать повторные опухоли в зоне 2 см от послеоперационного рубца. Стандартом лечения местных рецидивов является иссечение в пределах здоровых тканей (1–3 см, в зависимости от анатомической локализации). Альтернативным методом лечения местных рецидивов меланом конечностей является регионарная гипертермическая перфузия. Частота полных ремиссий при использовании тумор-некротического фактора и мелфалана достигает 90%. При отсутствии полного регресса остаточные изменения должны быть иссечены. Поскольку регионарные рецидивы более чем у половины больных сопровождаются транзитными метастазами, проведение регионарной химиотерапии приобретает особую актуальность. Влияние регионарной перфузии на выживаемость больных не доказано.

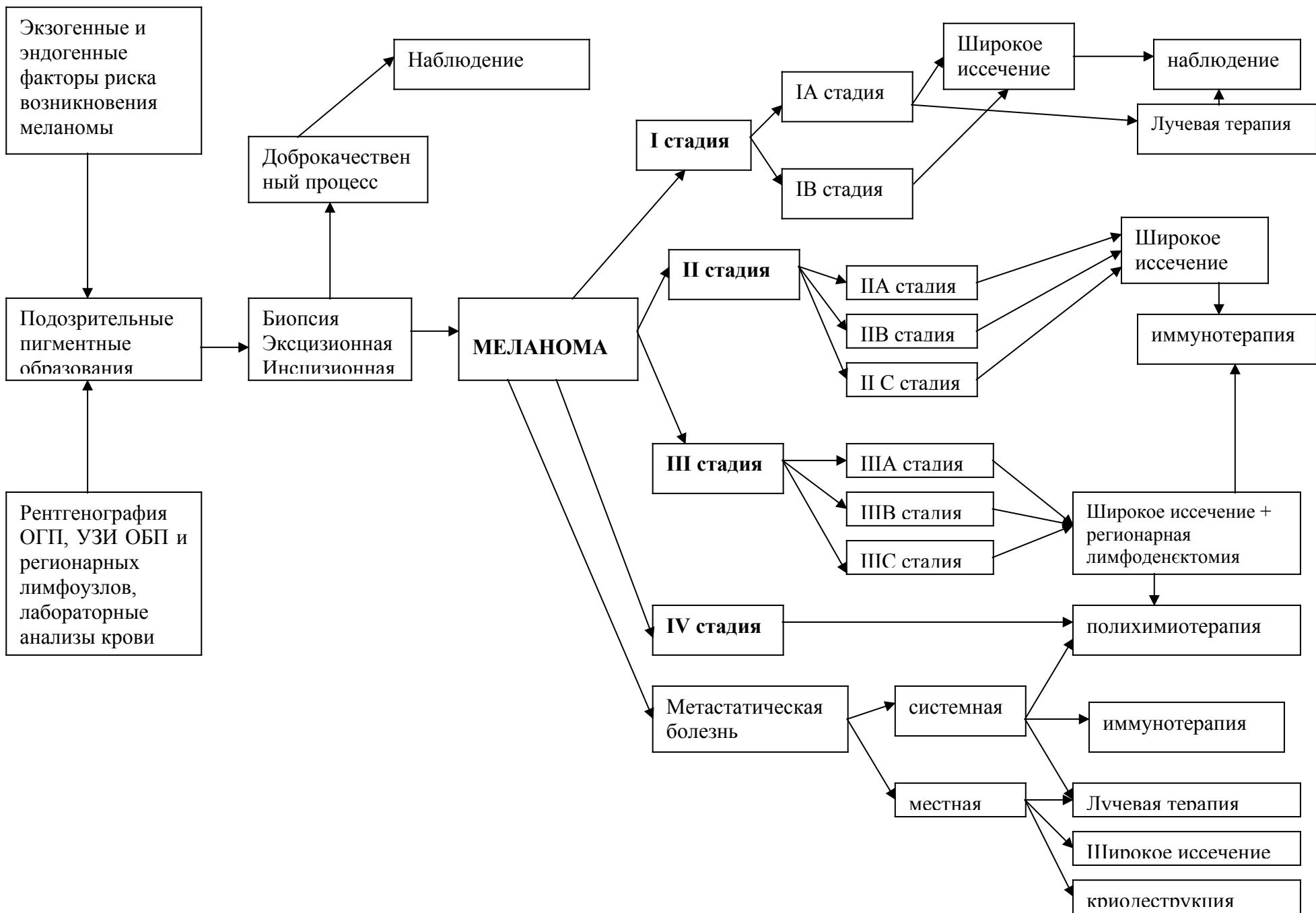
#### **Прогноз.**

Прогноз при меланоме кожи зависит от многих факторов, но в основном от стадии процесса, локализации, величины, формы роста опухоли, пола и возраста больных, характера и адекватности избранного метода лечения. При локализованном процессе пятилетняя выживаемость находится в пределах 75-86%, десятилетняя – 47%, при наличии регионарных метастазов – соответственно 33-52% и 13%, при наличии отдаленных метастазов пятилетняя выживаемость не превышает 5-12%.

#### **Список литературы:**



1. Balch C.M., Houghton A.N., Sober A.J., Soong S.J. Cutaneous melanoma. – St.Louis, Missury: Quality Medical Publishing, Inc., 1998.– P.156.
2. Hafstrom L., Jonsson P.E. Hyperthermic perfusion of recurrent malignant melanoma of the extremities// Acta Chir. Scand. – 1980. –Vol.146. – P.313.
3. Legha S.S. Current therapy for malignant melanoma// Semin. Oncol. – 1989. – Vol 16, Suppl. 1. – P. 34–44.
4. VIII Consensus Development Panel on Early Melanoma: Diagnosis and treatment of early melanoma// JAMA. – 1992. – Vol. 268.– P. 1314–1319.
5. Rate W.R., Solin L.J., Turrisi A.T. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression// Int. J. Rad. Oncol., Biol., Phys. – 1988. – Vol.15. – P.859–864.
6. Sparano J.A., Fisher R.I., Sunderland M. et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma// J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P.1969–1977.
7. Лопухина Ю.М., Савельева В.С. “Хирургия” (Перевод с английского) Теотар, Медицина.-Москва.-1997
8. С.З.Фрадкина, И.В.Залуцкого.Клиническая онкология” Справочное пособие. – «Беларусь».- Минск.- 2003.- Ст. 200-230.
9. Винсента Т.ДеВита, мл., Сэмюэля Хеллмана, Стивена А.Розенберга. Биологические методы лечения онкологических заболеваний. Под редакцией проф. Л.А.Певницкого. – Медицина, Москва. – 2002. –Ст.262-274.
10. С.А.Гешелин.ТNM – классификация злокачественных опухолей и комплексное лечение онкологических больных. – “Здоровя”, Київ. – 1996.- Ст.6-18.
11. Б.Т.Білінський, Ю.М.Стернюк, Я.В.Шпарик. Онкологія. – “Медицина світу”, Львів.- 1998. – Ст.67-77.
12. Практическая онкология. Меланома. Отечественная школа онкологов. №4(8) Декабрь 2001.
13. Г.В.Бондар, А.Я.Яремчук и др. Справочник онколога. “МЕДпрессинформ”, Москва. – 2003. – Ст.86-97.



## **Рак желудка**

### **Эпидемиология.**

Несмотря на значительные успехи теоретической и практической онкологии, остается много невыясненного в проблеме рака желудка. Например, частота возникновения и биологические особенности рака желудка на Востоке и Западе существенно отличаются. В Японии рак желудка встречается часто, значительный процент заболеваний диагностируется на ранних стадиях, а отдаленные результаты его лечения одни из наилучших в мире. В Европе рак желудка встречается не так часто, диагностируется на более поздних стадиях и характеризуется значительно худшим прогнозом. Заболеваемость раком желудка остается традиционно высокой, хотя в последние годы прослеживается тенденция к снижению показателей заболеваемости. В России эта патология достигает до 41 больных на 100 тыс. населения, в Японии - 59, Финляндии - 49, США - 7,2. За XX век смертность от рака желудка уменьшилась с 20 до 5 на 100 тысяч населения.

По частоте заболеваемости все страны можно распределить на четыре группы:

1. Страны с наиболее высокой заболеваемостью (Япония, Финляндия, Исландия)
2. Страны с высокой заболеваемостью (Коста-Рика, Швейцария, Дания, Россия, Украина)
3. Страны с низкой заболеваемостью (Парагвай, Таиланд, США)
4. Страны с самой низкой заболеваемостью (Индонезия, Нигерия)

Рак желудка в Украине занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и четвертое - среди женщин. В 2002 году заболеваемость составляла 35 на 100 тыс. населения.

В удельном весе основных нозологических форм злокачественных новообразований в Украине рак желудка занимает второе место у мужчин и четвертое место среди женского населения, и составляет 10,6% и 6,9% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского и мужского населения соответственно. Удельный вес рака желудка в структуре смертности от злокачественных новообразований составляет 13,2% для мужского и 10,9% для женского населения. Является второй по количеству причиной смерти после рака легких для мужчин и рака молочной железы для женщин.

### **Этиология.**

В 1983 году впервые была описана бактерия *Helicobacter pylori*, которую позднее было признано основным этиологическим фактором развития хронического гастрита. В 1994 году рабочая группа Международного агентства по изучению рака пришла к заключению, что *H. pylori* - канцероген, который вызывает рак желудка у человека.

*H. pylori* как правило, широко распространена. Свыше половины взрослого населения США инфицирована *H. pylori*, а в большинстве развивающихся стран практически все население инфицировано этим микроорганизмом. Исследовательская группа „эврогаст” пришла к заключению, что в популяции людей, инфицированных *H. pylori*, рак желудка возникает в 6 раз чаще, чем в здоровой популяции (Eurogast, 1993).

Можно выделить два основных пути развития заболевания: повышение кислотности приводит к антральному гастриту и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а снижение кислотности вызывает пангастрит, атрофические изменения слизистой оболочки и ее метаплазию, что создает условия для возникновения рака.

При попадании на слизистую оболочку желудка *H. pylori* вызывает не только воспалительный, но и иммунный ответ. Образуются специфические антитела, которые индуцируют аутоиммунный процесс, который в свою очередь вызывает необратимые морфологические изменения слизистой оболочки и является предвестником рака желудка. Вдобавок, у больных раком желудка, вырабатываются анти- *H. pylori* антитела, которые потенцируют рост опухоли.

Разным морфологическим типам рака желудка присущи разные виды генетических нарушений (Tahara, 1993). Выделяют два основных генетических типа рака желудка. В странах Западной Европы и США их обозначают как „кишечный” (или тубулярный) и „диффузный”, тогда как в бывшем СССР и Японии их называют высоко- и низкодифференцированный раки. „Кишечный” тип чаще возникает на основе кишечной метаплазии, развивается в популяциях с высоким риском возникновения рака желудка и, достоверно, именно с этой формой связано влияние *H. pylori*. „Диффузный” возникает в молодом возрасте и у женщин, что скорее отображает его генетическую природу, а не влияние внешних факторов.

Среди других факторов риска возникновения рака желудка следует указать канцерогенное влияние нитратов и нитритов. Основным источником этих соединений (89%) являются овощи. Это капуста, морковь салат, свекла, шпинат и прочее. Кроме этого, нитрозамины содержатся во многих алкогольных напитках, вяленых и копченых продуктах. Нитрозамины могут образовываться эндогенно вследствие бактериального заражения пищевых продуктов. Получены эпидемиологические данные, которые свидетельствуют о роли повышенного содержания соли в возникновении рака желудка. Повышение употребления соли приводит к повреждению слизистой оболочки желудка, что вызывает в ней хроническое воспаление, которое, достоверно, с течением времени малигнизируется.

### **Предраковые заболевания:**

- хронический атрофический и гипертрофический гастрит,
- ригидный антральный гастрит,

- язвенная болезнь желудка,
- полипы и полипоз желудка,
- болезнь Менетрие (складчатый гастрит),
- пернициозная анемия,
- атрофический гастрит культи желудка.

У больных пернициозной анемией (которая обусловлена недостаточностью в организме витамина В<sub>12</sub>) постоянно наблюдается хронический атрофический гастрит. Во многих случаях он протекает с кишечной метаплазией эпителия желудка. Ряд исследований указывает, что рак желудка при пернициозной анемии встречается в несколько раз чаще, чем у здоровых людей. Другие исследования не подтвердили это утверждение. И, поскольку значительное количество больных с пернициозной анемией вообще не имеют симптомов и часто не обращаются в медицинские учреждения, возможность адекватного исследования этой гипотезы сомнительна.

До девяностых лет властвовала гипотеза, что приблизительно в 10% язва желудка трансформируется в рак. Тем не менее, более поздние исследования доказали, что большинство случаев так называемой опухолевой трансформации являются ранним раком желудка с изъязвлением. Однако, действительно, малигнизация язвы желудка возможна, что случается меньше чем в 1% случаев.

Значительное количество исследований посвящено риску возникновения рака после хирургических вмешательств по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Риск возникновения рака желудка после его резекции увеличивается в 3-4 раза. При этом опухоль, как правило, находится в культе желудка и почти никогда не распространяется на анастомозированную петлю тонкой кишки. Рак культи желудка возникает в 2-6% из числа оперированных по поводу заболеваний желудка. Мужчины болеют в 4-5 раз чаще женщин. Заболеваемость раком культи резецированного желудка в последние годы возрастает. Опухоль чаще возникает через 20 лет после операции. Риск повышается у людей, которым резекция желудка выполнена в молодом возрасте.

С целью ранней диагностики рака культи необходимо тщательное диспансерное наблюдение за лицами, которые перенесли в прошлом резекцию желудка. Больные, которые перенесли резекцию желудка 10 и больше лет тому, должны ежегодно проходить осмотр у терапевта или хирурга с обязательным эндоскопическим или рентгенологическим обследованием.

Рак желудка, который развивается на основе хронического атрофического гастрита, всегда сопровождается гипохлоргидрией или ахлоргидрией. Больные хроническим гастритом должны находиться под постоянным врачебным наблюдением и проходить не меньше 2 раз в год профилактические осмотры с целью возможного выявления ранних форм рака желудка.

Гиперпластические полипы – чаще всего диагностированная форма желудочных полипов. По размеру последние редко превышают 1,5 см, они оказываются в 75-95% случаев. Достоверность малигнизации этих полипов невысока (приблизительно 0,5% случаев). Чаще малигнизация происходит в полипах размером свыше 2 см. Аденоматозные полипы встречаются редко, а малигнизация в них встречается в 40% случаев, в особенности при размерах полипов свыше 2 см.

**Болезнь Менетрие** (гипертрофическая гастропатия) — своеобразное и редчайшее заболевание желудка, которое характеризуется гиперплазией эпителия слизистой оболочки желудка и резким утолщением ее складок, снижением кислотообразующей функции и энтеропатией с потерей белка. Клиническая картина характеризуется болью в эпигастриальной области, похудением и тошнотой. Другие жалобы встречаются реже. Заболевание имеет хроническое течение. Наблюдается спонтанное выздоровление или переход в хронический атрофический гастрит. Рак возникает приблизительно у 15% заболевших.

Макроскопически выделяют три типа роста рака желудка:

1. Экзофитный (полиповидный, блюдцеподобный).
2. Эндофитный (инфильтративный, язвенно-инфильтративный).
3. Смешанный.

#### **Международная классификация рака желудка по системе TNM:**

T - первичная опухоль

T<sub>x</sub> – первичная опухоль не может быть оценена

T<sub>0</sub> – признаки первичной опухоли отсутствуют

T<sub>is</sub> - преинвазивный рак (внутриэпителиальный рак без распространения на базальную мембрану)

T<sub>1</sub> – опухоль инфильтрирует слизистый и подслизистый слой

T<sub>2a</sub> - опухоль прорастает мышечный слой

T<sub>2b</sub> - опухоль прорастает субсерозный слой

T<sub>3</sub> - опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральную брюшину) без распространения на окружающие органы и ткани

T<sub>4</sub> - опухоль распространяется на соседние структуры

Примечания:

1. Опухоль может прорасти мышечный слой, прорастает желудочно-толстокишечную и желудочно-печеночную связки или большой, или малый сальники без перфорации висцеральной брюшины, которая покрывает эти структуры. В этих случаях опухоль

классифицируется как T<sub>2</sub>. Если есть прорастание висцеральной брюшины, которая покрывает связки желудка или сальника, то опухоль классифицируется как T<sub>3</sub>.

2. Соседними структурами желудка являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

3. Внутривенное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по наибольшей глубине инвазии при всех локализациях, включительно с желудком.

N - регионарные лимфоузлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы, размещенные вдоль малой и большой кривизны, левой желудочной, общей печеночной и селезеночной артерий, брюшного ствола и гепатодуоденальные лимфоузлы.

N<sub>x</sub> – регионарные лимфоузлы не могут быть оценены

N<sub>0</sub> – метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют

N<sub>1</sub> – имеются метастазы в 1-6 регионарных лимфатических узлах

N<sub>2</sub> – имеются метастазы в 7-15 регионарных лимфатических узлах

N<sub>3</sub> – имеются метастазы в больше, чем 15 регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

M<sub>x</sub> – отдаленные метастазы не могут быть оценены

M<sub>0</sub> – отдаленные метастазы отсутствуют

M<sub>1</sub> – имеются отдаленные метастазы

#### **pTNM Патоморфологическая классификация**

Категории pT, pN, pM отвечают категориям T, N, M.

pN<sub>0</sub> Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не меньше 15 лимфоузлов.

#### **G – Гистопатологическая градация**

G<sub>x</sub> – степень дифференциации не может быть определена

G<sub>1</sub> – высокая степень дифференциации

G<sub>2</sub> – промежуточная степень дифференциации

G<sub>3</sub> – низкая степень дифференциации

G<sub>4</sub> – недифференцированная опухоль.

#### **Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IA	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IB	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IIIA	T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IIIB	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> , N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	Любое T	Любое N	M <sub>1</sub>

Поскольку Япония достигла значительных успехов в профилактике и лечении рака желудка, считаем целесообразным привести Японскую классификацию последнего:

По анатомической локализации принято разделять желудок на верхнюю (С), среднюю (М) и нижнюю (А) трети. Если опухоль занимает больше одного анатомического отдела, распространение на отделы желудка обозначается двумя (или тремя) буквами.

Степень прорастания желудочной стенки обозначается маленькими латинскими буквами:

ss – инфильтрация субсерозного слоя;

se – раковые клетки расположены на серозной оболочке и контактируют с брюшной полостью;

si – раковые опухоли распространяются на соседние органы и ткани;

sei – комбинация se и si.

Степень диссеминации по брюшине обозначается:

P<sub>0</sub> – диссеминация отсутствует;

P<sub>1</sub> – диссеминация на близлежащей брюшине выше поперечно-ободочной кишки;

P<sub>2</sub> – отдельные участки диссеминации на отдаленных участках брюшины;

P<sub>3</sub> – множественная диссеминация по брюшине.

Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы обозначается символом N (как в международной классификации), тем не менее подход к классификации иной:

N<sub>0</sub> – метастазы отсутствуют;

N<sub>1</sub> – метастазы в лимфоузлах I группы (перигастральные лимфоузлы);

N<sub>2</sub> – метастазы в лимфоузлах II группы (лимфоузлы вдоль левой желудочной, общих печеночной, селезеночной артерий и брюшного ствола);

N<sub>3</sub> – метастазы в лимфоузлах III группы (лимфоузлы гепатодуоденальной связки, позади головки поджелудочной железы, возле корня брыжейки поперечно-ободочной кишки (при локализации опухоли в нижней трети, узлы вдоль селезеночной артерии относятся к III группе);

N<sub>4</sub> – метастазы в лимфоузлах IV группы (лимфоузлы вдоль верхней брыжечной артерии и парааортальные узлы).

#### **Пути распространения рака желудка.**

##### **Прорастание опухоли:**

- в малый и большой сальник;
- в печень и диафрагму;
- в поджелудочную железу;
- в селезенку;
- в желчевыводящие пути;
- в поперечно-ободочную кишку;
- в переднюю брюшную стенку.

##### **Лимфогенное метастазирование:**

- в регионарные лимфоузлы;
- в отдаленные лимфоузлы (метастаз Вирхова, узел в левой подмышечной области).

##### **Гематогенное метастазирование:**

- в печень;
- в легкое;
- в кости;
- в головной мозг.

##### **Имплантационные метастазы:**

- диссеминация локальная или тотальная;
- в малом тазу (метастаз Крукенберга, Шницлера).

##### **Клиника.**

Приблизительно у 20-30% больных раком желудка при первичном обращении уже понятно, что радикальное лечение невозможно из-за распространенности процесса. Приблизительно у такого же количества больных это становится понятным во время операции. Только 20-30% больных могут быть радикально прооперированными, а возможность прожить свыше 5 лет получают только 3-5 больных из ста.

Задачи диагностики рака желудка:

- выявление опухоли на начальной стадии;
- выявление опухоли в стадии, когда возможно ее радикальное удаление;
- точная оценка распространения опухоли с целью выбора адекватного и эффективного лечения.

Начальные формы рака желудка не имеют каких-нибудь присущих только им признаков. Симптоматика соответствует клинической картине тех заболеваний (хронический гастрит, язвенная болезнь, полипы желудка), на фоне которых возникает злокачественная опухоль.

При возникновении рака на фоне хорошего самочувствия, как правило, отмечается постепенное, иногда с короткими ремиссиями нарастание симптоматики. При развитии опухоли на фоне предыдущего заболевания больные предъявляют жалобы на усиление симптомов, которые раньше наблюдались. Изменение характера симптомов, которые приобрели для больного уже обычное течение, является очень важным сигналом. За всеми этими явлениями нередко прячется переход процесса в новое качество — раковое заболевание.

Боль в животе — характерный симптом рака желудка, тем не менее, она редко бывает начальным признаком болезни. Часто только через много месяцев после проявлений желудочного дискомфорта присоединяется боль. У больных раком желудка, как правило, отмечают ноющие, тупые, разнообразной интенсивности, чаще всего несильные, не связанные с приемом пищи, которые не имеют периодичности и сезонности боли в эпигастральной области. Это отличает их от язвенной болезни и хронического гастрита. При раке кардии одним из первых проявлений могут быть боль в левой половине грудной клетки, которая имитирует приступы стенокардии, которая может быть поводом для ошибочной диагностики. При привлечении в опухолевый процесс поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки боль значительно усиливается и иррадирует в спину, носит опоясывающий характер. Разнообразие болевого синдрома зависит от: 1) размеров опухоли, 2) наличия или отсутствия язвы, 3) явлений перигастрита и распространения опухоли на соседние органы.

Сравнительно продолжительное развитие опухоли без местных симптомов относится к так называемой “немой” форме болезни и встречается в 2-3% всех случаев рака желудка. Скрытый рак желудка иногда проявляет себя отдаленными метастазами без каких-нибудь „желудочных” жалоб. При наличии

эндоскопической техники ранние и „немые” формы рака желудка в полной мере становятся визуальной локализацией. Отсутствие патогномических симптомов раннего рака в полной мере компенсировано наличием патогномических отдаленных метастазов, наличие которых никак не связано с размером опухоли. Необходимо помнить, что каждого больного или больную, при наличии рака желудка надо тщательно дообследовать на отсутствие или наличие метастазов: в надключичные лимфатические узлы слева — метастазы Вирхова, в яичники - метастазы Крукенберга, в дугласово пространство — метастаз Шнитцлера или в пупок — метастаз сестры Мэри Джозеф. При метастазировании в печень — последняя пальпируется увеличенной, бугристой. При пальпации живота необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие асцитической жидкости.

Почти в 10-12% наблюдений острые желудочные кровотечения имеют раковый генез. У каждого шестого, умершего в результате желудочно-кишечного кровотечения, на аутопсии выявляют рак желудка. Авторы указывают, что большинство кровотечений наблюдается на поздних стадиях заболеваний (при распаде опухоли).

В целом полиморфизм клинических проявлений рака желудка зависит от многих причин, главными из которых являются: форма и локализация опухоли в желудке, строение и скорость развития новообразования, стадия процесса, развитие осложнений, темпы метастазирования. Влияние каждого из этих факторов может по-разному сказываться на развитии симптомов, усиливая проявление одних, уменьшая или целиком перекрывая другие. Все это в окончательном результате изменяет клиническую картину заболевания. Продолжительность времени от появления первых симптомов до обращения больных раком желудка в поликлинику разнообразна, но приблизительно 65% больных обращаются за медпомощью через 3 месяца после появления симптомов.

Вторым по значению среди местных проявлений есть диспептический синдром, который находится в прямой зависимости от локализации первичной опухоли. Наиболее часто диспептический синдром наблюдается при опухолях нижней трети желудка, когда вследствие стеноза привратника нарушается эвакуация пищи.

По мере роста опухоли и стеноза исходящего отдела желудка отрыжка воздухом с неприятным запахом и пищей заменяется рвотой съеденной пищей, застойным желудочным содержимым. Позднее присоединяются симптомы общего порядка, связанные с дисбалансом водно-электролитного и белкового обменов.

Рак тела желудка длительное время может протекать без выраженных местных признаков. На первый план выступают расстройства общего характера. При изъязвлении опухолей этой локализации может наблюдаться субфебрильная температура, а при опухолях малой кривизны одним из первых проявлений нередко бывает желудочное кровотечение.

Дисфагия — симптом, наиболее характерный для рака, который локализуется в кардиальном отделе желудка, но он не может считаться ранним проявлением заболевания. Дисфагия часто сопровождается слюнотечением, которое в ряде случаев может предшествовать дисфагии.

Рак дна желудка, нередко достигая больших размеров, длительное время остается „немым”. Боль появляется при распространении опухоли на соседние ткани.

При раке желудка у 20-25% больных развивается железодефицитная анемия. Причинами анемии (вместе с возможной хронической кровопотерей) являются гемолизирующее влияние продуктов распада опухоли, угнетение гемопоэза вследствие атрофии слизистой оболочки желудка, отсутствие соляной кислоты и потеря желудком возможности вырабатывать антианемический фактор Касла.

Известно, что желудок в организме играет значительную роль не только как орган пищеварения, но и как орган, который принимает участие в обмене (углеводном, электролитном и др.). Желудок и желудочно-кишечный тракт в целом принимают участие в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме, в процессе кроветворения и усвоения организмом основных гемопоэтических веществ — витамина В<sub>12</sub>, железа, меди, кобальта и др.

Наиболее часто рак желудка проявляется похудением, в особенности при раке, который сопровождается стенозом привратника. По мере прогрессирования опухолевого процесса, усиливается выраженность клинических проявлений заболевания.

У отдельных больных со злокачественными новообразованиями желудка вследствие интоксикации, распада опухоли наблюдается гипертермия.

Пальпаторное выявление образования в эпигастральной области является важным местным признаком опухоли желудка. У 80-87% больных в таких случаях удается сделать радикальную операцию, как правило, при опухолях, локализующихся в нижней трети желудка и смещаемых при пальпации. Если же опухоль локализуется в левом подреберье и неподвижна, то операбельность при раке желудка сомнительна.

Среди разнообразных клинических атипических форм рака желудка известны такие:

- A. Анемическая форма. Характеризуется гипохромной анемией, наблюдается при экзофитных опухолях.
- B. Фебрильная форма характеризуется немотивированной постоянной лихорадкой.
- C. Энтероколитическая форма сопровождается диареей.
- D. Рак кардиального отдела желудка, протекающий под маской ишемической болезни сердца.

- Е. Метастатическая форма рака желудка проявляется отдаленными метастазами ранее чем основная опухоль:
1. Асцитическая форма.
  2. Печеночная форма (увеличение печени, селезенки).
  3. Другие формы рака желудка.
- Ф. Безсимптомный рак желудка встречается редко (1-2%). Только детальное обследование больного может обнаружить признака рака.

#### **Профилактика.**

Учитывая роль *H. pylori* в возникновении рака желудка, были предприняты попытки широкого выявления и лечения носителей этой инфекции для предупреждения возникновения рака желудка. Тем не менее, проведенные результаты исследования обнаружили, что у 80% пациентов, вылеченных от *H. pylori*, результаты лечения были неудовлетворительные, поскольку сохранялся диспептический синдром и никакое конкретное заболевание не вылечивалось. Поэтому было признано экономически нецелесообразным проведение масштабного серологического тестирования и антибактериального лечения больных с диспепсией.

В будущем считается перспективным создание человеческой анти-*H. pylori* вакцины, которая, достоверно, будет иметь более длительный и надежный эффект чем антибактериальное лечение.

Значительных успехов в профилактике рака желудка можно достичь улучшением социально-экономической ситуации в развивающихся странах и путем оптимизации характера и ритма питания.

Американский противораковый союз разработал следующие рекомендации оптимального питания для профилактики рака желудка (ACS, 1991):

- поддержание оптимальной массы тела, занятия спортом;
- употребление разных продуктов питания;
- ежедневное употребление овощей и фруктов (пять и больше разновидностей);
- употребление продуктов с повышенным содержанием клетчатки;
- уменьшение употребления жиров;
- ограничение употребления алкогольных напитков;
- ограничение употребления вяленых, копченых и консервированных с помощью нитратов продуктов.

На основе исследований Американского института по изучению рака были разработаны рекомендации относительно профилактического питания:

- ежедневно употреблять не меньше чем пять разных видов фруктов и овощей. Растительная пища должна обеспечивать потребности организма в энергии на 45-60%.
- употребление красного мяса может быть ограниченным. Жиры и масла должны обеспечивать не больше 30% энергетической потребности организма.
- мясо и рыбу готовить при невысокой температуре, значительно ограничить употребление жаренных блюд.
- не допускать как превышения, так и значительного уменьшения массы тела. В среднем возрасте масса не должна превышать массу в молодые годы более чем на 5-6 кг.
- регулярные ежедневные одночасовые прогулки или ежедневные одночасовые интенсивные занятия спортом оказывают содействие значительному уменьшению риска заболевания раком, в особенности раком толстой кишки.

#### **Диагностика.**

Тщательное изучение анамнеза заболевания разрешает если не установить, то, по крайней мере, заподозрить рак желудка. Выявление в анамнезе полипоза желудка, хронического гастрита с выраженной секреторной недостаточностью и анемией (по типу пернициозной), язвенной болезни должны привлечь внимание врача так же, как и изменения характера обычного для больного хроническим заболеванием желудка симптомокомплекса.

#### **Эндоскопическая диагностика.**

Эндоскопическая диагностика получила широкое распространение в связи с разработкой и внедрением в клиническую практику эндоскопов на основе волоконной оптики, которые дают возможность обзора всех отделов желудка и получения материала для морфологического (гистологического, цитологического) исследования.

Эндоскопическая картина раннего рака желудка представлена практически целиком доброкачественными на вид образованиями: полип, зернистое утолщение слизистой желудка; очаговая гиперплазия, одинокая, нетипично расположенная "застывшая" складка, участки эрозий, язва.

Диагноз раннего рака часто устанавливается после морфологического исследования биопсийного материала из внешне доброкачественных изменений слизистой оболочки желудка. Этим должна определяться основа тактики при эндоскопическом исследовании: необходимость множественного прицельного сбора биоптатов всех выявленных изменений, какими бы минимальными и целиком доброкачественными на вид они не казались.

Во всех случаях язвы желудка тщательное исследование с помощью прицельной биопсии разрешает распознать злокачественную опухоль. Сегодня это одно из важных достижений в организации



противораковых мероприятий.

Гастроскопия с прицельной биопсией имеет преимущество над рентгенологическим исследованием в выявлении поверхностных, очень маленьких опухолей. В то же время эндоскопический метод уступает рентгенологическому исследованию в выявлении подслизистой инфильтрации стенки желудка, в определении причин и характера деформации органа, часто обусловленных злокачественным процессом. Эти сужения и деформации могут препятствовать продвижению эндоскопа или просто ограничивать видимость отделов желудка. Поэтому объединенное использование рентгенологического и эндоскопического исследовательских приемов является обязательным, поскольку разрешает более глубоко и точно изучать состояние желудка.

Не все отделы желудка легко достигаются эндоскопом. Сложность возникает при взятии биоптата из кардиального или антрального отделов. При локализации опухоли в этих отделах щеточная биопсия информативна в 72,4%, тогда как щипцевая – лишь в 66,7%. При этом следует отправлять материал как на гистологическое, так и на цитологическое исследование. Объединения обоих этих методов разрешает установить морфологический диагноз в 98,1%.

В 1980-тые годы для диагностики заболеваний желудка была предложена **эндоскопическая ультрасонография**. Это разрешает не только обнаружить состояние слизистой оболочки, а и изучить подлежащие слои. При этом возможно различить все пять слоев желудка. В особенности важна эндоскопическая ультрасонография для пациентов, которым планируется эндоскопическое радикальное удаление желудка.

Диагностическая ценность эндоскопической ультрасонографии увеличивается при совместной аспирационной биопсии. При этом морфологическое подтверждение возможно в 86% случаев.

#### **Рентгенологическая диагностика.**

До недавнего времени рентгенологическое исследование было основным методом диагностики рака желудка. Современная рентгенодиагностика включает: пассаж суспензии сульфата бария; методику двойного контрастирования; применения расслабляющих желудочную стенку препаратов; тугое заполнение желудка суспензией сульфата бария.

Более всего важны рентгенологические признаки рака желудка:

- 1) наличие опухоли или дефекта наполнения;
- 2) потеря эластичности желудочной стенки в районе опухоли, которая ведет к уменьшению или полному прекращению перистальтики;
- 3) изменение рельефа слизистой в месте локализации опухоли (при распаде опухоли и образовании кратера последний оказывается в виде депо бария в центре дефекта).

При эндофитном раке определяется плоский дефект наполнения, которое как правило, имеет большую протяженность и очень небольшую глубину. Стенка органа на уровне дефекта ригидная, часто без перистальтики. При инфильтрации стенки на ограниченном участке с тенденцией к циркулярному охвату желудка возникает деформация по типу гантели. При инфильтрации маленькой кривизны определяется укорочение желудка.

Изменения формы желудка вследствие раковой инфильтрации носят разнообразный характер и зависят от локализации, формы и размеров опухоли. Схематически разнообразного рода деформации можно сгруппировать таким образом:

- 1) желудок в форме рога при расположении опухоли на маленькой кривизне;
- 2) в случаях циркулярной инфильтрации нижней трети он выпрямляется и приобретает форму трубки;
- 3) при расположении опухоли в верхней трети может возникнуть каскадный желудок;
- 4) рак, который локализуется в средней трети желудка, приводит к деформации по типу восьмерки.

Рентгенодиагностика раннего рака желудка, безусловно, трудна. Результаты ее должны учитываться в комплексе с данными, полученными другими клинико-инструментальными методами.

При экзофитной форме раннего рака желудка рентгенологически выявляют округлую или овальную формы дефектов наполнения, которые имеют неровные контуры. Отмечается обрыв складок слизистой оболочки по краям образования, перистальтика сохраняется. При изучении пневморельефа и двойном контрастировании четко определяют ободок контрастного вещества, которое ограничивает опухоль.

Рентгенологическая картина эндофитной формы рака желудка зависит от того, в каком отделе локализуется опухоль:

- 1) в случае расположения опухоли в нижней трети, последний неравномерно сужен, контуры его неровные, перистальтика отсутствует;
- 2) при локализации опухоли на маленькой кривизне определяется плоское “депо” контрастного вещества, которое трактуется как отображение язвы. Перистальтика в этой области отсутствует;
- 3) при расположении на большой кривизне опухоль имеет вид плоского вдавления контура. Перистальтика на этом участке отсутствует;
- 4) опухоли средней трети желудка проявляют себя ригидностью его стенки, она обусловлена выраженным воспалением подлежащих слоев.

При язвенной форме первичного раннего рака рентгенологическая картина зависит от размеров язвы, размеров опухолевого вала, который сопровождает воспаление и состояния окружающей слизистой оболочки, локализации опухоли:

- при локализации язв на большой или малой кривизне, в средней трети желудка определяется плоская ниша, которая не выходит за контур желудка, с выраженным валом вокруг. У половины больных перистальтика сохраняется;
- при локализации опухоли в нижней трети, последняя циркулярно неравномерно сужена, маленькая кривизна кое-как сокращена;
- при опухоли, расположенной на маленькой кривизне, определяют плоскую нишу, которая не выходит за контур желудка, с конвергенцией складок слизистой оболочки к ней. Стенка желудка в этом месте ригидная.

**Компьютерная томография** открыла новые возможности в диагностике рака желудка. Для этого исследования желудок заполняют большим количеством контраста. В некоторых случаях возникает необходимость применения препаратов, которые расслабляют стенку желудка, чтобы исключить спазм желудочной стенки, что имитирует ее утолщение. Утолщение стенки есть одним из симптомов, которые указывают на рак.

Место компьютерной томографии в диагностике рака желудка неоднозначное. Использование данного метода разрешает в 91% случаев установить операбельность, а в 90% - невозможность выполнения радикальной операции. Тем не менее, возможности метода ограниченные. В ряде случаев данные, выявленные при КТ обусловлены доброкачественными или воспалительными изменениями, не всегда четко дифференцируются слои желудка и соседние ткани. Поэтому считается, что окончательное решение об операбельности принимается после лапаротомии.

**Магнитно-ядерный резонанс** (магнитно-резонансная томография). В наше время диагностическая ценность указанного метода изучена недостаточно. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о его ценности в диагностике прорастания опухолей желудка в соседние органы.

**Интраоперационное ультразвуковое исследование** разрешает в 100% установить прорастание рака желудка в соседние органы и в 93% случаев установить поражение пар аортальных лимфоузлов, что дает возможность установить операбельность во время оперативного вмешательства.

**Диагностическая лапароскопия** разрешает обнаружить диссеминацию опухоли по брюшине, которую невозможно установить другими исследованиями. Вдобавок, современная лапароскопия разрешает выполнить биопсию указанных диссеминантов и брать смывы с брюшной полости для цитологического исследования. Кроме того, лапароскопически возможно диагностировать поражение регионарных лимфоузлов (за исключением узлов в участке верхней брыжеечной артерии, верхнего края поджелудочной железы, гепатодуоденальной связки).

**Раково-эмбриональный антиген** идентифицируется, в среднем, у 32% больных раком желудка. Частота его выявления зависит от морфологической формы процесса (часто встречается при высокодифференцированных опухолях и значительно реже – при низкодифференцированных), и распространения рака (при диссеминации – до 85%).

„Золотым стандартом” диагностики рака желудка является объединение рентгенографии и эндоскопии с последующим сонографическим исследованием брюшной полости на предмет выявления метастазов и асцита. Рентгенологическое обследование целесообразно выполнять перед эндоскопией, что в дальнейшем разрешит эндоскописту прицельно выполнять биопсию подозрительных участков.

#### **Дифференциальная диагностика:**

1. заболевания желудка:
  - 1) язвенная болезнь,
  - 2) разнообразные формы гастрита,
  - 3) перигастрит,
  - 4) доброкачественные новообразования (липома, миома, фиброма и др.),
  - 5) полипы,
  - 6) туберкулез,
  - 7) сифилис,
2. заболевания, не связанные с желудком:
  - 1) опухоли и кисты печени, поджелудочной железы,
  - 2) забрюшинные опухоли,
  - 3) новообразования поперечно-ободочной кишки.

#### **Осложнения** рака желудка:

- кровотечение,
- перфорация,
- перитонит,
- стеноз антрального и кардиального отделов желудка.

#### **Лечение.**

##### **Хирургический метод.**

В конце XX века сформировались две основных тенденции в лечении рака желудка. Для больных с ранним раком желудка адекватным является эндоскопическое удаление опухоли или органосохраняющие операции. У больных с распространенным раком выполняют комбинированные и суперрадикальные операции с перед- и послеоперационными курсами химио- и (или) лучевой терапии.

Эндоскопическое удаление опухолей показано лишь при расположении опухоли в слизистом и подслизистом слоях. И хотя случаи возникновения рецидива после данного вмешательства очень редкие, следует указать, что этот метод является новым и отдаленные его результаты еще неизвестны.

В последние годы с целью уменьшения послеоперационных осложнений после хирургического лечения раннего рака желудка, были разработаны органосохраняющие операции: клиновидная резекция желудка, резекция желудка с сохранением пилорического отдела и блуждающих нервов, проксимальная резекция желудка и модифицированные радикальные резекции желудка, при которых удаляют только перигастральные лимфоузлы.

При раке желудка выполняют радикальные оперативные вмешательства: субтотальную дистальную резекцию, субтотальную проксимальную резекцию, гастрэктомию.

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной (или небольшой инфильтративной) опухоли нижней трети желудка. При экзофитной опухоли линия резекции желудка в проксимальном направлении может проходить на расстоянии 3-5 см., а при инфильтративной – 8-10 см от края опухоли. Дистальная граница резекции должна быть на расстоянии не менее чем на 3 см от опухоли.

Паллиативные операции, существенным образом не продолжают жизни больных, временно улучшают общее состояние, лишая тяжелых ощущений.

При раке желудка выполняют два типа симптоматических операций: формирование обходных анастомозов и питательных свищей.

#### **Лучевая терапия.**

Применения лучевой терапии рака желудка как самостоятельного метода лечения считают малоэффективным. Чаще используют комбинированный метод лечения — лучевую терапию в сочетании с хирургическим лечением. Как правило, применяют перед-, после- и интраоперационное облучение. В предоперационном периоде рак желудка наиболее чувствительный к лучевой терапии, кроме этого, последняя может уменьшить объем опухоли, после чего неоперабельный рак превратится в операбельный. Кроме того, предоперационная лучевая терапия уменьшает достоверность гематогенного и имплантационного метастазирования вследствие девитализации опухолевых клеток. В особенности эффективна лучевая терапия при локализации опухоли в верхней трети желудка. Чаще всего используется методика интенсивного облучения (РОД – 4-5 Гр, СОД – 20-25 Гр).

Неоднозначно отношение авторов к интраоперационной лучевой терапии. При достоверном улучшении отдаленных результатов наблюдается значительное увеличение послеоперационных осложнений.

Также не получены однозначные результаты относительно применения послеоперационного облучения при раке желудка. Поэтому, учитывая вышеупомянутое, в данное время лучевая терапия не может быть включена в широкое применение. Тем не менее, обнадеживающие результаты ряда клиник разрешают надеяться на возможность включения лучевой терапии, в дальнейшем, в стандарты лечения рака желудка.

**Химиотерапия** рака желудка начиналась с уточнения эффективности разных схем у неоперабельных больных раком желудка. Следует отметить, что результаты кооперированных исследований, которые проводились в разных онкологических учреждениях, как правило, были хуже чем те, которые проводились лишь в одном учреждении. Приводим лишь некоторые схемы ПХТ, которые используются в наше время при адъювантной химиотерапии рака желудка и как самостоятельный метод лечения (паллиативная ХТ):

Leucovorin - 20 мг/кв.м в/в 1-5 дни (струйная инфузия)

Fluogacil - 425 мг/кв.м в/в 1-5 дни (струйно)

Циклы повторяют 1 раз в 28 дней, всего 6 курсов. (Схема клиники Мейо, рекомендованная к использованию ESMO).

Fluogacil - 450 мг/кв.м в/в 1-5 дни (продолжительная инфузия)

После интервала 28 дней Fluogacil - 450 мг/кв.м в/в (продолжительная инфузия) 7 раз в неделю 11 месяцев

Levamisole - 150 мг/сут перорально на протяжении 3 дней через каждые 2 недели в течение 12 месяцев.

В последнее время для химиотерапии распространенного рака желудка используют таксаны, ингибитор топоизомеразы I иринотекан (кампто), платиновый аналог III поколения оксалиплатин (элоксатин), селективный опухолеактивированный фторпиримидин капецитабин (кселода), комбинированный препарат фторафура и урацила УФТ. Эти препараты изучаются в режиме как моно-, так и полихимиотерапии. Полученные положительные результаты свидетельствуют, что, возможно в ближайшее время в стандарты химиотерапии рака желудка будут внесены изменения.

Поскольку исследованиями (И.Б. Щепотин, 1992; I. Schepotin, 1995) выявлено, что наиболее частыми причинами прогрессирования рака желудка являются развитие местных рецидивов и диссеминация рака по брюшине во время операции, логическим было применение внутрибрюшинной химиотерапии, в особенности у больных с распространенными формами рака желудка. Многочисленные рандомизированные

исследования проведенные как в нашей стране, так и за границей, позволяют утверждать, что применение данного метода достоверно увеличивает послеоперационную выживаемость больных раком желудка.

С целью подведения максимальной дозы химиопрепарата к пораженному опухоли желудку, в 1980-тые годы была предложена предоперационная внутриартериальная (через брюшной ствол) ХТ. Тем не менее, поскольку при данной методике основное количество препарата попадает, все таки не к желудку, а к печени и селезенке, отечественными учеными была разработана методика суперселективной (через a.gastrica sin., a.gastroepiploica dex.) внутриартериальной ХТ. К сожалению, масштабные рандомизированные исследования по данной проблеме не проводились, тем не менее полученные данные позволяют утверждать, что данный метод является наиболее эффективным в лечении рака желудка.

#### **Иммунотерапия.**

В Японии проведены исследования эффективности использования препаратов ОК-432 (слабо вирулентного лиофилизированного и дезактивированного штамма *Str.pyogenes*) и PSK (связанного с белком полисахарида). Выявлено достоверное увеличение выживаемости при применения указанных препаратов в комплексном лечении рака желудка.

Исследуется эффективность иммунотерапии рака желудка (медикаментозной формой рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 человека - ронколейкина,  $\alpha$ -2 интерферона - интрона А, лаферона, адреколомабом (панорексом) - мышинным моноклональным антителом к гликопротеину аденокарциномы, трастузумабом (герцептином) - моноклональным антителом, которое имеет тропность к HE2/neu пептиду, гомологическому тирозинкиназному рецептору эпидермального фактора роста (EGF), который экспрессируется на поверхности клеток аденокарциномы).

Установлено, что иммунная система организма может разрушать  $10^5$ - $10^6$  мутантно измененных клеток. Превышение этого количества клеток в опухолевом узле опасно развитием иммунологического паралича с прогрессивным ростом новообразования. Это ограничивает возможности иммунотерапии рака как самостоятельного метода лечения и превращает его в дополнительный вид специального лечения.

**Прогноз и отдаленные результаты** хирургического лечения рака желудка зависят от стадии процесса, макроскопической формы и гистологической структуры опухоли, локализации опухоли. Наилучшие отдаленные результаты получены при хирургическом лечении локальных форм рака.

Комбинированное и комплексное лечение операбельного рака желудка увеличивает продолжительность безрецидивного периода жизни больных.

Успех оперативного лечения определяет прежде всего раннее распознавание рака желудка, но, несмотря на принципиальную возможность своевременной диагностики рака желудка, она реализуется недостаточно полно и эффективно.

Причины запущенной диагностики рака желудка:

- 1) недостаточная онкологическая квалификация врачей общей врачебной сети и вследствие этого недостаточно полное обследование больного;
- 2) несвоевременное обращение больных за медпомощью;
- 3) бессимптомное течение болезни.

#### **Реабилитация больных.**

Первые месяцы после радикального лечения больным необходимо проводить терапевтические мероприятия, направленные на лечение поздних осложнений (анастомозита, эзофагита, демпинг-синдрома, др.). Дальнейшее активное лечение оказывает содействие восстановлению биохимических и иммунологических защитных механизмов. Периодически больных необходимо госпитализировать и проводить курс лечения биогенными стимуляторами, адаптогенами, неспецифическими стимуляторами иммунологической резистентности.

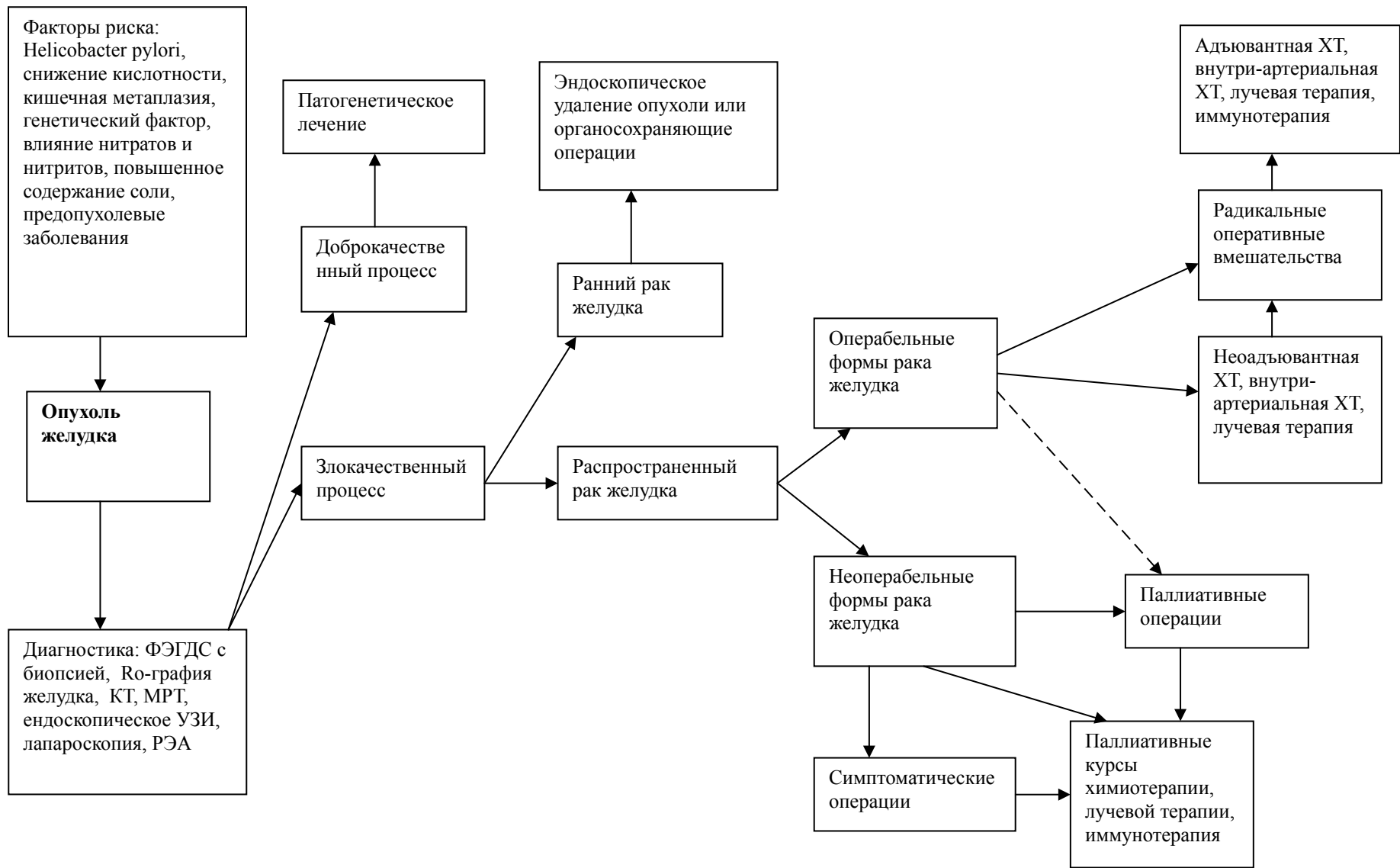
Интенсивная догоспитальная подготовка больных, своевременное и правильное лечение их в стационаре, предупреждение осложнений в послеоперационном периоде, а также лечение в санаторно-курортных условиях оказывают содействие быстрому восстановлению здоровья этой категории больных.

Оценка трудоспособности больных и излеченных от рака желудка зависит от стадии заболевания, состояния больного и проведенных лечебных мероприятий. Лицам, которые перенесли радикальную операцию по поводу рака желудка, предоставляется инвалидность II или III групп сроком на 1-2 года, в отдельных случаях — до 3 лет. Больные, которые получают адьювантную химиотерапию, нетрудоспособны на протяжении всего периода лечения. Больные с метастазами и рецидивами требуют постороннего ухода. Им предоставляют инвалидность I группы.

При отсутствии рецидива и удовлетворительном состоянии больные являются ограниченно трудоспособными и переводятся в III группу инвалидности. Допустима легкая физическая работа. Противопоказана работа, которая требует значительной физической нагрузки, в горячих цехах, сопровождающаяся вибрацией или травматизацией эпигастральной области, работа, которая препятствует соблюдению пищевого режима.

На протяжении инвалидности и в последующие годы за больными осуществляют диспансерное наблюдение, которое направлено на раннее выявление рецидива и метастазов, а также проведения комплекса мероприятий, направленных на восстановление трудоспособности больного и ликвидацию послеоперационных осложнений. Пятилетняя выживаемость у больных раком желудка по стадиям (по данным М.В. Мирабишвили)

	Мужчины	Женщины
Стадия I	75,8±7,5	83,3±15,2
Стадия II	45,9±4,1	47,8±3,9
Стадия III	28,8±2,2	26,0±2,1
Стадия IV	11,9±1,8	13,0±2,0



## **Опухоли тонкой кишки**

Опухоли тонкой кишки – достаточно редкая патология, ее удельный вес среди всех новообразований желудочно-кишечного тракта составляет 1-2%. Как и для других опухолей пищеварительного тракта, ведущим методом лечения является хирургический, и тактика лечения во многом определяется тем, резектабельна ли опухоль. Общая 5-летняя выживаемость при резектабельной аденокарциноме тонкой кишки составляет только 20%, при саркоме около 50%.

### **Гистологическая классификация.**

1. Аденокарцинома (наиболее часто).
2. Лимфома (обычно неходжкинская).
3. Саркома (наиболее часто лейомиосаркома, реже – ангио- и липосаркома).
4. Карциноид. Карциноидные опухоли тонкой кишки выделены в группу нейроэндокринных опухолей и рассматриваются отдельно.
5. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST - gastrointestinal stromal tumors) представляют собой группу мезенхимальных (стромальных, соединительнотканых) опухолей, экспрессирующих антиген поверхностных мембран клеток CD117, известный также как белок c-KIT. Последний представляет собой тирозинкиназу рецепторного типа, лигандом которого является фактор роста, называемый стволовым клеточным фактором (SCF). Мутации гена c-kit приводят к лиганд-независимой активации рецептора SCF. Необходимость в выделении GIST в отдельную нозологическую форму инициирована появлением специфического патогенетического лекарственного средства иматиниба (Гливек) - c-KIT-селективного ингибитора тирозинкиназы.

Большинство злокачественных новообразований тонкой кишки – это аденокарциномы (50% и более), и наиболее часто они локализуются в 12-перстной и тощей кишках. Эти раки могут иметь первично-множественный характер. Лейомиосаркомы чаще всего встречаются в подвздошной кишке. Около 20% опухолей тонкой кишки составляют карциноиды, локализующиеся чаще в терминальных отделах кишки.

5-летняя выживаемость при опухолях тонкой кишки не превышает 20%, что связано с трудностями ранней диагностики.

Поскольку в большинстве случаев опухоли тонкой кишки манифестируют тонкокишечной непроходимостью, предлагается алгоритм действий в этом случае. В указанной схеме приведены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

### **Классификация TNM:**

T - первичная опухоль

TX: Первичная опухоль не определяется

T0: Нет проявлений первичной опухоли

Tis: Carcinoma in situ

T1: Опухоль инвазирует lamina propria или подслизистый слой

T2: Опухоль инвазирует мышечную пластинку

T3: Опухоль прорастает через мышечный слой в субсерозный или в перитонизированные участки околмышечных тканей (брыжейку или забрюшинно) на участке 2 см и менее

T4: Опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно прорастает в окружающие органы или структуры (включая петли тонкой кишки, брыжейку, забрюшинное пространство более чем на 2 см, стенку живота, 12-перстную кишку; поджелудочную железу (только для опухолей 12-перстной кишки).

Примечание: перитонизированные околмышечных тканей – для тощей и подвздошной кишок это участки брыжейки; для 12-перстной кишки – в участках, где отсутствует сероза – часть забрюшинного пространства.

N - регионарные лимфоузлы

NX: Состояние регионарных лимфоузлов не может быть оценено

N0: Нет метастазов в регионарных лимфоузлах

N1: Метастазы в регионарных лимфоузлах

M - отдаленные метастазы

MX: Наличие отдаленных метастазов не может быть установлено

M0: Нет отдаленных метастазов

M1: Имеются отдаленные метастазы

### **Группировка по стадиям:**

Стадия 0 Tis, N0, M0

Стадия I T1, N0, M0      T2, N0, M0

Стадия II T3, N0, M0      T4, N0, M0

Стадия III Любое T, N1, M0

Стадия IV Любое T, любое N, M1

### **Клиника.**

В клинике различают 3 периода:

1. Длительный период малых симптомов (боль, нарушение функции кишки).
2. Период частичной кишечной непроходимости
3. Период осложнений (высокая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, перфорация опухоли).

**Диагностика:**

- фибродуоденоскопия,
- рентгенконтрастное исследование тонкой кишки;
- МРТ.

**Лечение.**

Стандартные подходы:

1. Для резектабельных опухолей – хирургическое лечение – резекция кишки
2. Для нерезектабельных первичных опухолей: обходной анастомоз; паллиативная лучевая терапия.
3. Для метастатической лейомиосаркомы: паллиативное хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое лечение.

Методы, находящиеся в стадии изучения:

1. Для резектабельных опухолей – дополнение хирургического лечения лучевой терапией с применением радиосенсибилизаторов и/или системной химиотерапией.
2. Для нерезектабельных первичных и рецидивных опухолей: системная химиотерапия.
3. Для стромальных опухолей эффективно применение Гливека (ингибитор тирозинкиназы III).

**Список литературы:**

1. Coit DG: Cancer of the **small** intestine. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1204-1215.
2. Serour F, Dona G, Birkenfeld S, et al.: Primary neoplasms of the **small** bowel. J Surg Oncol 49 (1): 29-34, 1992.
3. Matsuo S, Eto T, Tsunoda T, et al.: **Small** bowel tumors: an analysis of tumor-like lesions, benign and malignant neoplasms. Eur J Surg Oncol 20 (1): 47-51, 1994.
4. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, et al.: A population-based study of the incidence of malignant **small** bowel tumours: SEER, 1973-1990. Int J Epidemiol 25 (4): 722-8, 1996.



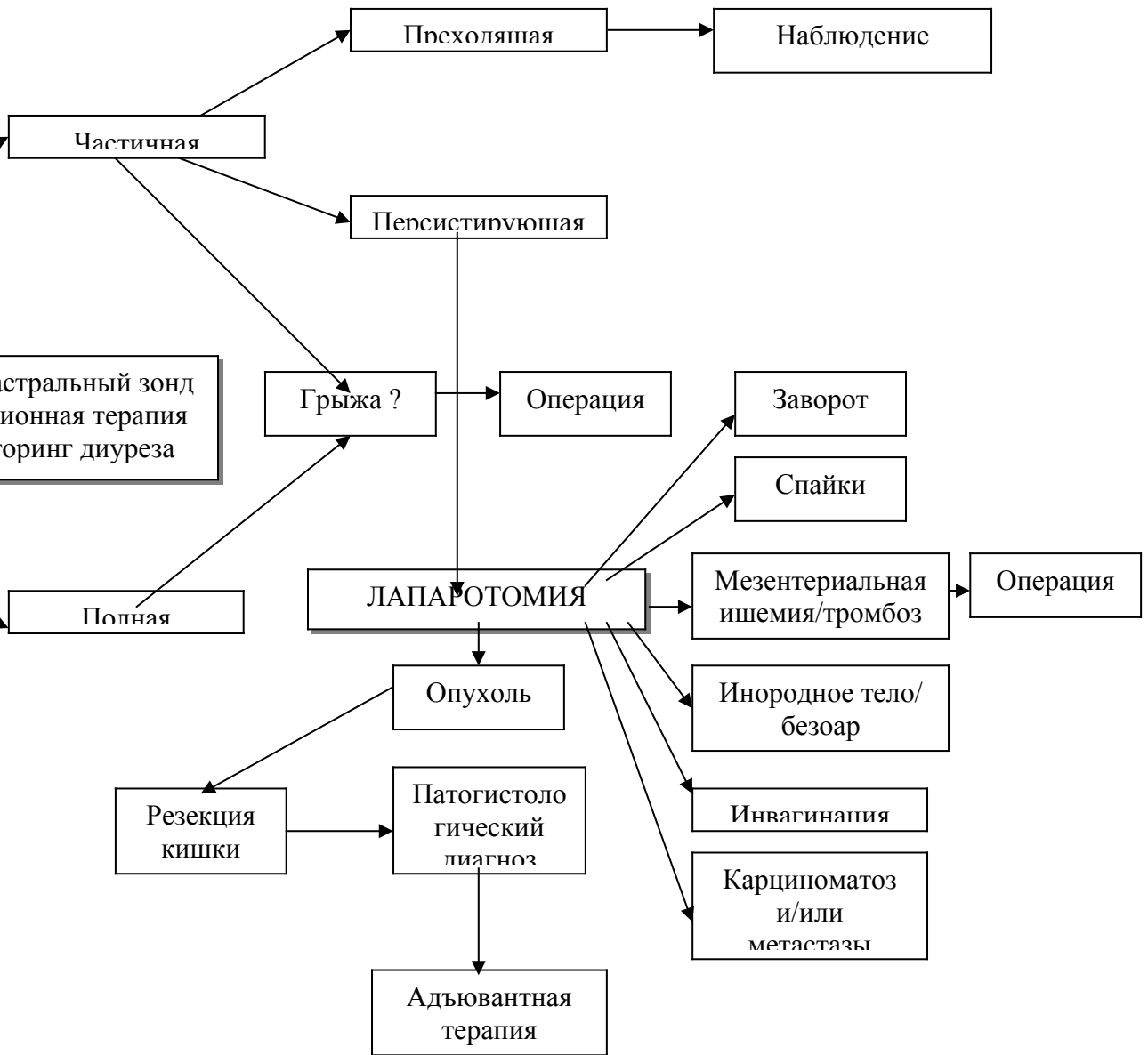
**Анамнез, учет факторов риска, физикальное обследование**  
(боль в животе, вздутие живота, тошнота и рвота, отсутствие стула, лапаротомия в анамнезе)

## **ТОНКОКИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ**

**Лучевые лабораторные методы исследования:**

*Лейкоцитоз, амилаза, электролиты крови, КЩС крови, Сонография ОБП и малого таза  
Обзорная рентгенография брюшной полости*

1. Назогастральный зонд
2. Инфузионная терапия
3. Мониторинг диуреза



## **Рак анального канала.**

### **Эпидемиология.**

Рак анального канала (РАК) составляет около 6% от общего числа злокачественных новообразований аноректальной зоны. Уровень заболеваемости РАК в индустриально развитых странах приближается к 1/100 000. В США за 1997 г. зарегистрировано 3300 случаев, особенно часто заболевают ВИЧ-инфицированные неженатые мужчины, проживающие на Западном побережье. В Европе, наоборот, отмечается преобладание женщин в соотношении 1 : 3 – 6. В Азии и на Ближнем Востоке рак анального канала выявляется крайне редко и подчас классифицируется как аденокарцинома нижне-ампулярного отдела прямой кишки. Наиболее часто рак анального канала встречается в возрасте старше 50 лет, средний возраст больных в Европе составляет 63 года.

### **Этиологические факторы предрасполагающие к возникновению РАК:**

1. Хронический геморрой;
2. Хроническая анальная трещина;
3. Кондиломы заднего прохода;
4. Сифилитические и туберкулезные поражения заднего прохода;
5. Полипы анального канала
6. Болезнь Педжета
7. Болезнь Боуэна.

### **Гистологические варианты опухолей анального канала:**

1. Плоскоклеточный рак;
2. Базалоидные, клоакогенные раки (вариант недифференцированного плоскоклеточного рака);
3. Мелкоклеточные нейроэндокринные раки;
4. Коллоидные раки;
5. Неэпителиальные карциномы: меланомы, саркомы и лимфомы.

### **TNM Классификация.**

T - первичная опухоль.

Tx - первичная опухоль не определяется;

To -нет признаков первичной опухоли;

Tis - carcinoma in situ;

T1 - опухоль не более 2 см в наибольшем измерении;

T2 - опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T3 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении;

T4 - опухоль любого размера поражающая соседние органы: влагалище, мочеиспускательный канал, мочевого пузыря (поражение только сфинктера не классифицируется как T4).

N - метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Nx - состояние регионарных лимфатических узлов не может быть определено;

No - метастазов в регионарных лимфатических узлах нет;

N1 - метастазы в периректальных лимфатических узлах;

N2 - метастазы в подвздошные лимфатические узлы со стороны поражения и/или паховые лимфатические узлы;

N3 - метастазы в периректальные и паховые лимфатические узлы и/или двухсторонние внутренние подвздошные и/или паховые лимфатические узлы.

M - отдаленные метастазы.

Mx - наличие отдаленных метастазов не может быть определено;

Mo - нет отдаленных метастазов;

M1 - есть отдаленные метастазы.

Степень дифференцировки опухоли:

G1 - Высокодифференцированная;

G2 - Умереннодифференцированная;

G3 - Низкодифференцированная

G4 - Недифференцированная.

**Диагностика РАК** в большинстве случаев не вызывает затруднений, так как РАК относится к опухолям наружной локализации.

**Ранняя диагностика РАК** основывается на регулярных 1 – 2 раза в год осмотрах с обязательным пальцевым ректальным исследованием.

### **Методы диагностики:**

1. Опрос больного.
2. Осмотр перианальной области.
3. Пальцевое исследование прямой кишки (при выраженном болевом синдроме осмотр производится под общим обезболиванием). Женщинам производят бидигитальное исследование.
4. Ректороманоскопия.
5. Биопсия опухоли.
6. Ирригоскопия либо колоноскопия (с целью исключения первично - множественных опухолей).

7. Трансанальное УЗ - исследование (для уточнения степени прорастания в окружающие ткани).
8. УЗ - исследование органов брюшной полости и малого таза, а также состояния паховых лимфатических узлов.
9. Общеклинические методы исследования.

#### **Клинические проявления РАК:**

1. Боли в области заднего прохода при акте дефекации.
2. Кровянистые выделения во время и после дефекации.
3. Постоянные гнойно - кровянистые выделения при возникновении распада и присоединении инфекции.
4. Тенезмы.
5. Запоры.
6. Страх перед актом дефекации;
7. Увеличение паховых лимфатических узлов.

#### **Дифференциальную диагностику следует проводить с следующими заболеваниями:**

1. Хронический геморрой;
2. Кондиломы анального канала;
3. Свищи анального канала;
4. Трещина анального канала;
5. Анальный зуд
6. Болезнь Педжета
7. Болезнь Боуэна.

#### **Лечение.**

##### Стадия 0 (TisNoMo)

Хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей применяется при поражении перианальной области без прорастания в анальный сфинктер.

##### Стадия I (T1NoMo)

1. Небольшие опухоли перианальной зоны и анального канала без прорастания в сфинктер - широкое иссечение опухоли.
2. Опухоли перианальной зоны и анального канала с прорастанием в сфинктер - широкое иссечение опухоли + лучевая терапия (фракционная доза от 1,8 до 3–4 Гр, суммарная общая доза 45 - 70 Гр; поля облучения включают билатеральные паховые области, зону ануса и параректальную клетчатку;
3. Радикальная брюшно - промежностная резекция - при неэффективности неоперативных видов лечения.

##### Стадия II (T2-3NoMo)

1. Опухоли перианальной зоны и анального канала с прорастанием в сфинктер - широкое иссечение опухоли + лучевая терапия.
2. Радикальная брюшно – промежностная резекция - при неэффективности неоперативных видов лечения.

##### Стадия IIIA (T1-3N1Mo, T4N0Mo), Стадия IIIB (T4N1Mo, любая TN2-3Mo).

1. Широкое иссечение опухоли с лимфаденэтомией по Дюкену – Мельникову и последующей химиолучевой терапией.
2. Брюшно - промежностная экстирпация прямой кишки + лимфаденэтомия по Дюкену - Мельникову + химиолучевая терапия.

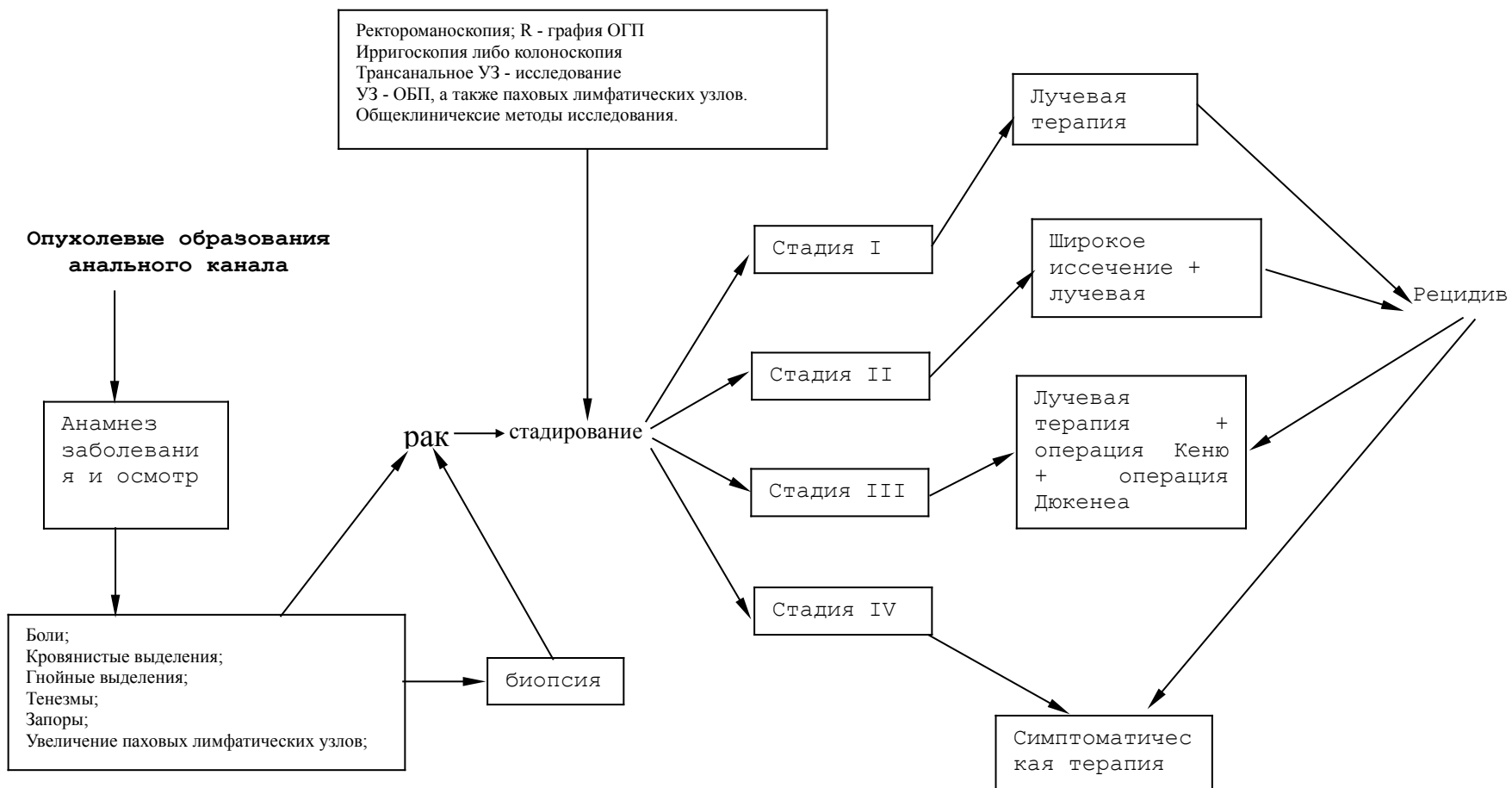
##### Стадия IV (ТлюбаяNлюбаяM1)

1. Паллиативные операции;
2. Паллиативная лучевая терапия;
3. Паллиативная химиотерапия;
4. Симптоматическое лечение.

#### **Прогноз:**

- Зависит от гистологического типа опухоли и распространенности опухолевого процесса;
- 5-ти летняя выживаемость после комбинированного лечения - до 80%.

# Рак анального канала.



## **Рак прямой кишки**

Рак прямой кишки (РПК) относится к наиболее распространенным опухолевым заболеваниям. Ежегодно в мире заболевают этой патологией 500 – 600 тысяч человек и уровень заболеваемости продолжает возрастать. В настоящее время в мире живут более 3,5 млн. больных раком прямой кишки, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности лечения заболевания. Во многих развитых странах уровень заболеваемости раком прямой кишки приближается к уровню заболеваемости раком желудка и даже превосходит его.

### **Эпидемиология.**

По уровню заболеваемости различают страны с высокой заболеваемостью: США, Канада, Англия, страны Северной и Центральной Европы (в том числе Украина) и Юго – Восточной Азии; с умеренной: юг Европы, Австралия; и низкой заболеваемостью – Африка.

Рак толстой кишки чаще возникает у лиц старше 40 – 60 лет, максимум заболеваемости приходится на возрастные группы старше 70 лет.

Заболеваемость в возрастной группе 60 – 69 лет почти в 10 раз превышает уровень заболеваемости в возрасте 40 – 49 лет и достигает 330 на 100 тысяч населения. Считается, что 60 – 80% опухолей толстой кишки обусловлены влиянием канцерогенных факторов внешней среды, а 10 – 30% генетически детерминированы.

В настоящее время рассматриваются следующие основные **факторы риска** заболевания раком ободочной кишки:

- Возраст старше 50 лет;
- Особенности питания;
- Генетические факторы(диффузный семейный полипоз; синдром Гарднера–Тернера; синдром Пейтца–Егерса; болезнь Тюрка);
- Предшествующие заболевания: аденомы ободочной кишки; язвенный колит; болезнь Крона; ранее перенесенный рак ободочной кишки, женских гениталий или молочной железы
- Наличие в анамнезе рака толстой кишки у кровных родственников.

Возраст рассматривается как один из важных факторов риска развития рака ободочной кишки.

Известно, что после 40 - 45 лет у практически здорового населения возрастает количество аденом и новообразований толстой кишки, являющихся предраковыми заболеваниями. У лиц старше 40 лет аденомы развиваются в 5–10%, в дальнейшем с возрастом частота их увеличивается и к 50–59 годам достигает 34% - 35%.

Поэтому в настоящее время практически все программы скрининга рака прямой кишки ориентированы на обязательное обследование населения старше 45 - 50 лет, даже при отсутствии клинических проявлений дисфункции кишечника.

Особенности питания являются причиной трети всех опухолей человека и рассматриваются как один из основных факторов риска развития и, в то же время, возможной профилактики, рака толстой кишки.

Избыточное питание и, особенно, употребление животных жиров значительно повышают риск развития рака прямой кишки. Исследования показали, что так называемая «западная диета» с высоким содержанием животных жиров и красного мяса, значительно повышает риск развития опухолей дистальных отделов толстой кишки. Приготовление пищи, особенно мяса, при высокой температуре на жире, значительно повышает содержание канцерогенов, в частности – гетероциклических аминов. Установлено, что при употреблении жареного красного мяса чаще одного раза в неделю частота аденом толстой кишки возрастает вдвое.

Защитная роль растительной клетчатки была установлена Berkitt и объясняется, по-видимому тем, что клетчатка значительно увеличивает объем фекалий, снижая тем самым концентрацию канцерогенов и уменьшая время их воздействия на слизистую толстой кишки.

Ежедневное употребление более двух порций алкоголя (по 30 мл.)увеличивает риск развития рака толстой кишки в 2 раза,а чрезмерное потребление пива особенно увеличивает риск возникновения рака прямой кишки.

Понижают риск развития РПК - употребление пищи с повышенным содержанием клетчатки, витамина D, кальция, прием ацетилсалициловой кислоты.

### **Гистологические варианты РПК:**

1. Аденокарцинома: муцинозная (целлюлярная) и перстневидно-клеточная.
2. Солидный (скиррозный) рак
3. Плоскоклеточный рак - встречаются редко.
4. Железисто-плоскоклеточная карцинома - встречаются редко.

### **TNM Классификация РПК.**

T - первичная опухоль.

Tx - первичная опухоль не может быть оценена;

To -нет признаков первичной опухоли;

Tis - carcinoma in situ - интраэпителиальная или инвазия lamina propria;

T1 - опухоль распространяется на подслизистый слой;  
 T2- опухоль распространяется на мышечный слой;  
 T3 - опухоль проникает через мышечный слой в подслизистую оболочку или в непокрытые брюшиной периколические ткани;  
 T4 - опухоль прорастает висцеральную брюшину или распространяется на другие органы и ткани.  
 N - регионарные лимфатические узлы.  
 Nx - состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено;  
 N0 - метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют;  
 N1 - метастазы в 1-3 лимфоузлах;  
 N2 - метастазы в 4 и более регионарных лимфоузлах;  
 N3 - метастазы в лимфоузлах по ходу сосудистого ствола.  
 M - отдаленные метастазы.  
 Mx - наличие отдаленных метастазов не может быть оценено;  
 M0 - отдаленные метастазы отсутствуют;  
 M1 - имеются отдаленные метастазы.

#### **Классификация Duke's в модификации Astler-Culler (1953 г.).**

Стадия А. Опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки.  
 Стадия В. Опухоль прорастает мышечную, но не затрагивает серозную оболочку. Регионарные лимфатические узлы не поражены.  
 Стадия В2. Опухоль прорастает всю стенку кишки. Регионарные лимфатические узлы не поражены.  
 Стадия С1 Поражены регионарные лимфатические узлы.  
 Стадия С2. Опухоль прорастает серозную оболочку. Поражены регионарные лимфатические узлы.  
 Стадия D. Отдалённые метастазы (преимущественно в печень).

#### **Стадирование рака прямой кишки (согласно American Joint Committee on Cancer)**

AJCC	TNM	Duke's
Стадия 0	Tis, N0, M0	-
Стадия I	T1-2, N0, M0	A
Стадия IIА	T3, N0, M0	B
Стадия IIВ	T4, N0, M0	B2
Стадия IIIА	T1-2, N1, M0	C1
Стадия IIIВ	T3-4, N1, M0	C2
Стадия IIIС	любая T, N2, M0	C2
Стадия IV	любая T, любая N, M1	D

#### **Морфологическая дифференцировка РПК:**

1. G1 - Высокодифференцированный;
2. G2 - Умереннодифференцированный;
3. G3 - Низкодифференцированный
4. G4 - Недифференцированный.

**Клинические проявления** рака прямой кишки разнообразны. В ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, по мере роста опухоли вначале появляются симптомы обусловленные собственно опухолью (патологические выделения, боли и т.д.), затем присоединяются клинические проявления нарушения функции кишки (тенезмы, запоры).

#### **Основные симптомы РПК:**

1. Патологические выделения с калом: кровь, слизь, гной (наличие крови в кале является одним из ранних симптомов РПК).
2. Боли в области прямой кишки - связанные с распространением опухоли на соседние анатомические структуры или распадом опухоли и присоединением вторичной инфекции.
3. Нарушения дефекации: поносы, запоры, боли при акте дефекации, тенезмы.
4. Изменение формы кала: "овечий" кал, "лентовидный", "карандашевидный".
5. Общеинтоксикационный синдром: повышение температуры, слабость, анемия (появляется значительно позже "местных" симптомов).

#### **Осложнения местнораспространенного РПК:**

1. Кишечная непроходимость - при "стенозирующих" опухолях прямой кишки ( чаще протекает по типу частичной).
2. Кровотечение - при экзофитном раке, распаде опухоли (от небольшой хронической кровопотери до массивной острой).
3. Перфорация опухоли: а) в верхнеампулярном и ректосигмоидном отделах - с развитием перитонита; б) в средне- и нижнеампулярном отделах - с развитием флегмоны клетчатых пространств таза и формированием свищей.
4. Прорастание в соседние органы с формированием свищей.

**Диагностика РПК** в большинстве случаев не представляет трудностей, применяются следующие диагностические методы:

1. Пальцевое исследование прямой кишки ( у женщин - бидигитальное) – позволяет установить диагноз в 75 – 80% случаев.
2. Ректороманоскопия с биопсией.
3. Колоноскопия - для исключения первично - множественных опухолей толстой кишки.
4. КТ, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.
5. Обзорная рентгенография органов грудной клетки.
6. Лапароскопия - для исключения генерализации злокачественного процесса.
7. Ирригография;
8. Общеклинические методы исследований.

**Ранняя диагностика РПК** основана на применении методов выявления скрытой крови в кале, ежегодном пальцевом исследовании всех пациентов старше 45 – 50 лет, обращающихся в поликлиники по любому поводу, и инструментальном исследовании прямой кишки при любой ректальной патологии.

**Дифференциальная диагностика** проводится с следующими заболеваниями:

1. Полипы прямой кишки.
2. Ворсинчатая опухоль прямой кишки.
3. Папиллит.
4. Геморрой.
5. Проктит при болезни Никола - Фавра ("паховый лимфогранулематоз").
6. Специфические поражения прямой кишки: сифилитические, туберкулезные, актиномикоз.

**Лечение.**

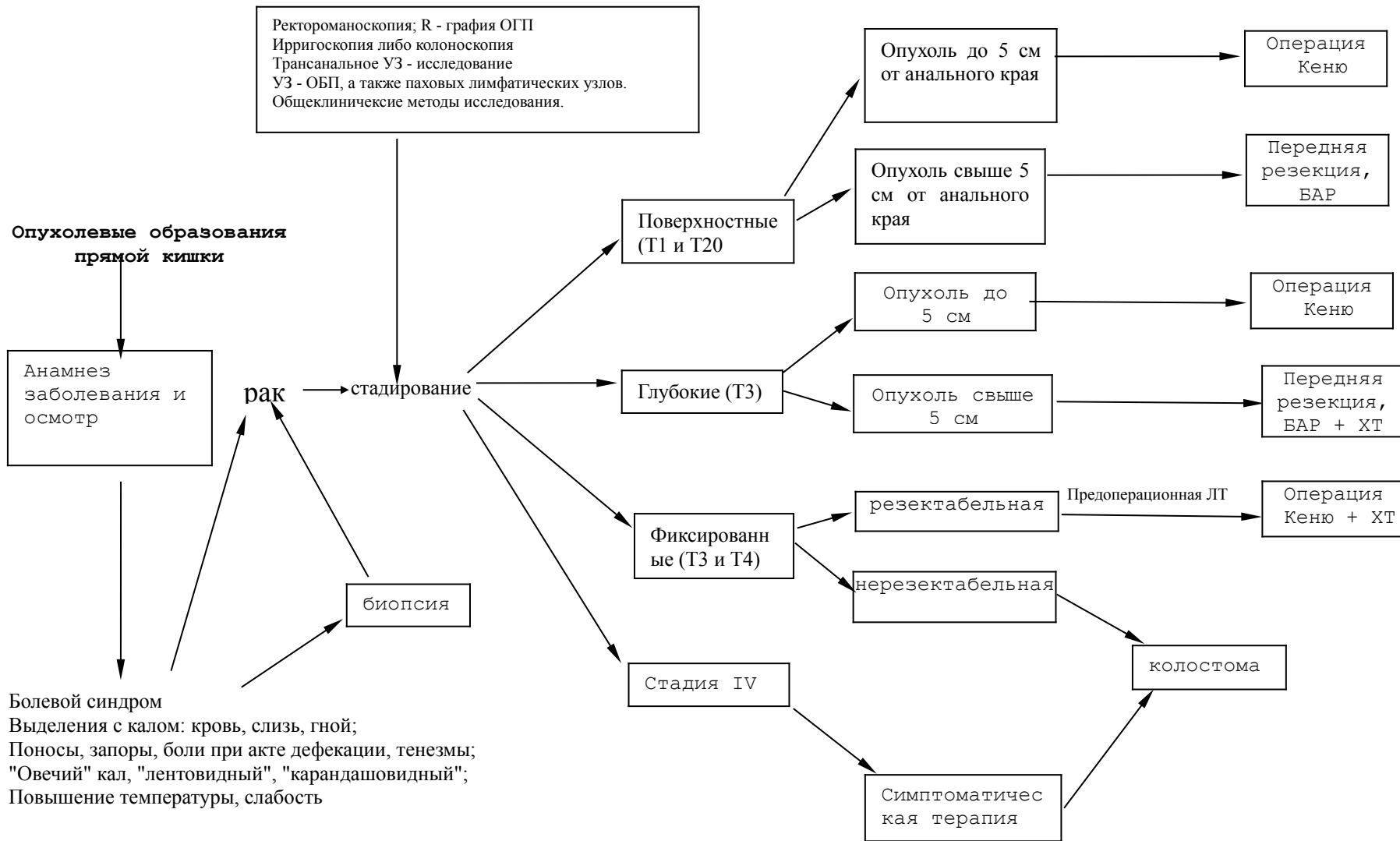
1. Опухоли Т1 и Т2 ( не прорастающая через muscularis propria) - размерами до 3 см в диаметре и расположенные выше 10 см от зубчатой линии – радикальная резекция прямой кишки, при благоприятных условиях – возможно локальное радикальное трансанальное иссечение с обязательным исследованием краев резекции (при наличии в краях резекции опухолевых клеток, операцию дополняют адьювантной химиолучевой терапией).
2. Опухоли более 4 см в диаметре и меньше 5 см от анального края - брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки (в последние годы при нижеампулярных раках, в том числе и с частичным поражением сфинктера, во многих специализированных клиниках выполняют радикальные сфинктеросохраняющие операции, позволяющие гарантировать выживаемость и высокое качество жизни больных (Г.В.Бондарь и соавт.).
3. Опухоли до 4 см в диаметре и выше 5 см от анального края - нижняя передняя резекция прямой кишки ( без колостомии).
4. Опухоли Т2, при которых выполнены сфинктеросохраняющая операция - требуют адьювантной химиолучевой терапии.
5. При опухолях Т3 - органосохраняющее лечение выполняют при следующих условиях:
  - отсутствие опухолевых элементов по краю резекции;
  - минимальная степень инвазии стенки кишки;
  - опухоль не более 3 см в диаметре;
  - обязательная неоадьювантная и адьювантная химио-лучевая терапия (в том числе эндолимфатическая ПХТ).
6. Опухоли фиксированные к стенкам таза, врастающие в тазовые органы или более 5 см в диаметре - предоперационная химио - лучевая терапия + передняя резекция прямой кишки (выше 5 см от анального края) или - брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки.
7. Стадия IV:
  - симптоматические и паллиативные операции: обструктивная резекция по Гартману, операция Микулича, реканализация опухоли.
  - паллиативные курсы химио- лучевой терапии;
  - симптоматическое лечение.

**Прогноз:**

Пятилетняя выживаемость больных :

- I стадия - до 80%;
- II стадия - только хирургическое лечение - 40%-50%; комбинированное лечение - 60%-70%;
- III стадия - только хирургическое лечение - 30%-40%; комбинированное лечение - 40%-50%;

# Рак прямой кишки.





## **Рак ободочной кишки.**

### **Эпидемиология.**

Рак ободочной кишки (РОК) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей.

- В структуре онкологической заболеваемости в мире колоректальный рак в настоящее время занимает четвертое место.
- Ежегодно на нашей планете регистрируется около 600 тысяч вновь заболевших РОК, при этом не менее 130 000 из которых приходится на США.
- В США стоимость лечения больных колоректальным раком занимает в настоящее время второе место, составляя 6,5 миллиарда долларов в год, не намного уступая стоимости лечения больных раком молочной железы - 6,6 миллиарда долларов в год.
- Более 60% случаев колоректального рака приходится на дистальные отделы толстой кишки.
- Пик заболеваемости приходится на больных старше 60 лет.

### **Анатомические отделы толстой кишки:**

- Слепая кишка;
- Восходящая ободочная кишка;
- Печеночный изгиб;
- Поперечная ободочная кишка;
- Селезеночный изгиб;
- Нисходящая ободочная кишка;
- Сигмовидная кишка.

### **Предрасполагающие и этиологические факторы:**

#### **1. Особенности питания:**

- Высокое содержание в рационе мяса и животного жира.
- Снижение потребления в рацион витаминов А, С и Е .
- Снижение употребления в пищу продуктов содержащих клетчатку.

#### **2. Генетические синдромы**

- диффузный семейный полипоз;
- синдром Гарднера-Тернера;
- синдром Пейтца-Джигерса;
- болезнь Тюрка;
- синдром Кронхайда - Канада.

#### **3. Предшествующие заболевания:**

- наличие аденом ободочной кишки;
- язвенный колит, особенно панколит, давностью более 10 лет (10% риск);
- болезнь Крона;
- рак или аденома толстой кишки в анамнезе;
- синдром полипоза: диффузный семейный полипоз, одиночные и множественные полипы, ворсинчатые опухоли;
- рак женских гениталий или молочной железы в анамнезе;
- синдромы семейного рака: Линча I и Линча II.

### **Макроскопические формы рака ободочной кишки.**

1. Экзофитная — опухоли, растущие в просвет кишки.
2. Блюдцеобразная — опухоли овальной формы с приподнятыми краями и плоским дном.
3. Эндофитная — опухоли, инфильтрирующие стенку кишки, не имеющие четких границ.

### **Гистологические варианты рака толстой кишки:**

1. Аденокарцинома (60% случаев)
2. Слизистый рак (12-15%).
3. Солидный рак (10-12%).
4. Плоскоклеточный рак - встречаются редко.
5. Железисто-плоскоклеточная карцинома - встречаются редко.

### **TNM Классификация.**

T - первичная опухоль.

Tx - первичная опухоль не может быть оценена;

To -нет признаков первичной опухоли;

Tis - carcinoma in situ;

T1 - опухоль распространяется на подслизистый слой;

T2- опухоль распространяется на мышечный слой;

T3 - опухоль проникает через мышечный слой в подслизистую оболочку или в непокрытые брюшиной перикалярные ткани;

T4 - опухоль прорастает висцеральную брюшину или распространяется на другие органы и ткани.

N - регионарные лимфатические узлы.

Nx - состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено;

- N0 - метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют;
- N1 - метастазы в 1-3 периколярных лимфоузлах;
- N2 - метастазы в 4 и более периколярных лимфоузлах;
- N3 - метастазы в лимфоузлах по ходу сосудистого ствола.
- M - отдаленные метастазы.

Mx - наличие отдаленных метастазов не может быть оценено;

M0 - отдаленные метастазы отсутствуют;

M1 - имеются отдаленные метастазы.

#### **Классификация Duke's в модификации Astler-Culler (1953 г.).**

Стадия А. Опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки.

Стадия В. Опухоль прорастает мышечную, но не затрагивает серозную оболочку. Регионарные лимфатические узлы не поражены.

Стадия В2. Опухоль прорастает всю стенку кишки. Регионарные лимфатические узлы не поражены.

Стадия С1 Поражены регионарные лимфатические узлы.

Стадия С2. Опухоль прорастает серозную оболочку. Поражены регионарные лимфатические узлы.

Стадия D. Отдалённые метастазы (преимущественно в печень).

#### **Стадирование рака толстой кишки (согласно American Joint Committee on Cancer -AJCC)**

AJCC	TNM	Duke's
Стадия 0	Tis, N0, M0	-
Стадия I	T1-2, N0, M0	A
Стадия IIА	T3, N0, M0	B
Стадия IIВ	T4, N0, M0	B2
Стадия IIIА	T1-2, N1, M0	C1
Стадия IIIВ	T3-4, N1, M0	C2
Стадия IIIС	любая T, N2, M0	C2
Стадия IV	любая T, любая N, M1	D

#### **По степени гистологической дифференцировки рак толстой кишки делится на:**

1. G1 - Высокодифференцированный;
2. G2 - Умереннодифференцированный;
3. G3 - Низкодифференцированный
4. G4 - Недифференцированный.

#### **Клинические формы:**

1. Характерные для правой половины толстой кишки:

- токсико – анемическая;
- псевдовоспалительная;
- опухолевая

2. Характерные для левой половины толстой кишки:

- обтурационная;
- Энтероколитическая;

**Клинические проявления РОК.** В начальных стадиях заболевание протекает бессимптомно, наиболее ранним симптомом часто бывает выделение крови с калом, которое может быть выявлено при исследовании кала на скрытую кровь. Более поздние симптомы связаны с нарушением функции кишки (запоры, кишечная непроходимость), выходом опухоли за ее пределы (параколический инфильтрат, абсцесс) и распадом. Основные клинические проявления РОК:

1. Патологические выделения с калом: кровь, слизь, гной.
2. Нарушение ритма и частоты дефекации: поносы, запоры, чередование запоров и поносов, развитие кишечной непроходимости.
3. Боли в животе - обусловленные возникновением кишечной непроходимости, прорастанием опухолью серозной оболочки, а также сдавлением метастатическими лимфоузлами нервных стволов брыжейки.
4. Анемия как следствие хронической кровопотери и интоксикации.
5. Общеинтоксикационный синдром: повышение температуры, слабость.

#### **Диагностика РОК.**

1. Колоноскопия с биопсией;
2. Ирригография;
3. КТ, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.
4. Обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полости.
5. Лапароскопия - для исключения генерализации злокачественного процесса.
6. Проба на скрытую кровь.
7. Ирригография;
8. Общеклинические методы исследований.

9. Определение РЭА - при динамическом наблюдении больных с карциномой толстой кишки в анамнезе.

**Дифференциальная диагностика:** РОК проводится с следующими заболеваниями:

1. Неспецифический язвенный колит;
3. Болезнь Крона;
4. Полипоз толстой кишки;
5. Амебиаз;
6. Глистные инвазии;
7. Спаечная болезнь;
8. Инородные тела толстой кишки;
9. Специфические поражения толстой кишки.

**Осложнения рака ободочной кишки:**

1. Кишечная непроходимость - при "стенозирующих" опухолях толстой кишки - чаще возникает при опухолях левой половины;
2. Кровотечение - при экзофитных формах опухолей, распаде опухоли;
3. Перфорация опухоли: а) в свободную брюшную полость - с развитием калового перитонита или параколического абсцесса; б) в забрюшинное пространство - с развитием флегмоны;
4. Прорастание в соседние органы и ткани.

**Лечение:**

- основным методом терапии РОК является хирургическое лечение, применяются следующие виды хирургических вмешательств:

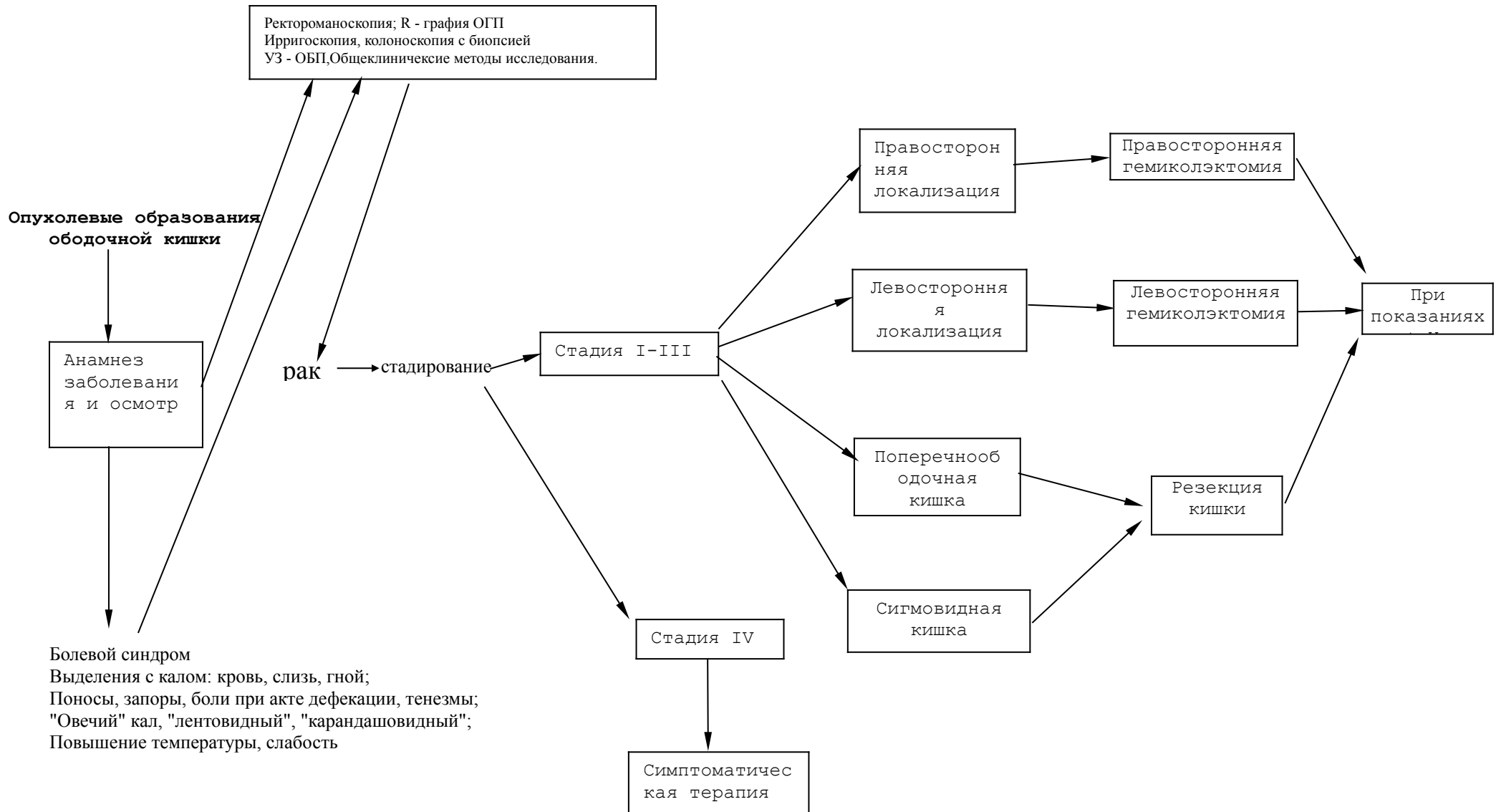
- При расположении опухоли в правой половине ободочной кишки (в слепой, восходящей кишке и печеночном изгибе) - правосторонняя гемиколэктомия
  - При опухолях селезеночного изгиба и нисходящей кишки - левосторонняя гемиколэктомия.
  - При расположении опухоли в поперечной ободочной кишке - резекция поперечно-ободочной кишки.
  - При опухолях сигмовидной кишки - резекция сигмовидной кишки.
  - При локализации опухоли в сигмовидной кишке и выраженной кишечной непроходимости - операции Гартмана и Микулича.
  - Осложненные формы РОК :
    - кишечная непроходимость – двухэтапное хирургическое лечение;
    - параколический инфильтрат (абсцесс) – предоперационная антибиотикохимиотерапия, затем хирургическое лечение (в подобных случаях эффективна эндолимфатическая антибиотикохимиотерапия).
- Паллиативное и симптоматическое лечение:
- обходные анастомозы, колостомы;
  - паллиативная лучевая терапия;
  - паллиативная химиотерапия;
  - симптоматическое лечение.

**Прогноз:**

Пятилетняя выживаемость больных РОК:

- I стадия - до 80%;
- II стадия - только хирургическое лечение - 40%-50%; комбинированное лечение - 60%-70%;
- III стадия - только хирургическое лечение - 30%-40%; комбинированное лечение - 40%-50%;

# Рак ободочной кишки.



### **Список литературы:**

1. Anal canal. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 125-130.
2. Мельников Р.А., Загольская В.Н., Колосов А.Е., Мельников О.Р. Особенности дооперационной диагностики эпидермального рака прямой кишки// Вопр. онкол. – 1992. – №7.
3. Тимофеев Ю.М., Коротков А.М. Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала//Материалы 4-й рос. онкол. конф. – М., 2000.
4. Федоров В.Д. Рак прямой кишки – М.: Медицина, 1987.
5. Холдин С.А. Новообразования прямой и сигмовидной кишок. – М.: Медицина, 1977.
6. Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al.: Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. Cancer 54 (1): 114-25, 1984
7. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, et al.: Anal canal and perianal epidermoid cancers. J Am Coll Surg 185 (5): 494-505, 1997
8. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342 (11): 792-800, 2000
9. Чиссов В.И. и соавт. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями - М.: Медицина, 1989
10. Шалимов А.А., Саенко В.Ф. Хирургия кишечника. - Киев: Здоровье, 1977
11. Гешелин С.А. Неотложная онкохирургия. - Киев: Здоровье, 1988
12. Moertel CG: Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 330 (16): 1136-42, 1994
13. Buysse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC: Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. JAMA 259 (24): 3571-8, 1988

## **Опухоли брюшинного пространства и малого таза**

### **Эпидемиология.**

Забрюшинные опухоли встречаются в любом возрасте, но чаще всего у лиц от 40 до 60 лет, у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Среди онкологических заболеваний частота возникновения забрюшинных неорганных опухолей составляет от 0,2 до 0,4%. В Украине заболеваемость злокачественными забрюшинными опухолями составляет 1,8 на 100 000 население, а смертность от этой патологии – 1,2 на 100 000.

### **Классификация.**

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли.

А.М.Цуркан и соавторы (1992) предложили наиболее удачную классификацию неорганных опухолей забрюшинного пространства и малого таза:

#### **I. Опухоли мезодермального происхождения.**

- А. Опухоли жировой ткани (липома, липосаркома).
- В. Опухоли соединительной ткани (фиброма, фибросаркома).
- С. Опухоли гладкомышечные (лейомиома, лейомиосаркома).
- Д. Опухоли кровеносных сосудов (гемангиома, злокачественная гемангиоэндотелиома, злокачественная гемангиоперицитомы).
- Е. Опухоли мезенхимы (мезенхимомы, злокачественная мезенхимомы).

#### **II. Опухоли нейрогенного происхождения.**

- А. Опухоли нервных оболочек (шваннома, злокачественная шваннома).
- В. Опухоли симпатической нервной системы (нейробластома).
- С. Опухоли параганглионарных (хемодектома, злокачественная хемодектома) структур.

#### **III. Герминогенные опухоли (тератома, кисты, тератокарцинома).**

#### **IV. Неклассифицируемые опухоли.**

Забрюшинное пространство чрезвычайно богато эмбриогенетически разнообразными тканями, вследствие чего именно там встречается большое количество морфологических форм опухолей. Кроме опухолей мезенхимальной природы, нейрогенных и лимфогенных новообразований, в забрюшинном пространстве наблюдаются эмбриональные карциномы, мезотелиальные опухоли, тератомы, дермоидные кисты, а также кисты неустановленного происхождения.

**Фиброма** — доброкачественная зрелая опухоль из волокнистой соединительной ткани, имеет экспансивный рост и возможность рецидивировать после удаления.

Часто врастает в корень брыжейки, окологепаточную клетчатку; может достигать очень больших размеров. Встречается фиброма в любом возрасте.

Кроме этого, выделяют еще фиброматоз забрюшинной клетчатки (идиопатический, ретроперитонеальный фиброз, болезнь Арманда). Процесс может распространяться от диафрагмы к малому тазу, при чем поражаются мочеточники с дальнейшим развитием постренальной хронической почечной недостаточности. Органы окружаются, как панцирем, плотной фиброзной тканью, которая сдавливает и ограничивает их подвижность. Характерным является лимфовенозный стаз нижних конечностей за счет сдавления нижней полой вены.

**Фибросаркома** — злокачественная опухоль волокнистой соединительной ткани. Микроскопически построенная фибробластоподобными клетками и коллагеновыми волокнами. Выделяют дифференцированные и низкодифференцированные фибросаркомы. Макроскопически опухоль может иметь четкие контуры или выраженный инфильтративный рост. Встречается редко, главным образом у взрослых.

#### **Опухоли из жировой ткани.**

**Липома** — зрелая доброкачественная опухоль из жировой ткани, нередко бывает множественной.

Встречается в любом возрасте, чаще у женщин. Липомы забрюшинной клетчатки могут достигать огромных размеров; после удаления часто рецидивируют.

Дифференциальный диагноз проводят прежде всего с мезенхимомы.

**Миелолипома** – состоит из зрелой жировой ткани, объединенной с кроветворной. Опухоль встречается редко, локализуется в забрюшинной клетчатке и в клетчатке малого таза.

Имеет доброкачественный характер.

**Липосаркома** — злокачественная опухоль из жировой ткани, растет медленно, может достигать огромных размеров. Чаще встречается у мужчин в любом возрасте.

Макроскопически опухоль имеет форму узла или конгломерата слившихся узлов. Консистенция ее в сравнении с липомами более плотная.

Микроскопически выделяют такие формы липосарком: высокодифференцированная, миксоидная (эмбриональная), круглоклеточная и полиморфная (низкодифференцированная).

Поставить точный предоперационный диагноз почти невозможно.

#### **Опухоли из мышечной ткани.**

Различают опухоли из гладких мышц (лейомиомы) и из поперечно-полосатых (рабдомиомы) с их злокачественными аналогами — злокачественными лейомиомами и злокачественными рабдомиомами.

**Лейомиома** — это зрелая доброкачественная опухоль. Возникает в любом возрасте. Макроскопически опухоль представляет собой плотной консистенции четко ограниченный узел, диаметр которого в забрюшинной клетчатке может достигать 15-20 см. Нередко лейомиомы бывают множественными (в виде изолированных или слившихся узлов). Микроскопически лейомиома состоит из опухолевых мышечных клеток веретенообразной формы, собранных в пучки, которые идут в разнообразных направлениях. Выделяют также полиморфный вариант опухоли — эпителиоидную лейомиому.

**Злокачественная лейомиома** (лейомиосаркома) — злокачественная опухоль из гладких мышц, которая дает ранние гематогенные метастазы, а после радикального удаления склонна к рецидиву. Опухоль имеет форму узла, иногда больших размеров (15-20 см). Клиническое определение забрюшинной лейомиомы и лейомиосаркомы до операции невозможно.

В диагностике может оказывать содействие пункционная биопсия с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного опухолевого материала.

#### **Опухоли из кровеносных сосудов.**

**Гемангиома** — сосудистое новообразование дизэмбриопластического и бластоматозного характера. Сюда относятся доброкачественная гемангиоэндотелиома, доброкачественная гемангиоперицитомы, капиллярная, кавернозная, венозная ангиомы. В забрюшинном пространстве чаще всего встречаются доброкачественные гемангиоэндотелиомы и гемангиоперицитомы, которые могут малигнизироваться.

Опухоли имеют вид плотного, четко отграниченного узла красноватого цвета. Основную массу опухоли составляют сосуды капиллярного типа с пролиферацией эндотелиальных или периваскулярных клеток.

**Ангисаркома** — злокачественная опухоль сосудистого происхождения. Встречается чаще у молодых людей независимо от пола. Опухоль представляет собой плотное бугристое новообразование, которое инфильтрирует окружающие ткани. Микроскопически выделяют две основных разновидности — злокачественную гемангиоперицитому и злокачественную гемангиоэндотелиому. Отличаются быстрым ростом и ранним метастазированием.

#### **Опухоли из мезенхимы.**

**Мезенхимома** — доброкачественная опухоль сложного строения, которая состоит из производных нескольких тканей полипотентной мезенхимы. Принадлежит к редчайшим опухолям. Имеет форму узла, может достигать больших размеров, малигнизироваться, склонна к рецидивам. Микроскопически опухоль отличается пестрой картиной в беспорядке перемешанных участков жировых, фиброзных, рыхлых соединительных, сосудистой тканей, островков кровеобразования, хряща, кости и недифференцированной миксоматозной ткани типа мезенхимы.

**Злокачественная мезенхимома** — злокачественная опухоль, которая является комбинацией двух и более сарком — фибросаркомы, липосаркомы, остеосаркомы и рабдомиосаркомы. Так называемая смесь сарком, которая возникла на основе тканевых структур многокомпонентной мезенхимы, является типичной гистологической картиной злокачественной мезенхимомы. В связи с этим диагностировать мезенхимомы как клинически, так и морфологически чрезвычайно тяжело.

#### **Опухоли из нейrogenной ткани.**

**Шваннома** (неврилемома, невринома, нейролемома или нейринома) — доброкачественная опухоль, которая происходит из оболочек нерва, округлой или продолговатой формы. Значительных размеров достигает редко.

Встречается у больных среднего возраста.

**Злокачественная шваннома** — злокачественная опухоль из веретенообразных или овоидных клеток шванновского происхождения. Отличается от обычной шванномы многоклеточностью, митозами и быстрым ростом, возможностью метастазировать. Частая локализация злокачественной шванномы — это полость малого таза. Опухоль имеет склонность к сдавлению прямой кишки, мочеточников, распаду с развитием перитонита.

**Ганглионеврома** — доброкачественная опухоль, которая происходит из периферических ганглиев, зрелых ганглиозных клеток, которые располагаются среди соединительной ткани и нервных волокон.

**Нейробластома** (симпатобластома, симпатогониома) — злокачественная опухоль из недифференцированных нейробластов (симпатобластов). Встречается главным образом у детей, редко — у взрослых. Симпатогониома — более злокачественная нейробластома из симпатогоний.

**Ганглионейробластома** — злокачественная опухоль смешанного строения, которая состоит из объединения нейробластомы и ганглионейромы с ганглиозными клетками разнообразной степени дифференциации. Имеет сходство с ганглионевромой, но менее плотная. Склонна к прорастанию в соседние ткани, нередко метастазирует в кости, лимфатические узлы и внутренние органы. Встречается у больных молодого возраста.

**Параганглиома (хемодектома)** — зрелая доброкачественная опухоль, которая выходит из паранганглиев. Различают альвеолярный и альвеолярно-трабекулярный варианты. Размеры опухоли колеблются в широких границах. Встречается во всех вековых группах.

**Злокачественная хемодектома** (злокачественная паранганглиома) — злокачественная опухоль с нехромаффинного паранганглия. Встречается редко. Для нее характерен инфильтративный рост, атипизм и

резкий полиморфизм. Обычно опухоль недвижимая, достигает больших размеров, метастазирует поздно. Возраст больных средний.

#### **Опухоли из герминогенной ткани.**

К этой группе опухолей относится несколько разновидностей новообразований экстрагонадного зачаточного происхождения. Более всего частыми представителями этой категории опухолей являются тератомы, дермоидные кисты и тератокарциномы.

**Тератома** — доброкачественная опухоль, которая представлена двумя или тремя зачаточными листками, чаще всего это эпидермис, кишечный эпителий и гиалиновый хрящ.

Локализуются тератомы, как правило, в верхних этажах забрюшинного пространства. Опухоли плотной консистенции, имеют хорошо сформированную капсулу.

**Дермоидные кисты** — высокодифференцированные тератомы, которые состоят из зрелых тканей, или кистозные тератомы. Дермоидная киста выстлана эпидермисом с его придатками. Стенка так называемых эпидермальных кист выстлана аналогичным плоским эпителием, но не содержит придатков кожи.

**Тератокарцинома** — злокачественная опухоль типа карциносаркомы эмбриональной природы. Опухоль возникает из более поздних эмбриональных структур, чем эмбриональная карцинома, поэтому содержит более зрелые герминогенные ткани. Эпителиальные и мезенхимальные структуры в этой опухоли незаметно переходят одна в одну, образуя органическое единство. Опухолевые узлы тератокарциномы имеют разнообразные размеры.

Клиническое течение опухоли очень злокачественное. Встречается у детей и больных молодого возраста. Диагноз забрюшинной тератомы или тератокарциномы редко бывает установленным до операции.

#### **Клиника:**

- отсутствие ранних характерных симптомов,
- нарушения пассажа мочи,
- явления кишечной непроходимости,
- поражение нервов в виде стойкой боли в брюшной полости, в поясничной области, нижних конечностях,
- лимфопатический стаз в одной или обеих нижних конечностях, вторичное варикоцеле.

Общее состояние больных, даже при больших опухолях, остается продолжительное время удовлетворительным. Быстрая утомляемость, слабость, похудение, повышение температуры тела, явления интоксикации указывают на далеко зашедший процесс.

Боли в животе являются одним из ранних симптомов, которые более характерны для опухолей небольших размеров, расположенных паравертебрально, в полости малого таза.

Боли возникают при сдавлении опухолью нервов, которые идут от поясничного или крестцового сплетения, а также при растяжении парьетального листка брюшины.

Определение опухоли при пальпации живота является очень ценным симптомом, который несколько чаще обнаруживается при злокачественных опухолях, чем при доброкачественных.

Нарушения венозного и лимфатического оттока клинически проявляются в увеличении объема нижней конечности на стороне поражения, болях, расширением подкожных вен передней брюшной стенки. Сдавление и деформацию вен чаще всего вызывают нейрогенные опухоли. Забрюшинные опухоли не вызывают сдавления артериальных стволов, а смещают их.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта выражается в тошноте, чувстве тяжести в животе, запорах. Нарушение мочевыделительной системы — в дизурических явлениях, болях в поясничной области (при сдавлении и сдвиге мочеточников, почки), затруднениями при мочеиспускании. Иногда может отмечаться олигоурия (при сдавлении обоих мочеточников).

Опухоли, которые локализуются в правой половине забрюшинного пространства, дают более раннюю клиническую картину венозного застоя.

При локализации опухоли, в эпигастральной области (справа или слева) больные чаще предъявляют жалобы на чувство тяжести и боль, не связанные с приемом пищи. Симптомы кишечной непроходимости обусловлены экстраорганным сдавлением и проявляются ранее при новообразованиях, которые располагаются в нижних отделах левой половины забрюшинного пространства. При опухолях этой же локализации отмечают боли, которые иррадиируют в поясничную область, прямую кишку, паховую область и нижние конечности.

Для опухолей тазовой локализации характерно продолжительное и чаще всего бессимптомное начало развития заболевания, из-за чего ранняя диагностика значительно затруднена. Неорганные забрюшинные опухоли малого таза не имеют специфических диагностических признаков, которые отличают их от опухолей или неопухолевых заболеваний органов малого таза.

Одним из наиболее ранних симптомов первичных неорганных опухолей малого таза являются боли внизу живота, которые наблюдаются приблизительно в 50% случаев и чаще всего носят постоянный характер. Также довольно ранними симптомами являются нарушения дефекации и мочеиспускания. Отеки нижних конечностей, расширение подкожных вен нижних конечностей отмечаются обычно при злокачественных опухолях.



Иррадиация боли в одну или обе нижние конечности вызвана давлением опухоли на корешки пояснично-крестцового сплетения, что следует учитывать при дифференциальной диагностике неорганных опухолей малого таза и пояснично-крестцового радикулита.

Симптомом, который отмечают почти у всех больных с первичными неорганными опухолями малого таза, является определение опухоли при пальпации через прямую кишку или через влагалище. Забрюшинные опухоли тазовой локализации могут содействовать возникновению промежностных грыж; иногда опухоль оказывается как находка и при операции по поводу паховой грыжи.

#### **Диагностика:**

- жалобы и анамнез заболевания,
- осмотр с перкуссией и пальпацией,
- обзорная рентгенография органов грудной и брюшной полостей,
- рентгенконтрастное исследование органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы (смещение желудка, толстой или тонкой кишки, почки, мочеточника свидетельствует о забрюшинной локализации опухоли, и помогает определить функциональные нарушения этих органов),
- ультрасонография,
- аортография, ангиография, каваграфия,
- внутривенная экскреторная урография,
- ирригоскопия,
- компьютерная томография,
- ядерномагнитнорезонансная томография,
- биопсия для цитологического и гистологического исследований (чрезкожную аспирационную пункционную биопсию осуществляют при расположении забрюшинной опухоли на боковых стенках таза, при тазовом расположении опухоли применяют пункционную биопсию через заднюю стенку влагалища или путем прокола ишиоректальной области).

#### **Дифференциальная диагностика:**

- новообразования желудка, кишечника, печени, селезенки, почек и надпочечников,
- метастатические опухоли в забрюшинном пространстве,
- аневризмы аорты и ее ветвей,
- специфические воспалительные процессы,
- паразитарные кисты,
- идиопатический фиброз,
- абсцессы, гематомы,
- кисты и опухоли придатков матки, шейки и тела матки,
- метастатические опухоли в полости малого таза.

#### **Лечение.**

Основным методом лечения является хирургический. Оперативное вмешательство по поводу забрюшинных неорганных опухолей относят к категории технически сложных комбинированных вмешательств. При забрюшинных опухолях радикальное хирургическое вмешательство удается выполнить у 69-76% больных.

Лучевая терапия может быть применена:

- после радикальных операций (как дополнение к хирургическому методу);
- после неполного удаления опухоли;
- после пробной лапаротомии;
- при рецидивах после удаления опухоли.

Средняя суммарная доза облучения составляет 35 Гр. Общая суммарная доза (при невозможности удаления опухоли) увеличивается до 40-65 Гр.

Применение лучевой терапии, после радикальных операций отодвигает сроки возникновения рецидивов не менее чем на 1 год.

Противопоказаниями к проведению лучевой терапии являются:

- наличие больших опухолей, которые распадаются,
- почечный "блок", который сохраняется,
- выраженная интоксикация.

Из-за близости жизненно важных органов возможности лучевой терапии крайне ограничены, поэтому его используют в основном как паллиативное мероприятие.

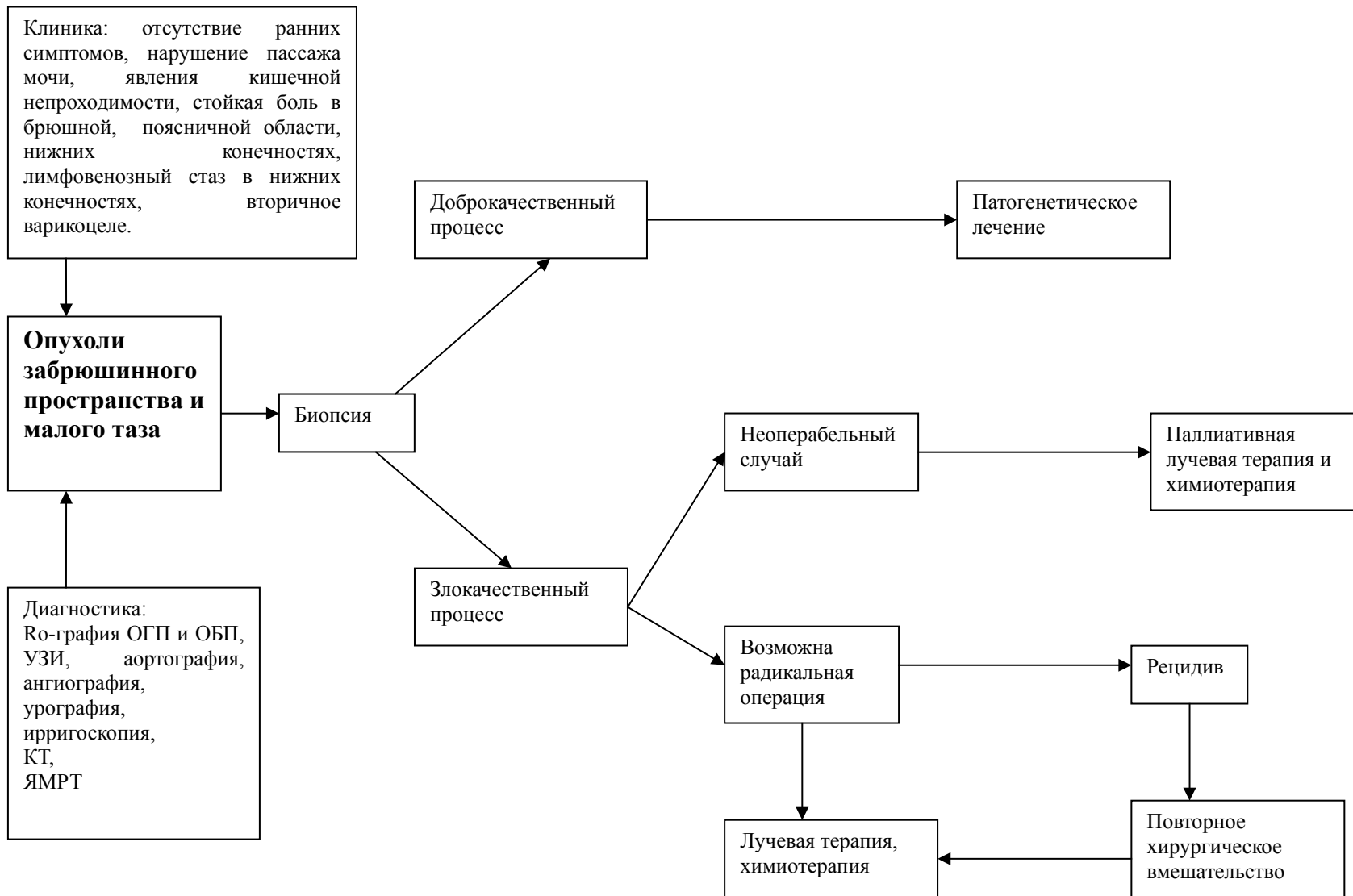
Химиотерапия.

Возможности химиотерапии при лечении таких опухолей мало изучены и недостаточно эффективны. Для улучшения прогноза в последние годы стали шире использовать комбинированное и комплексное лечение (хирургическое лечение + лучевая терапия, хирургическое лечение + химиотерапия иммобилизованными цитостатиками).

#### **Прогноз.**

Продолжительность жизни больных зависит от гистологического строения опухоли, объема и радикальности хирургического вмешательства. Отдаленные результаты лечения больных неорганными

опухолями забрюшинного пространства и малого таза нельзя признать удовлетворительными.



## **Опухоли поджелудочной железы**

### **Эпидемиология.**

Злокачественные и доброкачественные гормонально-активные опухоли островкового аппарата поджелудочной железы встречаются довольно редко – одно наблюдение на 900 вскрытий. Среди них на долю злокачественных опухолей приходится 10% случаев. Женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Наиболее часто встречаются в возрасте 35 – 55 лет.

### **Этиология.**

Недостаточно изучена. В основе указанных заболеваний лежат хронические воспалительные и дегенеративные изменения в ткани поджелудочной железы, формирующиеся под воздействием пищевых, промышленных, наследственных и экологических факторов.

### **Классификация по месту локализации и происхождения опухоли:**

- головка;
- тело;
- хвост;
- проток;
- островковые клетки поджелудочной железы;
- неуточнённые.

### **Гистологическая классификация опухолей поджелудочной железы.**

1. Эпителиальные:
  - из ацинарных клеток.
  - из протокового эпителия.
  - из эндокринных клеток.
  - смешанного строения.
  - неясного генеза.
2. Неэпителиального генеза.
3. Дизонтогенетические.
4. Кровеносной и лимфоидной ткани.
5. Метастатические.

Наиболее часто (до 80%) встречаются эпителиальные опухоли поджелудочной железы.

### **Гистологическая классификация эпителиальных опухолей:**

1. Опухоли из ацинарных клеток:
  - доброкачественные – аденома;
  - злокачественные - ацинарноклеточный рак.
2. Опухоли из протокового эпителия:
  - доброкачественные – цистаденомы;
  - злокачественные – аденокарцинома, плоскоклеточный рак, анапластический рак, скirrosный рак.
3. Опухоли из эндокринной клеток - составляют 5% от всех опухолей поджелудочной железы. К ним относятся опухоли из островковых клеток (инсуломы, випомы, гастриномы и опухоли диффузной эндокринной системы– карциноиды:
  - высокодифференцированные;
  - средней степени дифференцировки;
  - низкодифференцированные;
  - опухоли смешанного строения;
  - опухоли неясного гистогенеза;
  - мукокарциноид;
  - малодифференцированные эндокринные раки;
  - опухолеподобные процессы:
    - гиперплазия эндокринных клеток,
    - эктопия эндокринной ткани поджелудочной железы,
    - синдром множественной эндокринной неоплазии.

### **Функциональная классификация эндокринных опухолей:**

1. Функциональные нарушения:
  - 1) гипофункция;
  - 2) гиперфункция:
    - гипогликемия, ахлоргидрия, “панкреатическая диаррея” (наблюдается при островковоклеточных опухолях, випомах, из них до 15% являются злокачественными);
    - гипергликемия;

- синдром Золлингера-Элисона (обусловлен гастриномой, проявляющейся триадой - пептическими язвами, экстримальной секрецией, агрессивностью течения);
  - синдром Вермера-Моррисона (множественный эндокринный аденоматоз составляет 5% случаев от числа эндокринных опухолей);
  - карциноидный синдром (повышенная секреция серотонина).
2. Отсутствие функциональных нарушений.
  3. Неопределённое функциональное состояние.

#### **Диагностика:**

- Копрологический анализ, копроцитограмма.
- Биохимический анализ крови: электролиты, трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, креатинин, NH<sub>3</sub>, амилаза.
- Определение в крови серотонина, норадреналина, адреналина, кортизола, хромогранина А, гастрин, вазоактивного пептида, инсулина, С-пептида, панкреатического пептида, глюкагона, соматостатина.
- Определение суточной экскреции с мочой адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты, 5-ГОИУК (при необходимости проба с резерпином).
- Определение желудочной секреции.
- Эзофагофиброгастродуоденоскопия.
- Компьютерная томография и(или) ядерно-магнитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография с болюсным контрастным усилением.
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование.
- Интраоперационное ультразвуковое исследование, поскольку большинство эндокринных опухолей имеют незначительный размер от 2 мм до 30 мм.
- Ангиография (целиакография), в том числе селективная абдоминальная ангиография с взятием крови из панкреатических вен и определением в ней гормонов.
- Ультразвуковое цветное доплеровское сканирование.
- Сцинтиграфия с радиоактивным октреотидом (Октреоскан).

#### **Дифференциальная диагностика:**

- хронический панкреатит,
- забрюшинные опухоли,
- кисты поджелудочной железы,
- пенетрирующие язвы желудка и 12-перстной кишки,
- сосудистые аневризмы,
- опухоли брыжейки кишечника,
- поражение поджелудочной железы при эхинококкозе и цистицеркозе.

#### **Лечение.**

1. Хирургическое лечение – удаление опухоли, гемирезекция поджелудочной железы при расположении опухоли в теле или хвосте поджелудочной железы. При злокачественных карциноидах и эндокринном раке с локализацией опухоли в головке поджелудочной железы – пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Вопрос о целесообразности панкреатодуоденальной резекции, гастрэктомии или селективной ваготомии при гастриномах – остаётся открытым.
2. Консервативное:
  - при низком коэффициенте пролиферации (Ki 67), доброкачественной нейроэндокринной опухоли с незначительным повышением хромогранина А, соответствующих гормонов и их метаболитов, умеренных клинических признаках гиперсекреторных синдромов используют сандостатин+омепразол;
  - при высоком коэффициенте пролиферации, значительном повышении хромогранина А, соответствующих гормонов и их метаболитов, гистологически подтверждённая малигнизация или выявленные метастазы показана полихимиотерапия (5-фторурацил, стрептозоцин, эпирубицин) + интрон-А+сандостатин+радиоактивный октреотид;
  - симптоматическая терапия при гастриномах предусматривает сочетанное лечение гистаминовыми H<sub>2</sub>-блокаторами+ингибиторы „протонной помпы”+холинолитики.

#### **Прогноз.**

При доброкачественных опухолях прогноз благоприятный - в 90% случаев достигается выздоровление.

### **Рак поджелудочной железы**

Относится к наиболее агрессивным злокачественным опухолям, отличающийся высокой резистентностью к специальным методам лечения.

#### **Эпидемиология.**

Смертность от рака поджелудочной железы составляет 4-9 случаев на 100 000 населения. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак поджелудочной железы занимает 4-5 место и составляет 9,3 на 100 000. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 1,5:1. Летальность у мужчин в возрасте от 35 до 54 года при раке ПЖ выходит на 3-4 место среди причин смертности от рака других локализаций. В последнее время заболеваемость РПЖ повсеместно выросла в 2-4 раза.

Резектабельность при РПЖ, даже в специализированных клиниках составляет всего 17-28%, а 5-ти летняя выживаемость – не превышает 1 –5%. 90% больных умирает на протяжении первого года с момента установки диагноза. Средняя продолжительность жизни – 3,5-6 мес.

#### **Этиология:**

1. Канцерогены:
  - нитрозамины, содержащиеся в табачном дыму, попадающие в результате метаболических превращений через желчь в панкреатические протоки;
  - промышленные агенты типа бета-нафтиламина и бензидина;
  - регулярное потребление алкоголя, кофе на фоне табакокурения.
2. Фоновые заболевания:
  - сахарный диабет;
  - хронический индуративный рецидивирующий панкреатит;
  - длительная билиарная гипертензия (вследствии спазма сфинктера Одди, стенозирующего папиллита, оддита, желчно-каменной болезни, холелитиаза, повышенной литогенности желчи);
  - кисты поджелудочной железы, после деструктивного панкреатита;
  - калькулезный панкреатит.

#### **Патологическая анатомия.**

В соответствии с анатомическим строением поджелудочной железы рак локализуется в головке в 73,4-56%, в теле – 18,2-9,8%, в хвосте – 7,4-6%, тотальное поражение 28,2-5,9%. Основная характерная черта – мультицентричность роста, что обуславливает высокую частоту рецидивов. Прорастание опухоли в соседние органы и структуры наблюдается в 50-60% случаев. Лимфогенным путем в 40-50% случаев поражаются сначала регионарные, а затем отдаленные лимфатические узлы: мезентериальные, забрюшинные, ворот печени, желудка, сальника, брыжейки поперечно-ободочной кишки. Изредка поражаются медиастинальные и паратрахеальные, надключичные лимфатические узлы. Метастазы в яичники, параректальные и паховые лимфатические узлы отмечается при обратном токе лимфы в результате «блока» отводящих лимфатических путей.

Регионарный лимфатический аппарат головки и крючковидного отростка поджелудочной железы представлен 3 коллекторами: чревными, верхнебрыжеечными, воротнопеченочными. В каждом из них имеется 4 последовательных этапа в виде скопления регионарных лимфатических узлов.

Первый этап – панкреатодуоденальные лимфоузлы, второй этап – ретропилорические и гепатодуоденальные лимфоузлы, третий этап – чревные и верхнебрыжеечные лимфоузлы, четвертый этап – парааортальные и паракавальные лимфоузлы. Гематогенное метастазирование отмечается в 50-55% случаев, из них – по системе воротной вены в 25% случаев поражается печень, а в остальных – лёгкие, надпочечники, почки, кости, иногда кожа.

Интраоперационное изучение состояния срезов замороженных парапанкреатических, воротнопеченочных лимфоузлов формируют основные критерии целесообразности выполнения радикальной или симптоматической операции. Выявление микрометастазов в указанных лимфоузлах является основанием к отказу от радикальной операции в пользу симптоматической, поскольку существенной разницы в 5-ти летней выживаемости не наблюдается.

#### **Гистологическая классификация:**

1. Аденокарцинома - папиллярная, скirroзная, тубулярная, муцинозная;
2. Железисто-плоскоклеточный рак;
3. Плоскоклеточный рак;
4. Недифференцированный рак;
5. Неклассифицированный рак.

95% случаев рака поджелудочной железы – аденокарцинома из протокового эпителия.

#### **TNM клиническая классификация:**

T – первичная опухоль  
 TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли  
 T0 – первичная опухоль не определяется  
 Tis – carcinoma in situ  
 T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой, 2 см или меньше в наибольшем измерении  
 T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой, более 2 см в наибольшем измерении  
 T3 – опухоль распространяется за границы поджелудочной железы, но без поражения брюшного ствола или верхней брыжеечной артерии  
 T4 – опухоль распространяется на брюшной ствол или верхнюю брыжеечную артерию (нерезектабельная первичная опухоль)  
 N – регионарные лимфатические узлы  
 Регионарными лимфатическими узлами являются:  
 Верхние – выше головки и тела поджелудочной железы  
 Нижние – ниже головки и тела поджелудочной железы  
 Передние – передние панкреато-дуоденальные, пилорические и проксимальные брыжеечные  
 Задние – задние панкреато-дуоденальные, общего желчного протока и проксимальные брыжеечные  
 Селезеночные – ворот селезенки и хвоста поджелудочной железы (только для опухолей тела и хвоста)  
 Брюшные – (только для опухолей тела поджелудочной железы)  
 NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов  
 N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов  
 N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах  
 M – отдаленные метастазы  
 MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов  
 M0 – отдаленные метастазы не определяются  
 M1 – присутствуют отдаленные метастазы  
 pTNM патоморфологическая классификация:  
 Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.  
 pN0 - Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не менее 10 лимфатических узлов.  
 G – гистопатологическая градация  
 G1 – высокий уровень дифференциации  
 G2 – средний уровень дифференциации  
 G3 – низкий уровень дифференциации  
 G4 – недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T4	любое N	M0
Стадия IV	любое T	любое N	M1

**Клинические признаки:**

- Дожелтушные проявления:
  - боль носит неспецифический и переменный характер, преимущественно сосредоточена в эпигастральной области с иррадиацией в пояснично-крестцовую зону, не связана с приемом пищи;
  - стремительно прогрессирующая потеря массы тела;
  - выраженная анорексия (анорексия pancreatica) у 64% больных;
  - тошнота;
  - функциональные кишечные расстройства;
  - общая слабость, повышенная утомляемость, апатия у 70% больных;
  - лихорадка у 26% больных;
  - паранеопластические состояния («необъяснимые» мигрирующие периферические флебиты, симптом Труссо).
- Желтушные проявления:

- зависят от локализации опухоли в поджелудочной железе, при локализации опухоли в ее головке желтуха развивается в 89% случаев;
  - кожный зуд;
  - брадикардия;
  - явления холангита – ознобы;
  - бессонница;
  - кожные эскориации;
  - холемический геморрагический синдром;
  - иктеричность кожи и склер в зависимости от цифр гипербилирубинемии.
3. Физикальные признаки рака поджелудочной железы:
- пальпируемая опухоль у 20% больных;
  - положительный симптом Курвуазье у 50- 60% больных с локализацией опухоли в головке поджелудочной железы;
  - асцит на поздних стадиях заболевания.

#### **Диагностика:**

1. Неинвазивные методы:
  - прямые методы контрастирования – релаксационная зондовая дуоденография;
  - непрямые методы контрастирования – выделительная инфузионно-капельная холангиография. Последняя невозможна при гипербилирубинемии больше 34 мкмоль/л;
  - ультрасонография + доплерография;
  - компьютерная томография с контрастным усилением;
  - ядерно-магнитно-резонансная томография.
2. Инвазивные прямые методы:
  - пункционная черезкожная черезпеченочная холангиография. При билиарной гипертензии может быть завершена наружной холангиостомией;
  - эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография ;
  - ультрасонография + пункционная аспирационная тонкоигольная биопсия.
3. Лабораторная диагностика:
  - Повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина, щелочной фосфатазы, раково-эмбрионального антигена, СА-19 (специфичность СА-19 достигает до 90%), трансаминаз, амилазы сыворотки, билирубина, мочевины, глюкозы.
  - Проба со стимуляцией секретинном выявляет снижение объема панкреатической секреции при нормальном содержании ферментов и бикарбоната.
  - Признаки гиперкоагуляции.
4. Ангиография – используется редко, в основном, для выявления вовлечения в опухоль верхней брыжеечной и селезеночной вены. Позволяет определить смещение и/или сдавление панкреатодуоденальной артерии.
5. Мероприятия направленные на исключение метастазов в отдаленные органы – рентгенография легких, компьютерная томография грудной клетки, лапароскопия, остеосцинтиграфия по показаниям.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- кисты поджелудочной железы,
- хронический индуративный панкреатит,
- калькулезный панкреатит,
- рак желудка,
- рак толстой кишки,
- поражение поджелудочной железы при лимфопролиферативных заболеваниях.

#### **Лечение.**

1. Радикальное хирургическое лечение при раке головки поджелудочной железы включает:
  - стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (по Whipple) - включает: резекцию холедоха, резекцию выходного отдела желудка с прилежащим малым и правой половиной большого сальника, холецистэктомию (в случае наличия воспаления, полипов, конкрементов и при низком впадении пузырного протока), удаление головки поджелудочной железы и всей 12-перстой кишки, клетчаточно-фасциальные футляры общей и собственной печёночной артерии, верхней брыжеечной и воротной вены. Удаляются лимфатические узлы следующих регионарных групп:
    - №1 – пилорические,
    - №2 – вокруг холедоха,



- №3 – по верхнему краю головки поджелудочной железы,
- №4 – по нижнему краю головки поджелудочной железы,
- №5 – передние панкреатодуоденальные,
- №6 – задние панкреатодуоденальные,
- №7 – проксимальные мезентеральные лимфоузлы.

- панкреатэктомия (тотальная регионарная панкреатикодуоденэктомия по Fortner) - включает тотальное удаление поджелудочной железы и 12-перстой кишки с резекцией окружающих органов и сосудов. Показанием к операции по Fortner является местно-распространенный рак головки и/или мультицентрический (тотальный) рак поджелудочной железы. Недостаток ее состоит в низком качестве жизни (сахарный диабет, нарушение пищеварения, диаррея, паренхиматозная дистрофия в органах и тканях спланхической зоны, гиперкоагуляция, неудовлетворительная отдаленная выживаемость.

- расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция - помимо панкреатодуоденального комплекса с регионарными лимфоузлами, удаляемыми при стандартной ГПДР, предполагает моноблочное удаление соединительной ткани, юкстарегинарных лимфососудов и узлов, нервных сплетений, фасциально-клетчаточных футляров всех крупных сосудов в следующих границах: верхняя – уровень аортального отверстия в диафрагме, нижняя – уровень нижней брыжеечной артерии, правая – ворота правой почки, левая – левая почечная ножка. Осуществляется обязательная скелетизация всех крупных артерий и вен. В удаляемый юкстарегинарный лимфоколлектор относят следующие группы лимфоузлов:

- №8 – по верхнему краю поджелудочной железы,
- №9 – по нижнему краю поджелудочной железы,
- № 10 – вокруг общего печёночного протока,
- №11 – вокруг чревного ствола,
- №12 – вокруг верхней брыжеечной артерии,
- №13 – вокруг средних толстокишечных сосудов,
- №14 – парааортальная группа лимфоузлов.

При подозрении на инвазию верхней брыжеечной вены, последняя резецируется с одномоментной пластикой.

Восстановление непрерывности ЖКТ осуществляют посредством формирования гастроэнтеро-, панкреатоеюно-, холедохоеюноанастомоза.

Операционная летальность составляет 11-15%.

Наибольшее количество послеоперационных осложнений сопряжено с ненадёжностью панкреатоеюноанастомоза – несостоятельность, панкреатический свищ, абсцесс, аррозивное кровотечение, панкреонекроз, послеоперационный перитонит.

2. Радикальное хирургическое лечение при раке тела и хвоста поджелудочной железы:

- Дистальная (левосторонняя) субтотальная резекция поджелудочной железы выполняется в едином блоке с регионарной лимфаденэктомией и спленэктомией.

**Операбельность** опухоли окончательно устанавливают на операционном столе, которая определяется:

- отсутствием метастазов в печень, брюшину;
- отсутствием прорастания опухоли в элементы ворот печени, воротную вену и магистральные брыжеечные сосуды на значительном протяжении;
- интраоперационной экспресс-биопсией опухоли, регионарных и юкстарегинарных лимфоузлов.

3. Паллиативные операции при раке поджелудочной железы преследуют цель циторедукции и тем самым открывают перспективу некоторого увеличения медианы выживаемости:

- паллиативная гемипанкреатэктомия;
- криодеструкция опухоли;
- алкоголизация опухоли.

4. Симптоматические операции выполняют чаще, чем радикальные, так как большая часть диагностированных опухолей поджелудочной железы уже нерезектабельна.

- Симптоматические операции при раке головки поджелудочной железы направлены на устранение желчной гипертензии вследствие опухолевой обтурации супрадуоденальной и/или интрапанкреатической части холедоха и периапулярной зоны, для чего накладывают декомпрессивный билиодигестивный анастомоз (холецистоеюноанастомоз, холедоходуоденоанастомоз, гепатикоеюноанастомоз на

петле по Ру, который является наиболее выгодным в сравнении с двумя предыдущими).

- В 20% случаев билиодигестивный анастомоз приходится дополнять обходным гастроэнтероанастомозом по причине опухолевой обтурации 12-перстой кишки.
  - В случае выраженной механической желтухи, сопровождающейся печеночной недостаточностью используют черезкожную чрезпеченочную холангиостомию для наружного отведения желчи, что позволяет избежать рискованной травматичной операции.
  - Денервационные вмешательства (введение спирт-новокаиновой смеси в нервные структуры по ходу чревного ствола, невролиз).
5. Радиохимиотерапия нерезектабельных опухолей:
- Показания: первичный морфологически верифицированный местно-распространенный рак поджелудочной железы после ликвидации механической желтухи в сроки не более 2-х месяцев со дня паллиативной или симптоматической операции при относительно удовлетворительном общем состоянии больного.
  - Противопоказания: тяжелое общее состояние больного, выраженная раковая интоксикация, наличие отдаленных метастазов с асцитом, опухолевая инфильтрация стенки желудка или 12-перстной кишки с изъязвлением и/или кровотечением, возраст больше 70 лет, депрессия гемопоэза.
6. Используемые специальные методы – дистанционная телегаматерапия СОД 60 - 70 Гр, подведенных за два этапа + различные комбинации цитостатических препаратов (5-ФУ с лейковорином, митомицин С, гемзар, цисплатин, капецитабин, доксорубицин) + гормонотерапия (сандостатин, тамоксифен). Монохимиотерапия 5-ФУ, по результатам достижения временной частичной регрессии или стабилизации процесса, мало отличается от полихимиотерпии, которая бывает успешной всего в 20% случаев (регрессия опухоли на 10%).

#### **Прогноз.**

Результат лечения рака поджелудочной железы – неудовлетворительный.

5-летняя выживаемость 1 - 10%. Наилучший прогноз определяется следующими прогностическими факторами:

- диаметр опухоли менее 3 см;
- отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах;
- отсутствие опухолевой инвазии краёв резецированной поджелудочной железы, стенок крупных сосудов, капсулы железы;
- высокодифференцированная опухоль;
- интраоперационная кровопотеря менее 800 мл, отсутствие интраоперационной гемотрансфузии;
- адьювантная полихимиотерапия + радиотерапия.

Средняя выживаемость после радикального лечения рака поджелудочной железы составляет – 8,5 месяца.

Согласно данным Japan Cancer Society staging, 5-летняя выживаемость составляет:

- 1 стадия – 46,3 %
- 2 стадия – 27,5 %
- 3 стадия – 20,4 %
- 4 стадия – 8,3 %

В западных странах 5-летняя выживаемость составляет менее 10 %. В настоящее время существуют заметные различия в хирургической стратегии относительно рака головки поджелудочной железы в Японии и Западной Европы. В Японии ПДР с расширенной лимфодиссекцией и диссекцией экстрапанкреатических нервных сплетений (при необходимости с резекцией воротной вены) является стандартом хирургического лечения. В Западной Европе стандартная ПДР не включает расширенной лимфодиссекции с резекцией верхнебрыжеечной и воротной вены. Хотя ряд японских хирургов сообщают о 30 % 5-ти летней выживаемости после подобных радикальных операций, а некоторые американские хирурги – о 20% 5-ти летней выживаемости после стандартных резекций, невозможно сравнить эти результаты вследствие существенных различий в классификации РПЖ в Западной Европе (UICC) и в Японии (классификация Japanese Pancreas Society).

#### **Цистаденокарцинома поджелудочной железы**

Серозная и слизистая кистоаденомы – истинные кисты поджелудочной железы с множественными мелкими (серозными) или большими (слизистыми) кистами, в выстилке

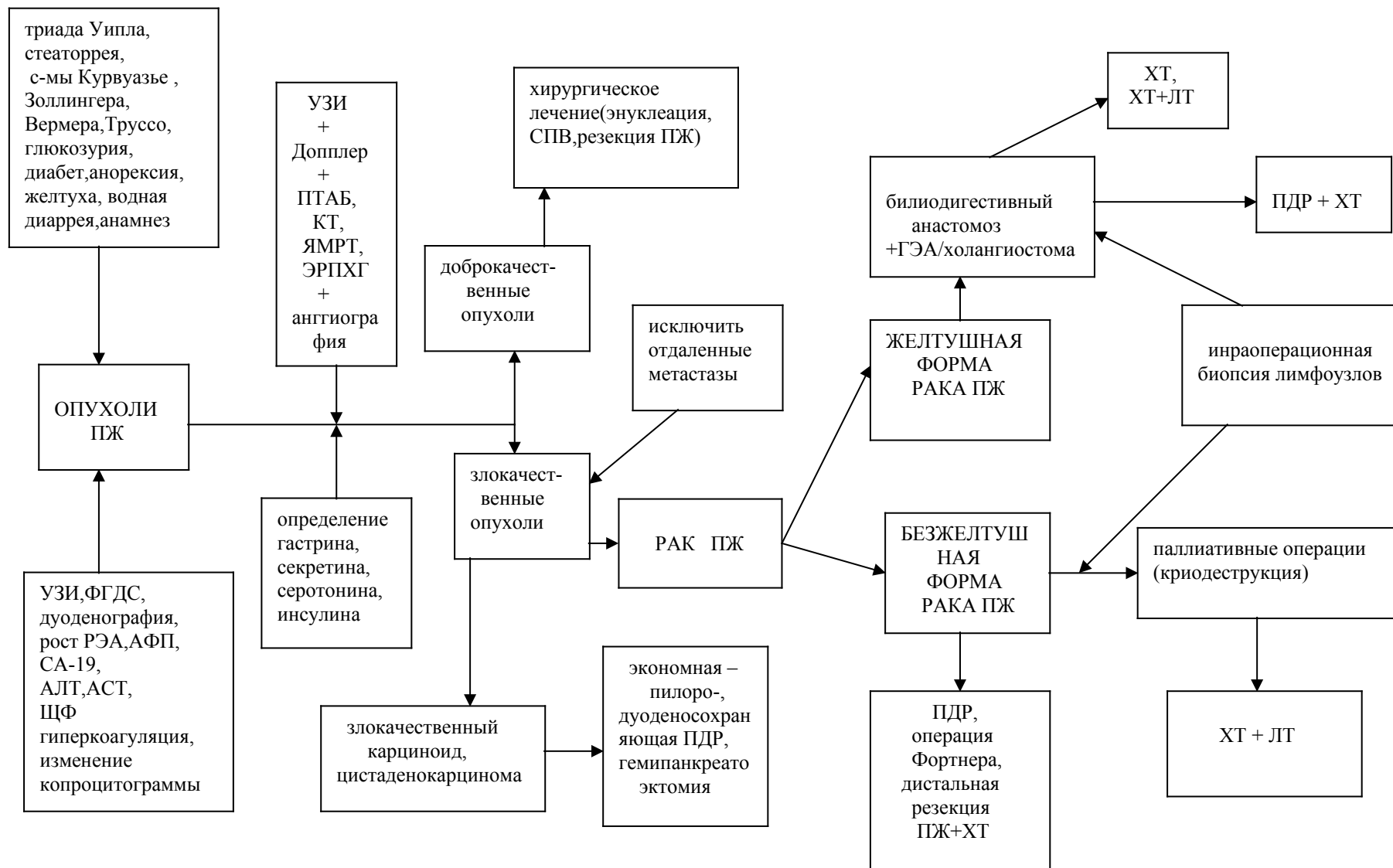
которых возникают разрастания клеток аденокарциномы. Кисты не сообщаются с панкреатическим протоком и не содержат амилазу, сывороточный уровень которой, как правило, нормален. Женщины болеют чаще мужчин. Ангиография выявляет гиперваскуляризацию.

Основные методы диагностики – ультразвунография, компьютерная томография, ядерно-магнитно-резонансная томография. Данные о панкреатите в анамнезе – отсутствуют.

Лечение цистаденокарцином, расположенных в теле и хвосте поджелудочной железы заключается в левосторонней ее резекции вместе с кистой и спленэктомией. При локализации цистаденокарциномы в головке поджелудочной железы, применяются пилоросохраняющие или дуоденосохраняющие панкреатодуоденальные резекции (с учетом низкой опухолевой активности).

Прогноз при цистаденокарциномах (без отдаленных метастазов) в целом благоприятный – 70% больных живет больше 3 лет.

## ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



## **Рак Фатерова соска**

### **Эпидемиология.**

Рак Фатерова соска составляет 0,5 – 1,6% от всех злокачественных опухолей и 2% от злокачественных опухолей ЖКТ. Соотношение мужчин и женщин составляет 1,2:1. Средний возраст – 56 лет.

### **Этиология.**

Повышение литогенности желчи, ЖКБ, экзогенные эстрогены, холестеринемия, хронические заболевания воспалительного генеза – папиллит, оддит, остиум-стеноз, хронический панкреатит.

### **Патологическая анатомия:**

1. Гистологические варианты рака Фатерова соска:
  - папиллярная аденокарцинома ( наиболее благоприятная);
  - скirrosная;
  - плоскоклеточная;
  - метапластическая;
  - слизистая.
2. Рак Фатерова соска – отличается медленным латентным течением, в 24,5% обнаруживают метастазы в регионарных лимфоузлах. Гематогенные метастазы развиваются существенно позже. Лимфогенное метастазирование осуществляется в верхние и нижние ретродуоденальные лимфоузлы.
3. По характеру роста и течению заболевания отмечают:
  - экзофитные опухоли составляют 34% и сопровождаются ремиттирующей желтухой;
  - эндофитные опухоли составляют 20%;
  - экзофитно-эндофитные опухоли составляют 46%;
  - в 94,2% случаев развивается механическая желтуха, при этом размер опухоли при эндоскопическом осмотре у 57% составляет более 2 см в диаметре;

### **TNM клиническая классификация:**

T - первичная опухоль

TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma in situ

T1 – опухоль ограничена ампулой Фатера или сфинктером Одди

T2 - опухоль распространяется на стенку двенадцатиперстной кишки

T3 – опухоль распространяется на поджелудочную железу

T4 – опухоль распространяется на мягкие ткани вокруг поджелудочной железы или

другие соседние органы или структуры

N - региональные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются:

Верхние – выше головки и тела поджелудочной железы

Нижние – ниже головки и тела поджелудочной железы

Передние – передние панкреато-дуоденальные, пилорические и проксимальные брыжеечные

Задние – задние панкреато-дуоденальные, общего желчного протока и проксимальные брыжеечные

Примечание: селезеночные лимфатические узлы и размещенные в области хвоста поджелудочной железы не являются регионарными и классифицируются как M1.

NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – присутствуют отдаленные метастазы

pTNM патоморфологическая классификация:

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

pN0 - Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не менее 10 лимфатических узлов.

G – гистопатологическая градация

G1 – высокий уровень дифференциации

G2 – средний уровень дифференциации

G3 – низкий уровень дифференциации

G4 – недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T4	любое N	M0
Стадия IV	любое T	любое N	M1

**Клинические проявления:**

- клиника холангита, холестатического гепатит, симптом Курвуазье, субфебрилитет, «тяжесть» в подреберьи;
- визуальные признаки желтухи.

**Диагностика:**

1. Лабораторная:
  - гипербилирубинемия, повышение уровня ЩФ, холестерина;
  - определение отсутствия панкреатических ферментов при дуоденальном зондировании.
2. Инструментальная:
  - релаксационная зондовая дуоденография (информативна в 50% случаев);
  - эзофагофиброгастродуоденоскопия с биопсией;
  - ультрасонография билиарного тракта, гепатопанкреодуоденальной зоны;
  - компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
  - эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография;
  - исключение отдаленных метастазов (лапараскопия, рентгенография легких).

**Дифференциальная диагностика:**

- аденома дуоденального соска,
- папиллит,
- тубулярный стеноз холедоха,
- «вколоченный» конкремент,
- низкая дуоденальная язва.

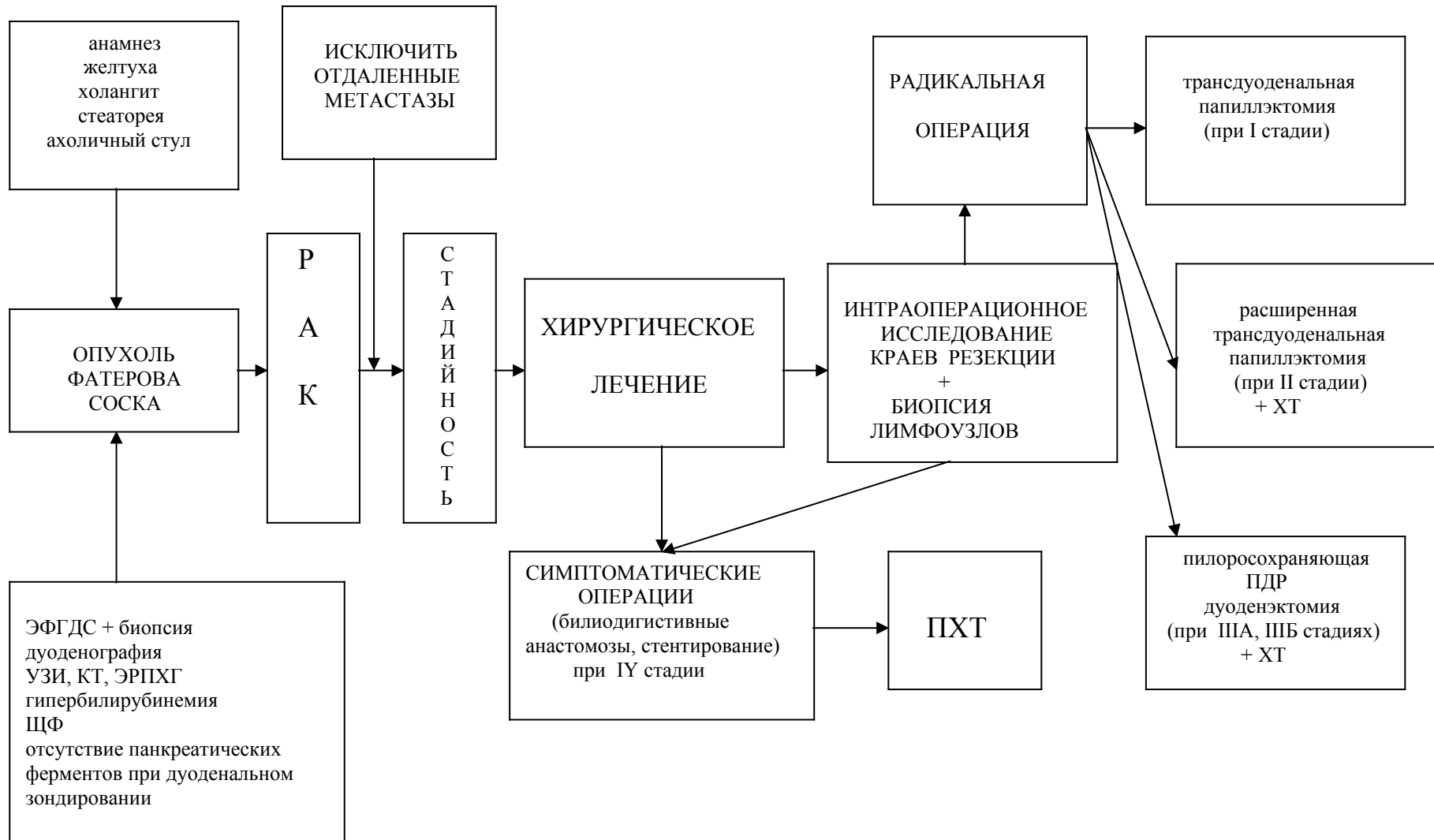
**Лечение:**

1. Хирургическое:
  - трансдуоденальная папиллэктомия (при 1-й стадии болезни);
  - выявление опухолевых клеток при экспресс-гистологическом исследовании лимфоузлов или по краю резекции, указывает на необходимость проведения операции в объеме пилоросохраняющей ПДР или дуоденэктомии (при 2а, 2в, 3 стадии).
2. Хирургическое симптоматическое лечение включает в себя наложение обходных декомпрессивных билиодигестивных анастомозов – холецистоюно- или холедохоюноанастомоза ( при нерезектабельных опухолях и при 4 стадии).
3. Химиотерапия проводится преимущественно 5-Фторурацилом с лейковорином, фторафуром.

**Прогноз.**

При опухоли 1 стадии (T1) выживаемость составляет – 80%. В целом, 5-летняя выживаемость составляет 28 – 37%.

# РАК ФАТЕРОВА СОСКА



## Рак внепеченочных желчных путей

### Эпидемиология.

Рак внепеченочных желчных путей встречается в 2,8-4,6% от всех злокачественных опухолей, соотношение заболевших мужчин к женщинам составляет 1,7-2:1. 44% больных – старше 60 лет. В структуре смертности от злокачественных опухолей достигает 3%. На долю рака внепеченочных желчных протоков среди злокачественных опухолей гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны приходится – 15%.

### Этиология:

- желчекаменная болезнь, холедохолитиаз;
- склерозирующий холангит;
- повышение литогенности желчи, изменение химических характеристик желчи;
- глистные инвазии.

### Патологическая анатомия.

Опухоль в 90% имеет интрадуктальный характер роста.

Макроскопические формы:

- узловые,
- ворсинчато-папиллярные,
- диффузно-инфильтрирующие (имеют клинически продолжительный преджелтушный период),
- полиповидные,
- опухоль в виде конгломерата, прорастающего в соседние органы,
- опухоль развилки на долевые печеночные протоки – «опухоль Клацкина».

### TNM клиническая классификация:

T - первичная опухоль

TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma in situ

T1 – опухоль ограничена желчным протоком

T2 - опухоль распространяется за границы стенки желчного протока

T3 – опухоль прорастает в печень, желчный пузырь, поджелудочную железу и/или в одну ветвь воротной вены (правой или левой) или печеночной артерии (правой или левой)

T4 – опухоль прорастает не менее одной из таких структур: основную ветвь воротной вены, или в правое и левое разветвление, общую печеночную артерию, или в другие соседние структуры, такие как ободочная кишка, желудок, двенадцатиперстная кишка или брюшная стенка

N - региональные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы пузырного протока, общего желчного протока, ворот печени, перипанкреатические (только вокруг головки), перидуоденальные, перипортальные, брюшные и верхние брыжеечные.

NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – присутствуют отдаленные метастазы

pTNM патоморфологическая классификация:

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

pN0 - Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не менее 3 лимфатических узлов.

G – гистопатологическая градация

G1 – высокий уровень дифференциации

G2 – средний уровень дифференциации

G3 – низкий уровень дифференциации

G4 – недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0



Стадия IIВ	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T4	любое N	M0
Стадия IV	любое T	любое N	M1

#### **Гистологическая классификация:**

1. Эпителиальные опухоли.
  - доброкачественные - сосочковые аденомы.
  - злокачественные – аденокарциномы, плоскоклеточный рак, железистый рак, недифференцированный.
2. Неэпителиальные опухоли.
  - зернистоклеточная опухоль – «миобластома».
  - эмбриональная рабдомиосаркома – «ботриодная саркома».
3. Смешанные опухоли – карциносаркомы.
4. Неклассифицируемые опухоли.
5. Гемопозитические и лимфоидные опухоли.
6. Метастатические опухоли.

57% больных имеют нерезектабельную опухоль по причине прорастания опухоли в элементы гепатодуоденальной связки.

#### **Метастазирование:**

Лимфогенные метастазы отмечаются у 42% больных (в лимфоузлах гепатодуоденальной связки, панкреодуоденальных и верхних панкреатических лимфоузлах).

Гематогенные метастазы у 30 – 58% больных (печень, лёгкие, почки, кости).

Метастатическое распространение опухоли происходит медленно, поэтому непосредственной причиной смерти являются:

- билиарный (холестатический) цирроз печени,
- внутрипечёночная инфекция с абсцедированием,
- гепаторенальная недостаточность,
- кахексия,
- сепсис.

#### **Клинические проявления:**

- желтуха - 80-90%;
- холангит - 32%;
- гепатомегалия - 56,7%;
- интоксикация - 65%;
- локальная боль - 60%;
- «тяжесть» в правом подреберьи - 65%;
- ахоличный кал - 28-78%.

#### **Диагностика:**

- ультрасонография,
- черезкожная гепатохолангиография,
- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография,
- компьютерная томография,
- ядерно-магнитно-резонансная томография,
- повышение уровня билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- склерозирующий холангит,
- тубулярный стеноз,
- холедохолитиаз,
- описторхоз,
- рак дуоденального сосочка,
- рак головки поджелудочной железы.

#### **Лечение:**

1. Хирургическое:
  - радикальное лечение выполнимо лишь только у 25% (удаление опухоли с резекцией холедоха и наложением гепатикоеюностомы на петле по Ру или холедоходуоденостомией); при раке супрадуоденальной части холедоха – пилоросохраняющая ПДР.
  - симптоматическое хирургическое лечение выполняется у 70% больных («стентирование», реканализация на «потерянном дренаже», обходной

билиодигестивный анастомоз, наружная холангиостомия, черезкожная гепатикостомия, вшивание подкапсулярных желчных протоков в тонкую кишку).

2. Химиотерапия малоэффективна - используют 5-ФУ, фторафур, кселоду, митомицин, доксорубицин.

**Прогноз.**

Выживаемость после симптоматических и паллиативных операций составляет 6 – 19 месяцев, после радикальной операции – 23 месяца. 5-летняя выживаемость составляет 20-30%. Показатели выживаемости существенно различаются в зависимости от высоты расположения опухоли по ходу внепеченочных желчных путей. Так, при расположении карциномы в их верхней трети, резектабельность составляет 20%, 5-летняя выживаемость 5%; в средней трети – соответственно 65% и 15%; в нижней трети – соответственно 70% и 30%.

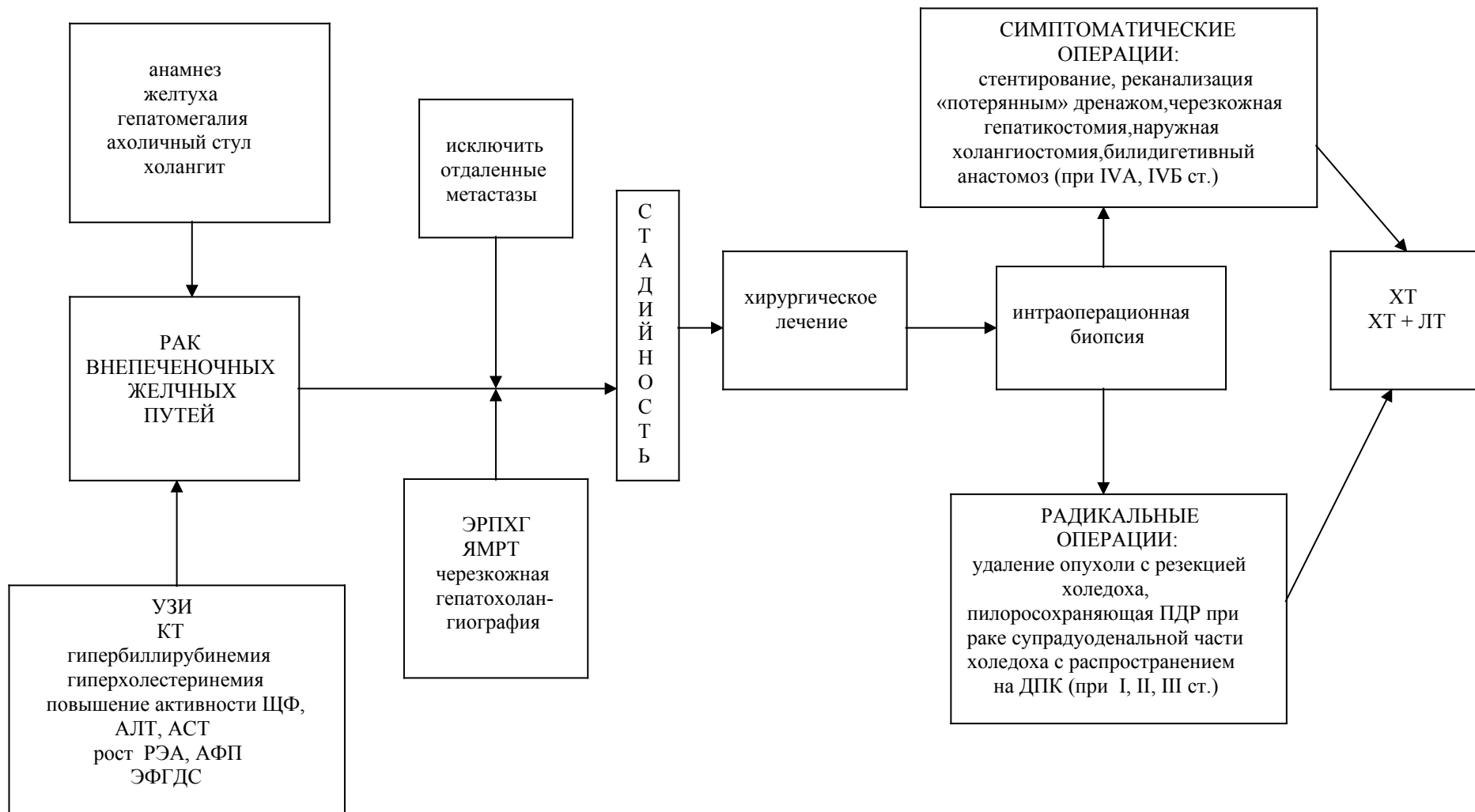
Выживаемость при резекции желчных путей с резекцией печени составляет:

- одногодичная – 68,5 %,
- 3-летняя – 35 %,
- 5-летняя – 22 %.

Выживаемость после локальной резекции желчных путей (без резекции печени) составляет:

- одногодичная – 44,3 %,
- 3-летняя – 18,5 %,
- 5-летняя – 18 %.

# РАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ



## **Рак желчного пузыря**

### **Эпидемиология.**

Рак желчного пузыря составляет 2-8% всех злокачественных опухолей и по частоте занимает 5-6 место среди опухолей пищеварения. Заболевшие мужчины относятся к женщинам в соотношении 1:14. 90% больных старше 60 лет. На 100 плановых холецистэктомий по поводу хронического калькулезного холецистита приходится в качестве гистологической находки 3 случая рака *in situ* желчного пузыря.

### **Этиология:**

Влияние канцерогенных факторов:

- желчекаменная болезнь,
- воздействие сочетания таурина с дезоксихолевой кислотой,
- контакт с бета-нафтиламином и бензидином,
- наличие облигатного предрака - аденоматозных пролиферирующих полипов.

### **Патологическая анатомия.**

#### **Морфологические формы рака желчного пузыря:**

- аденокарцинома,
- слизистый рак,
- скirrosный рак,
- анапластический рак,
- недифференцированный рак.

#### **Метастазирование:**

- лимфогенное - перихоледохеальные, панкреатодуоденальные, паракавальные лимфатические узлы;
- гематогенное - обе доли печени, большой сальник, брюшина, яичники у женщин.

#### **TNM клиническая классификация:**

T - первичная опухоль

TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma *in situ*

T1 – опухоль прорастает в базальную мембрану или мышечный слой

T1a - опухоль прорастает в базальную мембрану

T1b - опухоль прорастает в мышечный слой

T2 – опухоль прорастает в околмышечную соединительную ткань без распространения на серозный слой или печень

T3 – опухоль перфорирует серозный слой (висцеральный перитонеум) и/или непосредственно прорастает в печень и/или в один соседний орган или структуру, такие как желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная кишка, поджелудочная железа, сальник или внепеченочные желчные пути

T4 – опухоль прорастает основную ветвь воротной вены или печеночной артерии или поражения двух или более внепеченочных органов или структур

N - региональные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы пузыря протока, общего желчного протока, ворот печени, перипанкреатические (только вокруг головки), перидуоденальные, перипортальные, брюшные и верхние брыжеечные.

NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – присутствуют отдаленные метастазы

pTNM патоморфологическая классификация:

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

pN0 - Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не менее 3 лимфатических узлов.

G – гистопатологическая градация

G1 – высокий уровень дифференциации

G2 – средний уровень дифференциации

G3 – низкий уровень дифференциации

G4 – недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия III	T4	любое N	M0
Стадия IV	любое T	любое N	M1

**Клинические проявления:**

- тупые боли в правом подреберьи,
- субфебрилитет,
- желтуха (появляется в среднем через 3 месяца после выявления первых симптомов болезни),
- пальпируемая опухоль.

**Диагностика:**

- ультразвуковое исследование с пункционной биопсией желчного пузыря или метастазов в печени,
- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография,
- компьютерная томография органов брюшной полости,
- лапараскопия,
- исключение отдаленных метастазов (рентгенологическое исследование легких, средостения).

Рак желчного пузыря до операции установить удается в 68% случаев.

**Дифференциальная диагностика:**

- осложненные формы желчекаменной болезни,
- полипоз желчного пузыря.

**Лечение:**

1. Хирургическое лечение.
  - Удельный вес радикальных операций составляет всего 32%. Радикальная операция выполняется при 1,2,3 стадии. Объем операции включает холецистэктомию с резекцией печени и скелетизацию (лимфодиссекцию) гепатодуоденальной связки. Местное распространение опухоли предусматривает комбинированное вмешательство с резекцией близлежащих органов – желчных путей, желудка, 12-перстой кишки, толстой кишки, поджелудочной железы. Длительность подобных операций может составить 12 часов.
  - Паллиативные операции выполняются при 3, 4 стадии включают в себя циторедуктивную холецистэктомию с криодеструкцией или электрокоагуляцией ложа желчного пузыря.
  - Симптоматические операции выполняются при 4 стадии и направлены на отведение желчи в случаях обтурационной желтухи.
2. Химиотерапевтическое лечение малоэффективно, используют 5-ФУ, цисплатин, адриабластин, кселоду.
3. Лучевая терапия.

Облучение проводят в дозе 50-100 Гр дробно через 4 недели после операции. Возможна сочетанная лучевая терапия – наружная лучевая терапия СОД 50 Гр с введением по чрезпеченочному дренажу в желчные протоки иридия-192 на срок от 21 до 100 ч.

**Прогноз.**

5-летняя выживаемость не превышает 7%.

Средняя продолжительность жизни больных подвергнутых лучевой терапии составляет 9 – 13 месяцев.

Прогностические данные по выживаемости больных раком желчного пузыря, представленные японскими авторами (2002г.) существенно отличаются от европейских.

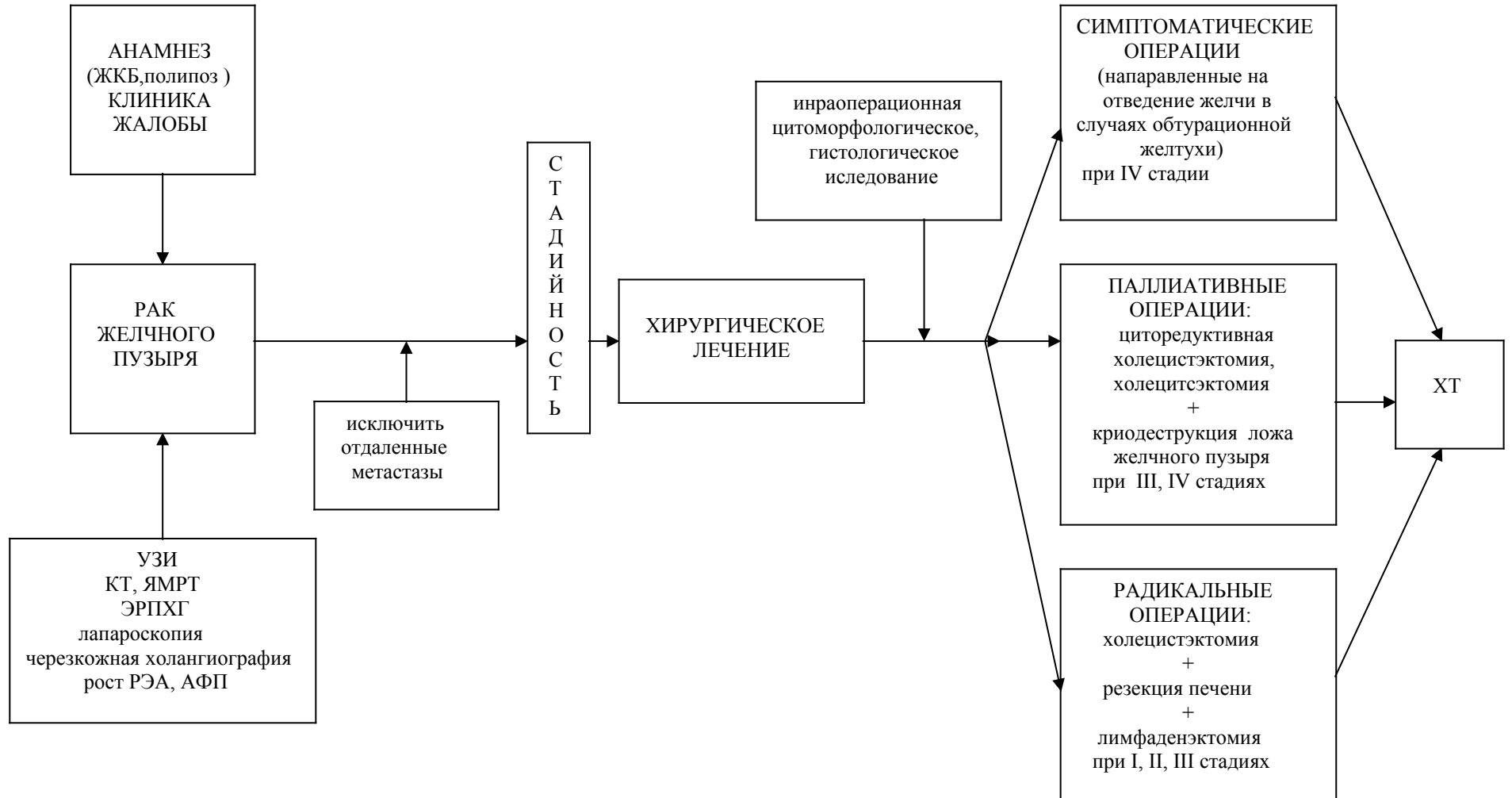
Так, при 1 – 2 стадии одногодичная выживаемость достигнута у 92%, 3-летняя – у 90%, 5-летняя – у 80%. При 3 стадии одногодичная выживаемость – 78%, 3-летняя – 44 %, 5-летняя – 33%. Медиана выживаемости составляет 22,4 месяца.

При T4N1M0 одногодичная выживаемость – 52%, 3-летняя – 24%, 5-летняя – 17%. Медиана выживаемости составляет 12 месяцев.

При T4N1M1 одногодичная выживаемость – 37%, 3-летняя – 7%, 5-летняя – 3%. Медиана выживаемости составляет 6,6 месяцев.

Медиана выживаемости после паллиативных операций составляет 4,7 месяца.

# РАК ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ



## **Доброкачественные опухоли печени**

### **Эпидемиология.**

Встречаются в любом возрасте, преимущественно у женщин. В структуре опухолей печени доброкачественные опухоли составляют – 34%.

### **Этиология:**

- прием пероральных гормональных контрацептивов, содержащих эстрогены;
- беременность, роды;
- опухоли яичников;
- гормональная перестройка у детей.

### **Патологическая анатомия:**

**Гамартомы** – узловатое субкапсульное образование, представляющее собой конгенитального происхождения уродство, содержащее расположенные в беспорядке клетки печёночной паренхимы, элементы протоков и сосудов, соединительную ткань.

**Гемангиомы** – сосудистые опухоли 2-х типов капиллярные и кавернозные, в 10% случаев имеют множественный характер поражения печени. Состоят из кистозных полостей, наполненных кровью и выстланных эпителием с различным количеством фиброзной ткани. Имеется высокий риск спонтанного разрыва гемангиомы с профузным внутрибрюшным кровотечением, особенно у пациентов детского возраста.

**Клиника** – крайне скудная на начальных этапах заболевания. Клинические проявления развиваются при экстраорганным давлением опухоли на окружающие органы и структуры.

### **Диагностика:**

- ультрасонография с аспирационной биопсией. При гемангиоме биопсия категорически противопоказана из-за высокого риска профузного внутрибрюшного кровотечения;
- ангиография;
- компьютерная томография;
- ядерно-магнитно-резонансная томография;
- гепатосцинтиграфия (статическая, динамическая).

### **Дифференциальная диагностика:**

- абсцесс печени,
- кисты (паразитарные, посттравматические),
- злокачественные опухоли печени,
- эхинококкоз,
- альвеококкоз.

### **Классификация:**

1. Эпителиальные:
  - доброкачественная гепатома,
  - доброкачественная холангиома (цистаденома),
  - доброкачественная холангиогепатома (гамартома).
2. Мезенхимальные:
  - гемангиома,
  - гемангиоэндотелиома.

### **Лечение:**

Хирургическое:

- атипичная резекция,
- гемигепатэктомия.

### **Прогноз:**

Достаточно благоприятный при своевременном хирургическом лечении.

## **Злокачественные опухоли печени**

### **Эпидемиология.**

Встречаются чаще у мужчин после 45 лет. Первичный рак печени составляет в Европе 1,2 - 3%, а в странах Африки – 50,9% от всех локализаций рака, а первичная карцинома печени – 19%.

### **Этиология первичной карциномы печени:**

- вирусный гепатит В и С,
- алкоголь,
- глистные инвазии (описторхоз),
- желчекаменная болезнь,
- циррозы печени,



- употребление в пищу злаковых культур, зараженных афлотоксином,
- прием иммунодепрессантов после трансплантации почки,
- промышленные канцерогены,
- производные боевых отравляющих веществ.

#### **Патологическая анатомия.**

##### **Метастазирование:**

- лимфогенное – по ходу гепатодуоденальной связки, паракаваальные лимфоузлы, брюшину, большой сальник;
- гематогенное – легкие, мягкие ткани головы, почки, поджелудочная железа.

##### **Гистологическая классификация:**

- гепатоцеллюлярный рак (первичная карцинома),
- холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома),
- цистаденокарцинома,
- метастатический рак (вторичная карцинома),
- смешанные карциномы.

##### **TNM клиническая классификация:**

T - первичная опухоль

TX – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – солитарная опухоль без инвазии в сосуды

T2 – солитарная опухоль с инвазией в сосуды или множественные опухоли, ни одна из которых не более 5 см

T3 – множественные опухоли размером более 5 см в наибольшем измерении или поражение основной ветви воротной или печеночной вены (вен)

T4 – опухоль (опухоли), которая непосредственно распространяется на соседние органы, кроме желчного пузыря, или опухоль (опухоли) с перфорацией висцеральной брюшины

N - региональные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы ворот печени (в т.ч. размещенные в гепатодуоденальной связке).

NX – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

MX – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – присутствуют отдаленные метастазы

pTNM патоморфологическая классификация:

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T, N, M.

pN0 - Материал для гистологического исследования после регионарной лимфаденэктомии должен включать не менее 3 лимфатических узлов.

G – гистопатологическая градация

G1 – высокий уровень дифференциации

G2 – средний уровень дифференциации

G3 – низкий уровень дифференциации

G4 – недифференцированная опухоль

Группировка по стадиям:

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	любое T	N1	M0
Стадия IV	любое T	любое N	M1

#### **Клинические проявления:**

- боль в правом подреберьи у 86,9% больных,
- повышение температуры тела у 76%,
- потеря массы тела у 60,8%,
- гепатомегалия у 50,2%,
- пальпируемое образование у 39,8%,
- анемизация у 45%,

- астенизация у 39%,
- анорексия у 56%,
- желтуха возникает при значительной обтурации долевых печеночных протоков у 51%,
- асцит - свидетельствует о глубоких нарушениях функции печени и значительном опухолевом её поражении, отмечается у 41% больных,
- варикозное расширение вен пищевода,
- паранеопластические симптомы (атрофия яичек, гинекомастия, остеоартропатии, гиперпигментация кожи),
- симптом Бадда-Киари.

#### **Диагностика:**

##### 1. Вспомогательные методы исследования:

- снижение количества альбумина, общего белка, коэффициент  $A/G < 1$ ;
- увеличение количества фибриногена В, трансаминаз;
- альфа-фетопротеин в концентрации более 2000 нг/мл определяется в сыворотке крови 95% больных гепатоцеллюлярным раком;
- повышение концентрации раково-эмбрионального антигена у 72,5% больных первичным раком печени;
- гепатосцинтиграфия результативна в 85% случаев злокачественных опухолей печени, при этом диагностируются образования диаметром не менее 2 см;
- 2-х фазная спленопортография, включающая сосудистую фазу и гепа-тограмму, а также каваграфия часто указывают на распространённость процесса, наличие портальной гипертензии, развитие коллатералей, помогают определить контуры опухоли;
- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография позволяет определить опухоль при распространении на долевые печёночные протоки;
- лапароскопия позволит исключить диссеминацию по брюшине, осуществить забор биоптата при поверхностном расположении опухоли печени.

##### 2. Обязательные методы исследования:

- ультрасонография с прицельной аспирационной тонкоигольной биопсией. Метод позволяет лоцировать опухоли печени диаметром 1,5-2 см и получить правильный диагноз в 87,5% случаев, ложноположительный результат получен у 9,4% больных, ложноотрицательный у 3,1%;
- ангиографию печени выполняют после введения контрастного вещества в чревной ствол и(или) селективно в печеночную артерию для обнаружения патогномичных для опухоли печени ангиографических симптомов – «ампутации сосуда», патологического сосудистого «клубка», экстравазальных «озер». Рентгеноэндоваскулярное исследование позволяет определить характер опухоли и установить показание и границы резекции печени. Артериография дополненная нижней кавографией позволяет выявить блок портальной вены, что является противопоказанием к деартериализации;
- компьютерная томография - позволяет выявлять образования не меньше 0,5 см;
- ядерно-магнитный резонанс (имеет преимущества перед КТ при определении внутренней структуры опухоли и установлении взаимоотношения с магистральными сосудами и структурами);
- лапароскопия выполняется перед оперативным вмешательством для определения резектабельности и распространенности опухоли;
- ультрасонографическая картина в реальном времени, характерная для опухоли печени в сочетании с повышением концентрации альфа-фетопротеина специфична для рака печени в 70% случаев.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- доброкачественные опухоли печени,
- паразитарные заболевания,
- циррозы и гепатиты,
- кисты и абсцессы печени,
- метастатические опухоли.

Для выбора лечебной тактики необходима следующая **клиническая классификация:**

##### 1. Характер опухоли:

- первичная
- вторичная (метастатическая).

2. Распространенность опухоли:
  - краевое расположение без связи с магистральными сосудами
  - расположение в глубине печени, связь с магистральными сосудами, наличие не менее 2-х непоражённых сегментов печени
  - тотальное поражение печени.
3. Наличие осложнений:
  - разрыв опухоли с внутрибрюшным кровотечением и/или истечением желчи
  - обтурация воротной и/или нижней полой вены
  - обтурационная желтуха.

#### **Лечение:**

1. Хирургическое:
  - анатомическая резекция печени с удалением опухоли при первичной карциноме;
  - атипичная резекция печени с удалением опухоли при вторичной карциноме;
  - деартериализация печени;
  - установление катетера для интраартериальной инфузии цитостатиков и последующей эмболизации печеночной артерии, реканализация и катетеризация пупочной вены для интрапортальной химиотерапии;
  - паллиативные вмешательства:
    - криодеструкция,
    - алкоголизация опухоли,
    - циторедуктивное (санитарное) удаление опухоли - при распаде.
  - трансплантация печени (при поражении двух долей или ворот печени).

Анатомическая резекция печени в себя включает:

- левосторонняя лобэктомия (удаление II и III сегментов),
- левосторонняя гемигепатэктомия (удаление I – IV сегментов),
- правосторонняя гемигепатэктомия (удаление V – VII сегментов),
- расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (удаление IV – VIII сегмента).

Показаниями к хирургическому лечению следует считать:

- единичные крупные опухоли;
- осложнения опухоли – кровотечение, перитонит, желтуха;
- гормонально-активные метастазы в печени.

Противопоказанием к хирургическому лечению (резекции печени) считают:

- мультицентрическое и мультифокальное поражение печени;
- гепаторенальная недостаточность;
- отдаленные метастазы;
- снижение уровня альбумина до 35 г/л, асцит, олигурия, симптом Бадда-Киари, гипербилирубинемия, азотемия;
- конкурирующий цирроз печени (гемигепатэктомия на фоне цирроза печени сопровождается летальностью до 39%);
- прогрессирующая кахексия.

Осложнения резекции печени:

- гепаторенальная недостаточность;
- геморрагический синдром;
- тромбоз воротной вены и ее ветвей;
- поддиафрагмальный и околопеченочный абсцессы;
- желчный свищ;
- послеоперационный перитонит.

Послеоперационная летальность – составляет 1,9 – 3,1%.

2. Лучевая терапия - малоэффективна. Используют метод тотального облучения печени СОД 70 Гр. Наилучший результат отмечен при сочетании ПХТ с лучевой терапией.
3. Химиотерапия:
  - пероральная,
  - внутриартериальная суперселективная,
  - интрапортальная,
  - внутривенная.

Используются комбинации из цитостатиков - адриамицин, фторурацил, блеомицин, карминомицин, митомицин, цисплатин, фторафур, кселода.

Системная химиотерапия частично эффективна у 15% больных, при этом выживаемость составляет около 4 месяцев.

- внутриартериальная химиоэмболизация с использованием микросфер вызывает уменьшение опухоли у 29% пациентов, однако выживаемость достигает всего 13 месяцев,
- внутриопухолевое введение 99,5% этилового спирта во время операции или черезкожно позволяет добиваться коагуляционного некроза опухоли с 3-летней выживаемостью у 65% больных.

**Прогноз.**

Продолжительность жизни больных первичным раком печени, без лечения по причине отказа, у которых диагноз подтвержден морфологически, составила в среднем 3,5 месяца. Продолжительность жизни после паллиативного лечения составляет 7,5 – 10 месяцев; после радикального лечения – 17,5 месяцев. Пятилетняя выживаемость после резекции печени по поводу рака составляет 6-10%.

После трансплантации печени годовичная выживаемость составляет 45-65%, 5-летняя выживаемость – 20%.

# ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ



## **Рак легкого**

Рак легкого объединяет злокачественные эпителиальные новообразования, которые возникают из бронхов и легочной паренхимы.

### **Эпидемиология.**

Рак легкого (РЛ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире. Ежегодно выявляют свыше 1.3 млн. новых случаев РЛ. Высокой является и смертность от РЛ – около 1.1 млн. больных в мире ежегодно погибает от этого заболевания.

Наибольшая заболеваемость отмечена в странах Северной и Южной Америки, Европе, Австралии и Новой Зеландии и составляет 50-100 на 100 тысяч населения. В 2002 году в Украине заболеваемость раком легкого составила 42,5 на 100 тыс. населения, смертность – 34,9 на 100 тыс. населения, догодичная летальность – 66,5%.

Болеют чаще мужчины чем женщины (в соотношении 3,5:1).

### **Факторы риска.**

1. Генетические факторы риска:
  - первичная множественность опухолей (излеченный пациент от злокачественной опухоли);
  - три случая развития рака легкого в семье (у ближайших родственников) и более.
2. Модифицирующие факторы риска:
  - A. Экзогенные:
    - курение;
    - загрязнение окружающей среды канцерогенами;
    - профессиональные вредности.
  - B. Эндогенные:
    - возраст более 45 лет;
    - хронические легочные заболевания (пневмония, туберкулез, бронхит, очаговый пневмофиброз и др.).

Свыше 90% случаев РЛ связано с курением. Важное значение имеет загрязнение воздуха окружающей среды канцерогенами, источниками которых являются выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, выбросы энергетических, химических, металлургических предприятий. Высокой канцерогенной активностью обладают, в основном, полициклические ароматические углеводороды.

Выявлено влияние профессиональных вредных факторов на развитие РЛ, особенно у работников каменноугольной промышленности, производствах по добыче бериллия, радона, асбеста, кремния, никеля, железа.

### **Классификации рака легкого.**

#### **Клинико-анатомическая классификация.**

- I. Центральный рак – опухоль главного, долевого, сегментарного, субсегментарного бронхов:
  - эндобронхиальный;
  - перибронхиальный.
- II. Периферический рак – опухоль мелких бронхов, бронхиол, альвеол:
  - узловатая форма;
  - пневмониеподобный;
  - рак верхушки легкого (Пэнкоста).
- III. Атипичные формы – обусловлены особенностями роста и метастазирования:
  - медиастинальная форма;
  - карциноматоз легких и др.

#### **Морфологическая классификация.**

- I. Плоскоклеточный рак (эпидермоидный рак)
  - веретенноклеточный вариант
- II. Аденокарцинома (железистый рак)
  - ацинарная аденокарцинома
  - папиллярная аденокарцинома
  - бронхиолоальвеолярный рак
  - солидный рак с образованием слизи
- III. Мелкоклеточный рак
  - овсяноклеточный рак
  - рак из клеток промежуточного типа (веретенноклеточный тип)
  - комбинированный (мелкоклеточный/плоскоклеточный, мелкоклеточный/аденокарцинома и др.)
- IV. Крупноклеточный рак
  - гигантоклеточный рак
  - светлоклеточный рак
- V. Железисто-плоскоклеточный рак

В клинической практике широко применяются понятия немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), вследствие различия этих опухолей по происхождению, течению, методам лечения и прогнозу.

### **Классификация TNM, 6-я (2002г):**

T – первичная опухоль.

T0 - первичная опухоль не определяется.

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли, или опухоль определяется только путем выявления злокачественных клеток в мокроте или смывах с бронхов и не визуализируется рентгенологическими методами и при бронхоскопии.

T1 - опухоль до 3 см в диаметре, окружена легочной тканью висцеральной плеврой, при отсутствии бронхоскопических данных, которые указывают на инфильтрацию главного бронха.

T2 - опухоль для которой характерна любая из следующих характеристик:

- больше 3 см в диаметре;
- опухоль переходит на главный бронх на расстоянии 2 см и более дистально от бифуркационного кия главных бронхов;
- инфильтрирует висцеральную плевру;
- сопровождается ателектазом сегмента, доли легкого, или обструктивной пневмонией, которая достигает корня, но не захватывает все легкое.

T3 - опухоль любого размера, которая инфильтрирует одну из следующих анатомических структур: грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру или перикард, опухоль сопровождается ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого. При бронхоскопии край опухоли переходит на главный бронх на расстоянии менее 2 см от бифуркационного кия главных бронхов.

T4 - опухоль любого размера, которая инфильтрирует одну из следующих анатомических структур: средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, бифуркационный киль, или имеется плевральный экссудат с наличием раковых клеток в нем.

N - регионарные лимфатические узлы (внутригрудные, предлестничные и надключичные).

NX - не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 - нет данных о поражении лимфатических узлов. Материал для гистологического исследования после лимфаденэктомии должен включать не менее 6 лимфатических узлов.

N1 - поражение перибронхиальных лимфатических узлов и/или корня легкого и внутрилегочных узлов на стороне поражения, включая непосредственное поражение опухолью лимфатических узлов.

N2 - поражение одного или нескольких лимфатических узлов средостения на стороне патологии и/или бифуркационных лимфатических узлов.

N3 - поражение одного или нескольких контралатеральных лимфатических узлов средостения, контралатеральных узлов средостения, или предлестничных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне.

M – отдаленные метастазы.

MX - не достаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 - отдаленные метастазы не определяются.

M1 - определены отдаленные метастазы, включая отдельные узлы в другой доле легкого на стороне поражения или контралатеральные.

#### **Группировка по стадиям:**

Occult carcinoma	TX	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T1	N1	M0
Стадия IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Стадия IIIA	T1-2 T3	N2 N1-2	M0 M0
Стадия IIIB	Любая T T4	N3 Любая N	M0 M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

#### **Выявление.**

Основное значение имеют организационные мероприятия – ежегодная профилактическая флюорография органов грудной клетки, диспансеризация населения с учетом формирования групп повышенного риска по раку легкого.

#### **Клиника.**

При раке легкого клинические симптомы, обусловленные опухолью, тесно переплетаются с симптомами сопутствующих осложнений. Клиническая картина заболевания определяется, в основном, клинко-анатомической формой опухоли.

Первичные (местные) симптомы – кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье.

Вторичные симптомы – появляются вследствие сопутствующих воспалительных осложнений, регионарного или отдаленного метастазирования, инвазии прилежащих органов.

Общие симптомы – слабость, утомляемость, недомогание, снижение аппетита обусловлены общим воздействием на организм развивающейся опухоли.

Паранеопластические симптомы (синдромы) – остеоартропатия, синдром Кушинга, мигрирующий тромбофлебит, нейро- и миопатии и др.

#### **Диагностика:**

Обязательные методы исследования:

1. Общеклиническое обследование:
  - сбор анамнеза
  - физикальное обследование
  - лабораторная диагностика
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки:
  - стандартная рентгенография в двух проекциях
  - томография
  - компьютерная томография
3. Бронхоскопия с биопсией (аспирационная биопсия, браш-биопсия, щипцовая биопсия, транстрахеобронхиальная пункция)
4. Цитологическое исследование мокроты
5. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Дополнительные методы исследования:

1. Рентгенологическое:
    - рентгеноскопия
    - ангиография
    - КТ головного мозга и других органов
  2. Радиоизотопная диагностика
  3. Хирургическая диагностика
    - биопсия (в т.ч. пункционная) периферических лимфатических узлов
    - трансторакальная пункционная биопсия
    - торакоскопия, медиастиноскопия
    - парастернальная медиастинотомия, диагностическая торакотомия
    - пункционная биопсия костного мозга
  4. Серологические методы диагностики (определение опухолевых маркеров)
- При мелкоклеточном раке легкого к обязательным методам диагностики относятся КТ головного мозга, сканирование костной системы, биопсия костного мозга.

#### **Дифференциальная диагностика.**

Центральный рак легкого:

- пневмония (сегментарная, долевая),
- бронхоэктатическая болезнь,
- туберкулез,
- плеврит,
- инородное тело бронха,
- доброкачественная опухоль трахеобронхиального дерева,
- саркоидоз,
- метастазы опухоли другой локализации во внутригрудные лимфатические узлы,
- системное опухолевое заболевание,
- опухоль средостения,
- мезотелиома плевры.

Периферический рак легкого:

- очаговая пневмония,
- туберкулома,
- паразитарные заболевания (эхинококкоз, альвеококкоз),
- эозинофильная гранулема,
- доброкачественное новообразование легкого (киста, гамартома),
- опухоль средостения,
- опухоль грудной стенки,
- опухоль диафрагмы,
- опухоль плевры,
- метастаз в легкое.

#### **Лечение.**

Лечение больных РЛ зависит от морфологической структуры и распространения опухолевого процесса.

Отличается тактика лечения больных МРЛ и НМРЛ.

#### **Лечение мелкоклеточного рака легкого.**

У больных I-III стадиями заболевания (т.н. локализованная форма МРЛ) стандартным лечением является химиолучевая терапия – 4-6 циклов химиотерапии (предпочтительна схема EP) + лучевая терапия, проводимая



после 1 или во время 2 цикла ПХТ в дозе 45 Гр. Пациентам с выраженной легочной недостаточностью либо значительными соматическими нарушениями предпочтительна самостоятельная химиотерапия по одной из приведенных схем: EP/EC – этопозид+цисплатин/этопозид+карбоплатин; SAV - циклофосфамид+доксорубицин+винкристин; SAЕ - циклофосфамид+доксорубицин+этопозид; ICE – ифосфамид+карбоплатин+ этопозид; PЕТ – цисплатин+этопозид+паклитаксел. Профилактическое облучение головного мозга показано пациентам с достигнутой полной ремиссией, для уменьшения риска развития церебральных метастазов. При IА стадии возможно хирургическое лечение с последующей химиотерапией.

У больных с IV стадией (распространенная форма НРЛ) рекомендовано проведение химиотерапии с использованием предыдущих режимов. Возможно облучение головного мозга при достижении полной ремиссии.

#### **Прогноз.**

Средняя продолжительность жизни составляет 1-1,5 года, 5-летняя выживаемость отмечена только у 10-18%.

#### **Лечение немелкоклеточного рака легкого.**

Для больных I-II стадий хирургическое лечение является стандартным подходом. Производят удаление легкого или части легкого (лобэктомия, пульмонэктомия) с обязательной диссекцией медиастинальных лимфатических узлов. Возможно выполнение атипических резекций легкого или сегментэктомий при низких дыхательных резервах. В качестве альтернативного лечения возможно применение лучевой терапии при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Эффективность ее определяется 40% пятилетней выживаемости. Адьювантная химиотерапия у больных этих стадий изучается. Роль послеоперационной лучевой терапии является предметом дискуссии.

Больные с IIIA стадией подлежат хирургическому лечению. Однако, в рандомизированных исследованиях достоверно показано существенное повышение выживаемости больных с IIIA стадией, которым проводили индукционную химиотерапию с последующей операцией в сравнении с только хирургическим лечением. При неоперабельности процесса (IIIB – IV стадии) стандартным лечением является применение полихимиотерапии с использованием цисплатина и лучевой терапии. Наиболее эффективные современные схемы химиотерапии при НМРЛ приведены ниже:

- цисплатин + винбластин + митомицин
- цисплатин + винорельбин
- цисплатин + паклитаксел
- цисплатин + доцетаксел
- цисплатин + гемцитабин

#### **Прогноз.**

Пятилетняя выживаемость больных НМРЛ составляет:

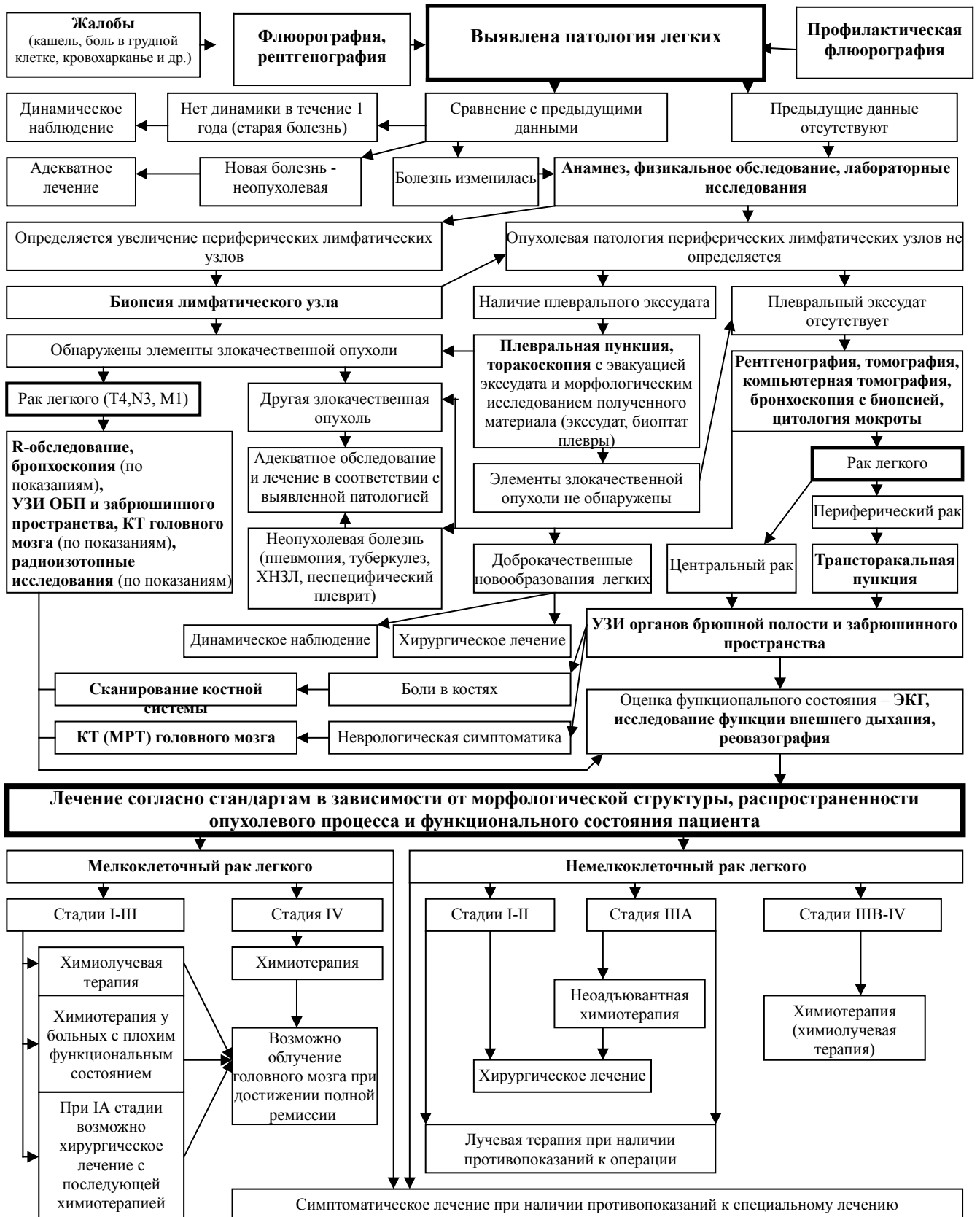
- при I – 38-60%;
- при II стадии– 22-34%;
- при III стадии– 7-13%;
- при IV стадии– 0-2%.

#### **Оценка эффективности лечения.**

Контрольный осмотр через 3 месяца в первые два года и затем каждые 6 месяцев.

#### **Список литературы:**

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология.- М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.- 600 с.:ил.
2. Parkin D.W. Global cancer statistics in the year 2000// Lancet Oncol.- 2001.-Vol.2.- P. 533-543.
3. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE&2 Study. IARC Sci.Publ. № 151.– Lyon, 1998.– 572 p.
4. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Пер. и ред. Н.Н. Блинова. Шестое издание. – СПб: Эскулап, 2003.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого.–М.:Радикс,1994.– 210 с.
6. Mountain C.F. Revisions in the International System for staging lung cancer// Chest.– 1997.–Vol.111.– P.1710–1717.
7. The official statement of the ATS/ERS. Pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer// Amer. J. Respir. Crit Care Med.–1997.–Vol.156.–P.320–332.
8. Kelly K., Crowley J., Bunn R.B. et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial// Proc. ASCO.– 1999.–Vol.18.–Abstr. 1777.
9. Peres C. Principles and Practice of Radiation Oncology. – Philadelphia: J.P. Lippincott,–1997.



## **Рак пищевода**

### **Эпидемиология.**

Рак пищевода (РП) занимает восьмое место среди онкологических заболеваний в мире. Ежегодно фиксируют 412 000 новых случаев РП (6,8 на 100 тыс. населения). Высокой является и смертность от РП – около 340 000 случаев ежегодно.

Наибольшая заболеваемость отмечена в странах Средней и Юго-Восточной Азии, Южной Африки, Южной Америки, Западной Европы (Франция, Великобритания), где она колеблется в пределах 10-17 на 100 тысяч населения. Болеют чаще мужчины, чем женщины в соотношении 2:1. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 50-60 лет.

В Украине заболеваемость составляет 4,0 на 100 тыс. населения, смертность – 3,2 на 100 тыс. населения (2003 год).

### **Этиология:**

- курение, злоупотребление крепкими алкогольными напитками,
- употребление в пищу большого количества маринованной, консервированной пищи, плесневых грибов, горячей и холодной пищи, сырой рыбы,
- дефицит витаминов А и С,
- ожоги,
- ахалазия, пищевод Баретта, синдром Пламмера-Винсона, тилоз, кератодермия, инфицирование вирусом папилломы человека.

### **Особенности метастазирования:**

Лимфогенное метастазирование:

- шейный отдел – внутригрудные лимфатические узлы, шейно-надключичные лимфатические узлы,
- грудной отдел – внутригрудные лимфатические узлы, шейно-надключичные лимфатические узлы, лимфатические узлы брюшной полости, особенно чревного ствола,
- брюшной отдел - лимфатические узлы брюшной полости, особенно чревного ствола, шейно-надключичные лимфатические узлы.

Гематогенное метастазирование:

- печень,
- легкие,
- кости,
- почки,
- надпочечники.

### **Клиника:**

- Местные симптомы:
  - дисфагия,
  - повышенная саливация,
  - боль при глотании,
  - неприятный запах изо рта,
  - регургитация (срыгивание, пищеводная рвота),
  - пищеводное кровотечение.
- Симптомы характерные для распространения на органы грудной полости:
  - боль в груди,
  - одышка,
  - тахикардия после еды,
  - изменение тембра голоса (дисфония),
  - приступы кашля.
- Общие симптомы:
  - слабость,
  - адинамия,
  - безразличие,
  - похудание,
  - обезвоживание.

**Классификация дисфагии**, предложенная профессором А.И. Савицким:

I стадия – затруднение при глотании твердой пищи

II стадия – затруднение при глотании кашицеобразной пищи

III стадия – затруднение при глотании жидкости

IV стадия – полная непроходимость.

### **Классификация TNM:**

T – первичная опухоль

T0 – первичная опухоль не определяется

Tis – carcinoma in situ

- T1 – опухоль инфильтрирует слизистую до подслизистого слоя  
 T2 – опухоль инфильтрирует стенку пищевода до мышечного слоя  
 T3 – опухоль инфильтрирует адвентицию  
 T4 – опухоль распространяется на соседние структуры  
 N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами шейного отдела пищевода являются шейные лимфатические узлы, включая надключичные; для внутригрудного отдела пищевода регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы средостения, перигастральные, исключая чревные лимфатические узлы.

- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов  
 N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов  
 N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

Значительное развитие интраорганной и экстраорганной лимфатической системы с преобладанием продольного вектора лимфооттока над поперечным предопределяет отсутствие сегментарности лимфогенного метастазирования и возможность поражения любой группы лимфоколлекторов при локализации опухоли в различных отделах пищевода.

- M – отдаленные метастазы  
 MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов  
 M0 – нет признаков отдаленных метастазов  
 M1 – имеются отдаленные метастазы

Для опухолей верхнегрудного отдела пищевода:

- M1a – метастазы в шейных лимфатических узлах  
 M1b – другие отдаленные метастазы

Для опухолей среднегрудного отдела пищевода:

- M1a – не применяется  
 M1b – нерезионарные лимфатические узлы и другие отдаленные метастазы

Для опухолей нижнегрудного отдела пищевода:

- M1a – метастазы в чревных лимфатических узлах  
 M1b – другие отдаленные метастазы

#### Группировка по стадиям:

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2 - T3	N0	M0
Стадия IIВ	T1 - T2	N1	M0
Стадия III	T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
Стадия IVА	Любая T	Любая N	M1a
Стадия IVВ	Любая T	Любая N	M1b

#### Диагностика:

- рентгенконтрастное исследование пищевода,
- эзофагоскопия с биопсией,
- внутривидовое УЗИ для оценки размеров и распространенности опухоли,
- компьютерная томография, магниторезонансная томография (МРТ),
- бронхоскопия, позволяющая оценить прорастание опухоли в трахеобронхиальное дерево,
- физикальное обследование, оценка параметров сердечно-сосудистой системы, ФВД.

#### Дифференциальная диагностика.

Заболевания пищевода:

- неспецифические воспалительные процессы – катаральный, язвенный и рубцово-язвенный эзофагит, пептическая язва пищевода,
- рубцовые стриктуры пищевода на почве термических и химических ожогов,
- кардиоспазм, эзофагоспазм, ахалазия пищевода,
- кисты,
- дивертикулы,
- инородные тела,
- варикозное расширение вен,
- специфические воспалительные процессы (туберкулез, сифилис, актиномикоз).

Заболевания окружающих органов:

- медиастинальный рак легкого,
- опухоли средостения,
- загрудинный зоб,
- патология аорты,

- парез глотки и гортани.

**Лечение** больных раком пищевода проводится в зависимости от распространенности опухолевого процесса, локализации в пищеводе, функционального состояния пациента.

При раке шейного и верхнегрудного отделов пищевода хирургическое лечение применяется редко, что обусловлено значительными техническими сложностями операции и сопоставимыми результатами с консервативными методами лечения. Методом выбора является лучевая терапия – дистанционная или сочетанная.

При 0 стадии РП возможно проведение органосохраняющего лечения, которое предполагает диатермокоагуляцию или фотодинамическую терапию. Альтернативным является назначение сочетанной лучевой терапии.

При I-III стадии рака средней и нижней трети пищевода показано хирургическое лечение. Оптимальным является проведение предоперационной дистанционной лучевой терапии. Характер операции зависит от локализации опухоли.

Поражение нижней трети пищевода (нижний грудной и абдоминальный отделы) требует выполнения резекции пищевода по Гарлоку через левосторонний торакоабдоминальный доступ с наложением пищеводно-желудочного анастомоза в левой плевральной полости. При поражении средней трети пищевода выполняют операцию Льюиса, проводимую в 2 этапа (срединная лапаротомия – мобилизация желудка и абдоминального отдела пищевода → правосторонняя торакотомия – мобилизация пищевода с опухолью, резекция его с наложением пищеводно-желудочного анастомоза).

Паллиативные и симптоматические операции включают наложение гастростомы, обходного кишечного анастомоза, реканализацию просвета пищевода путем эндоскопической лазерной коагуляции или диатермии, постановку пищеводных стентов.

Химиотерапия в лечении рака пищевода занимает весьма скромное место, однако, в последние годы получила более широкое распространение, особенно при диссеминированном процессе.

#### **Оценка эффективности лечения.**

Контрольный осмотр через 3 месяца в первые два года и затем каждые 6 месяцев. Эндоскопическое исследование, и контрастная рентгенография пищевода, а также рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости проводят ежегодно и по показаниям через 6 месяцев. Эндоскопическая эзография пищевода позволяет выявить ранние рецидивы и метастазы в лимфатических узлах средостения.

#### **Прогноз.**

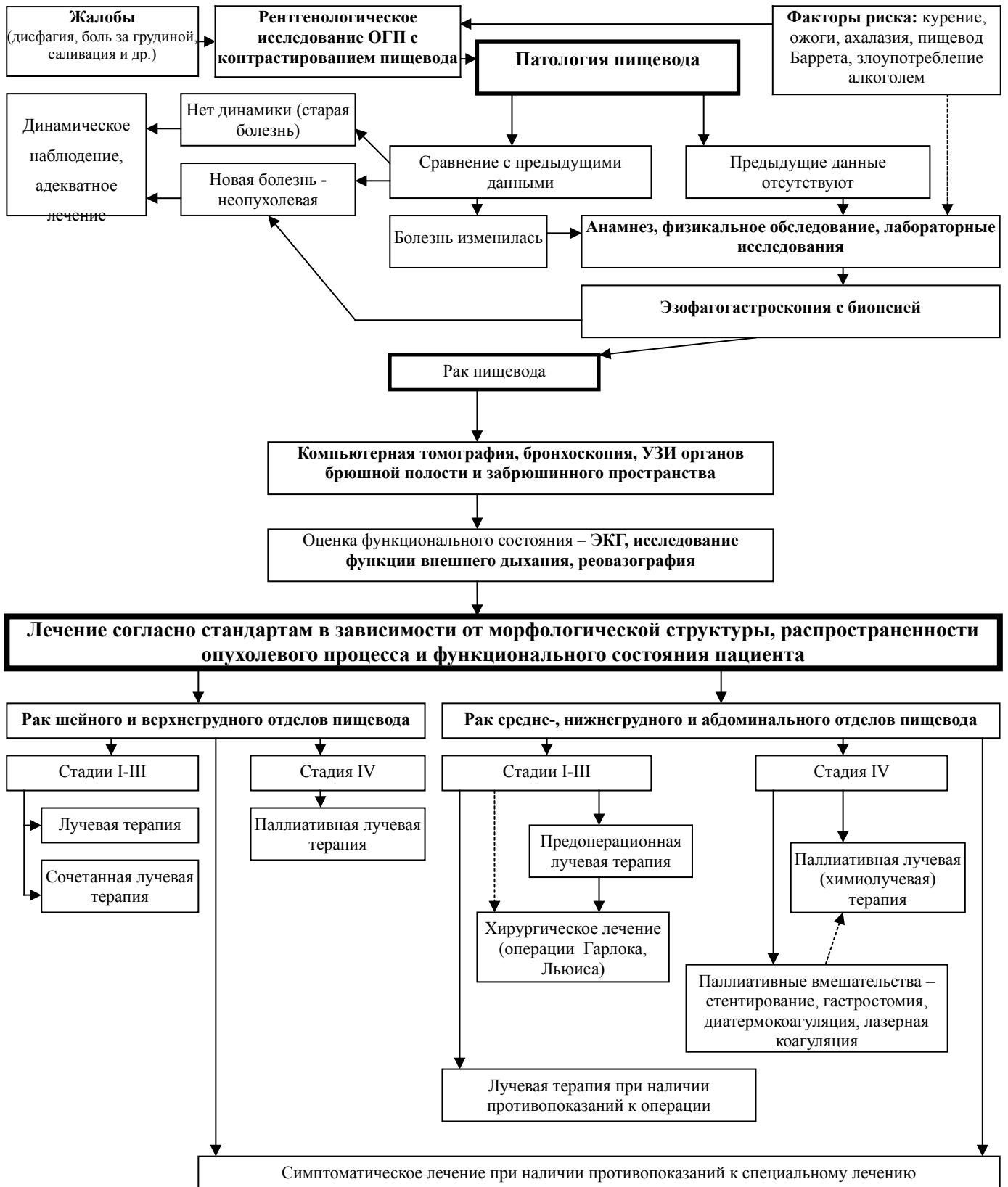
5-летняя выживаемость:

Стадия 0	до 90%
Стадия I	50-60%
Стадия IIА	до 30%
Стадия IIВ	10-30%
Стадия III	до 10%
Стадия IV	до 1%

#### **Список литературы:**

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2001. – С. 85-100.
2. Ганул В.Л., Киркилевский С.И., Крахмалев С.Н. и др. Тридцатилетний опыт хирургического лечения больных раком пищевода (к 150-летию первой операции при раке пищевода) // Онкология.- 1999.-№1.- С.65-68.
3. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. Рак пищевода. – Киев: Книга плюс,- 2003.- 200 с.
4. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Степанов А.А. Внутривисцеральная толстокишечная пластика в хирургии рака пищевода // Приоритетные направления противораковой борьбы в России. – Екатеринбург, 2001. – С. 221-223.
5. Glenn T.F. Esophageal cancer. Facts, figures and screening // Gastroenterol. Nurs. – 2001. – Vol. 24(6). – P. 271-273.
6. Katz D., Rothstein R., Schned A. et al. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93(4). – P. 536-541.
7. Meyenberger C., Fantin A.C. Esophageal carcinoma: current staging strategies // Resent. Results Cancer Res. – 2000. –Vol. 155. – P. 63-72.
8. Wallace M.B., Nietert P.J., Earle C. et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy // Ann Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74(40). – P. 1026-1032.

9. Altorki N., Kent M., Ferrara C., Port J. Three field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236, № 2. – P. 177-183.
10. Entwistle J., Goldberg M. Multimodality Therapy for Resectable Cancer of the Thoracic Esophagus // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. – Vol. 73. – P. 1009-1015.
11. Francis V., DiPierro, Thomas W. Rice et al. Blackstone. Esophagectomy and staged reconstruction // *Europ. J. Cardio thoracic. Surg.* – 2000. – Vol. 17 – P. 702-709.
12. Stilidi I., Davydov M., Bokhyan V., Suleymanov E. Subtotal esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer // *Europ. J. Cardiothoracic. Surg.* – 2003. – Vol. 23. – P. 415-420.



## Опухоли средостения

### Эпидемиология.

Новообразования средостения среди других опухолей занимают особое место, так как они происходят из разнородных тканей и объединяются лишь одними анатомическими границами. Следует выделять первичные новообразования средостения – опухоли и кисты, развившиеся из тканей, эмбриогенетически присущих медиастинальному пространству, или из аберрантных тканей, сместившихся в средостение при нарушении эмбриогенеза. Несмотря на то, что первичные опухоли и кисты отличаются многообразием морфологических форм и различны по генезу, симптоматика, клиническое течение, а также применяемые методы диагностики и лечения имеют много общего.

Среди опухолей других локализаций они составляют 0,5-3%, встречаются одинаково часто у мужчин и женщин.

### Классификация.

Все новообразования средостения подразделяются на следующие группы согласно источнику их происхождения:

1. первичные новообразования средостения
2. новообразования органов средостения (пищевод, трахея)
3. новообразования из тканей, ограничивающих средостения (грудина, плевра, диафрагма)
4. вторичные – метастатические – новообразования средостения

Первичные новообразования средостения в свою очередь включают в себя:

- опухоли вилочковой железы – несмотря на то, что тимус является органом, тимомы относят к первичным опухолям средостения
- неврогенные опухоли – ганглионеврома, параганглиома, шваннома, нейрофиброма, нейрогенная саркома и др.
- лимфомы
- опухоли из тканей, смещенных в средостение – герминогенные опухоли (тератомы, тератобластомы, семиномы, хорионэпителиомы)
- опухоли соединительной, мышечной, сосудистой тканей (фибромы, фибросаркомы, липомы, липосаркомы, ангиосаркомы, мезенхимомы и др.)

**Классификации TNM** для тимом, лимфом, герминогенных и неврогенных опухолей не используются, для сарком применима классификация сарком мягких тканей.

Для опухолей вилочковой железы используется классификация Masaoka A. et al. (1981):

Стадия I - макроскопически – полностью инкапсулированная опухоль; микроскопически – нет инвазии капсулы

Стадия II - макроскопически – инвазия в окружающую жировую клетчатку или медиастинальную плевру; микроскопически – инвазия капсулы

Стадия III - макроскопическая инвазия в окружающие органы (перикард, легкое, крупные сосуды)

Стадия IVa - диссеминация по плевре или перикарду

Стадия IVb - лимфогенные или гематогенные метастазы

**Клиника** зависит от величины, локализации, скорости роста опухоли. Выделяют следующие группы симптомов:

- неврологические – боли, с-м Горнера и др.
- синдром сдавления трахеи или главных бронхов
- общие симптомы – слабость, отсутствие аппетита, утомляемость и др.
- синдром верхней полой вены - "кава-синдром"
- паранеопластические синдромы – миастения, Кушинга и др.
- прочие – дисфагия, деформация грудной клетки, тахикардия и др.

### Диагностика:

- Анамнез, физикальное обследование, лабораторные методы диагностики
- Рентгенологические методы исследования, включая компьютерную томографию и специальные методы исследования – пневмомедиастинография, ангиография
- Трансторакальная пункционная биопсия с морфологическим исследованием пунктата, биопсия периферических лимфатических узлов
- Бронхоскопия, эзофагоскопия
- Торакоскопия, медиастиноскопия, парастернальная медиастинотомия
- Ультразвуковые методы исследования
- Радиоизотопные методы исследования

### Дифференциальная диагностика:

- опухоли органов грудной клетки (легкого, трахеи, пищевода);
- опухоли из тканей, ограничивающих средостение (грудина, диафрагма);
- метастатические опухоли (вторичные);
- первичные новообразования между собой (по гистогенезу, доброкачественное/злокачественное);



- неопухолевая патология (саркоидоз, лимфаденит, сосудистая патология).

**Лечение** больных новообразованиями средостения зависит от характера процесса – доброкачественный или злокачественный, морфологического вида опухоли, взаимоотношения с окружающими структурами, метастазирования.

Доброкачественные опухоли и кисты подлежат хирургическому лечению. Динамическое наблюдение следует признать нецелесообразным, вследствие возможного роста опухоли (кисты), возникновения осложнений, малигнизации. Исключения составляют кардио-диафрагмальные липомы, отличающиеся медленным ростом и отсутствием риска малигнизации, а также наличие у больных тяжелой сопутствующей патологии.

При лечении лимфом средостения (лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы) придерживаются общих принципов (стандартов) лечения этих новообразований.

Злокачественные новообразования подлежат комбинированному (комплексному) лечению. Это связано с высоким риском рецидивирования и метастазирования даже после радикального удаления опухоли. Исключения составляют радио- и химиорезистентные опухоли, такие как фибросаркомы, липосаркомы, хондросаркомы, а также тимомы I стадии. Хирургический этап лечения не планируется у пациентов с IV стадией процесса, функционально иноперабельных больных. Эти больные подлежат консервативному лечению.

В большинстве клиник, по данным литературы, чаще применяется послеоперационная лучевая либо химиотерапия. Однако наш опыт лечения более 1200 больных говорит о преимуществе неоадьювантного воздействия, что позволяет значительно повысить операбельность, снизить риск развития рецидивов и метастазов и, как следствие, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. В последние годы предпочтение отдается регионарной внутриартериальной химиотерапии.

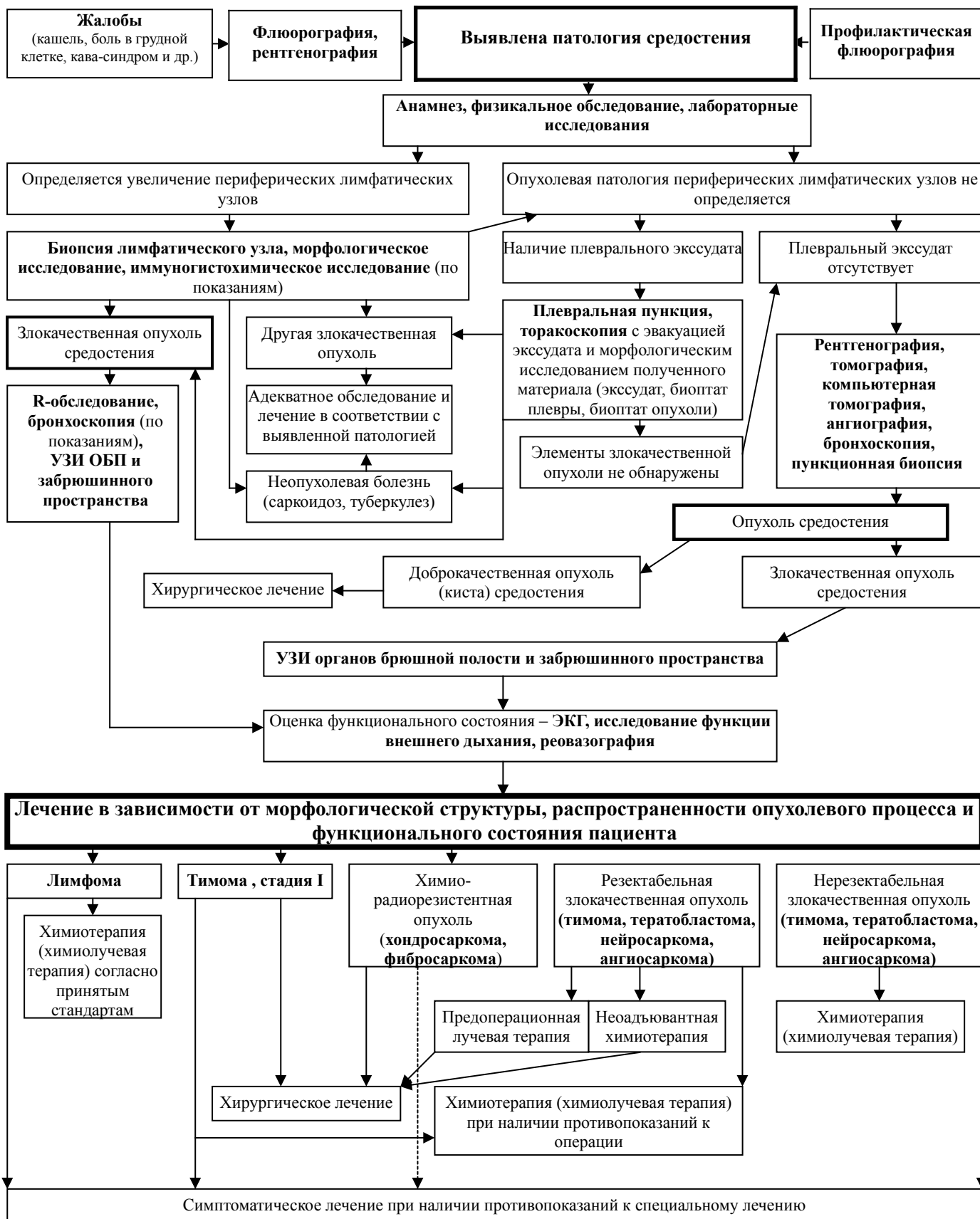
#### **Прогноз.**

5-летняя выживаемость достоверно изучена только при тимомах, удельный вес которых при злокачественных новообразованиях средостения достигает 60%.

Стадия I	–	96%
Стадия II	–	86%
Стадия III	–	49%
Стадия IV	–	23%

#### **Список литературы:**

1. Дедков И.П., Захарычев В.Д. Первичные новообразования средостения.- Киев: Здоров'я, - 1982.- 176 с.
2. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al.: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48 (11): 2485-92, 1981.



## **Злокачественная мезотелиома плевры**

### **Эпидемиология.**

Встречается мезотелиома довольно редко, заболеваемость составляет 1-2 на 100 000 населения в год. Болеют чаще мужчины, чем женщины в соотношении 4:1. Средний возраст больных составляет 60 лет. Отмечены редкие случаи мезотелиомы в детском возрасте как следствие возможного влияния асбеста и облучения.

### **Этиология.**

В большинстве исследований указывается негативное влияние асбеста на развитие заболеваний плевры. Из анамнеза больных мезотелиомой в 80% случаев выявлено длительный контакт больных с асбестом. Легочной асбестоз встречается у 40% больных мезотелиомой.

### **Клиника:**

- одышка, связанная с экссудативным плевритом,
- боль в груди,
- кашель,
- в процессе развития опухоли развиваются общие симптомы – общая слабость, недомогание, потеря аппетита.

### **Диагностика:**

- обзорная рентгенография,
- плевральная пункция,
- торакоскопия,
- диагностическая торакотомия,
- морфологическое исследование плеврального экссудата и биоптатов плевры,
- компьютерная томография,
- УЗИ органов грудной и брюшной полости.

### **Дифференциальная диагностика:**

1. Неопухольевые процессы:
  - неспецифические плевриты,
  - пневмонии,
  - саркоидоз,
  - туберкулез.
2. Различные новообразования:
  - опухоли грудной стенки, диафрагмы,
  - рак легкого,
  - метастатическое поражение плевры при раке легкого, опухолях средостения, лимфомах, раке молочной железы, яичников и др.

### **Классификация TNM (6 издание, 2002 г.):**

T - первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

T1 - опухоль распространяется на париетальную плевру со стороны поражения с очаговым поражением висцеральной плевры или без него

T1a - опухоль распространяется на париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру со стороны поражения. Без очагового поражения висцеральной плевры

T1b - опухоль распространяется на париетальную (медиастинальную, диафрагмальную) плевру со стороны поражения. С очаговым поражением висцеральной плевры

T2 - опухоль распространяется на любую париетальную плевру со стороны поражения и есть один из следующих признаков:

- сливная опухоль висцеральной плевры
- прорастание в диафрагмальную мышцу
- прорастание в паренхиму легкого

T3 - опухоль распространяется на любую париетальную плевру со стороны поражения и есть один из следующих признаков:

- прорастание в эндоторакальную фасцию
- прорастание в жировую ткань средостения
- отдельные очаги опухоли, которые распространяются на мягкие ткани грудной клетки
- поражение перикарда

T4 - опухоль распространяется на любую париетальную плевру со стороны поражения и есть один из следующих признаков:

- диффузное или многоочаговое поражение опухолью, которое распространяется на мягкие ткани грудной клетки
- любое ребро
- распространение через диафрагму на брюшину

- поражение любого органа средостения
- непосредственное распространение на контралатеральную плевру
- прорастание в позвонок
- распространение на внутреннюю поверхность перикарда
- перикардиальный выпот с положительной цитологией
- инвазия в миокард
- распространение на бронхиальное сплетение

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются внутригрудные, лестничные и надключичные лимфатические узлы

NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастазы в лимфатический узел (узлы) со стороны поражения: бронхопульмональные и/или корня легких

N2 - метастазы в лимфатический узел(узлы): под кариной и/или внутренние грудные или медиастинальные со стороны поражения

N3 - метастазы в контралатеральные лимфатические узлы средостения, внутренние грудные, корня легких и/или лестничные или надключичные (со стороны поражения или контралатеральные)

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - отдаленные метастазы не определяются

M1 - присутствуют отдаленные метастазы.

#### Группировка по стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1-2	N1-2	M0
	T3	N0-2	M0
Стадия IV	Любая T	N3	M0
	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Выделяют локализованную (I стадия) и диффузную (II-IV стадии) формы злокачественной мезотелиомы.

#### Лечение.

Вследствие небольшого количества больных и отсутствия рандомизированных исследований четкие стандарты по поводу лечения злокачественной мезотелиомы не приняты. При локализованной мезотелиоме применяют хирургическое лечение (удаление опухоли в пределах здоровых тканей, плеврэктомиа, экстраплевральная пульмонэктомия), лучевую терапию, химиотерапию.

Во многих клиниках оперативное лечение не применяется. Наиболее эффективными схемами химиотерапии являются комбинации включающие цисплатин (дакарбазин+доксорубицин+цисплатин, циклофосфамид+дакарбазин+цисплатин, митомицин+цисплатин) и интерферон.

При распространенной мезотелиоме применяют симптоматическое и паллиативное лечение, которое включает паллиативные курсы химиотерапии, в т.ч. внутривидеальные, плевральные пункции либо торакоскопию с плевродезом.

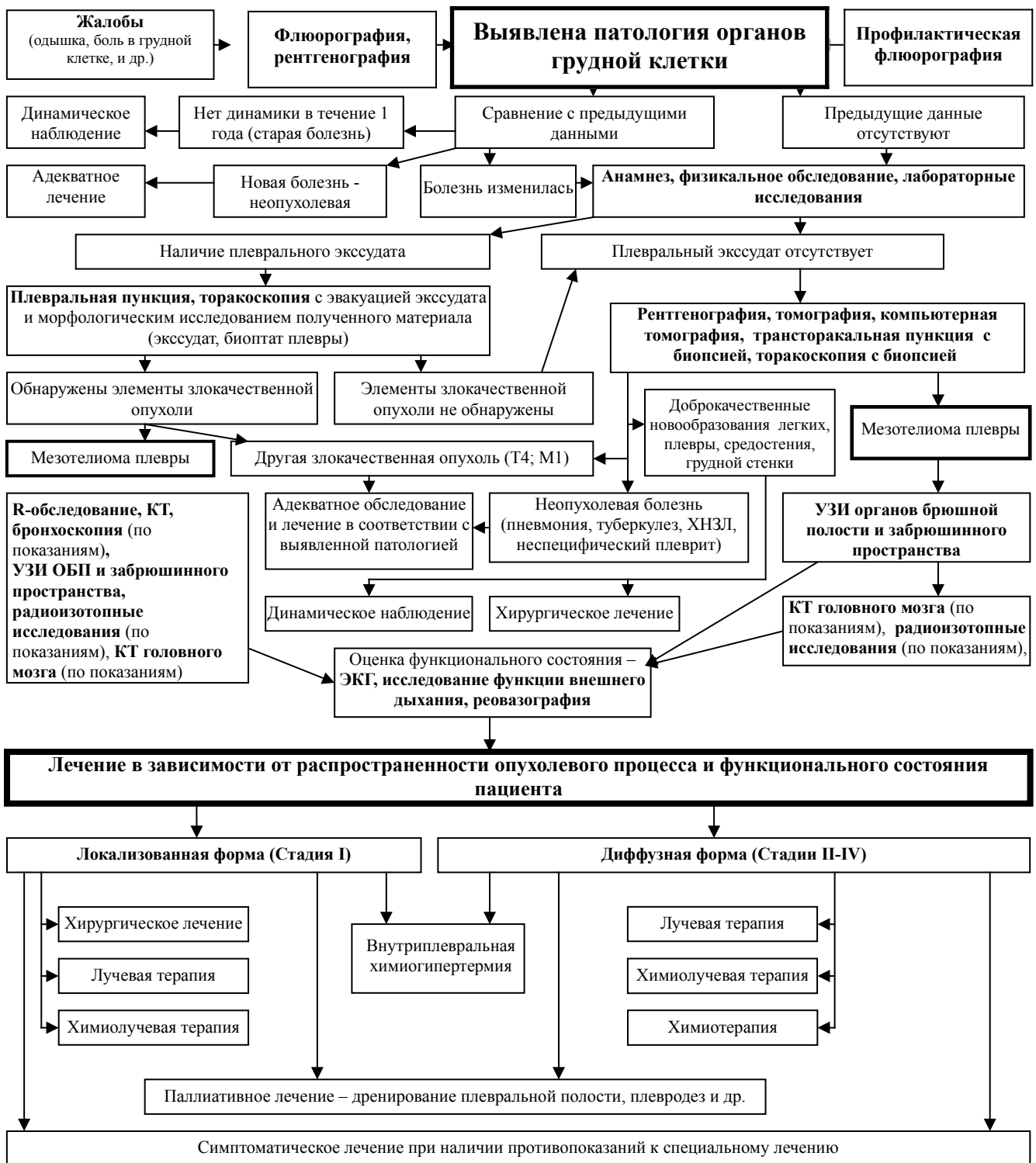
В последнее время появились сообщения об успешном применении внутривидеальной химиогипертермии.

#### Прогноз.

5-летняя выживаемость при I стадии колеблется в пределах 30-46% при применении хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии.

#### Список литературы:

1. Peto R. The causes of cancer // ECCO. – 1999. – Vol. 446. – S125.
2. Справочник по онкологии/ под редакцией С.А.Шалимова, Ю.А.Гриневича, Д.В.Мясоедова.- К.:Здоров'я, 2000.-558с.



## **Опухоли костей**

### **Общие сведения.**

Первичные опухоли костей встречаются относительно редко и составляют 1 - 1,5% от всех онкологических заболеваний (1 – 1,5 случая на 100000 населения). Доброкачественные опухоли костей встречаются в 2-3 раза реже, чем злокачественные. Злокачественные опухоли скелета у мужчин встречаются в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин. Обычно опухоли костей локализируются в длинных трубчатых костях конечностей (от 40 до 70%). Нижние конечности поражаются в 2-2,5 раза чаще, чем верхние. При этом, проксимально расположенные опухоли длинных трубчатых костей чаще характеризуются злокачественным течением. Крайне редко опухоли локализируются в костях стопы и кисти.

Основная часть злокачественных опухолей костей приходится на возраст от 10 до 40 лет. Для детей характерны первичные костные опухоли. Для подросткового и юношеского возраста, из доброкачественных опухолей характерны: хондробластома, хондромисоидная фиброма, остеома; из злокачественных - опухоль Юинга и остеогенная саркома. После 40 лет возрастает удельный вес больных хондросаркомой, ретикулосаркомой, фибросаркомой. На первые десятилетия жизни приходится основной процент диспластических процессов, кист, костно-хрящевых экзостозов, костного ксантоматоза, эозинофильных гранулем; на пожилой возраст - деформирующих остеодистрофий, (болезнь Педжета), вторичные (метастатические) поражения костей. Учитывая относительно низкую распространенность сарком, данные о выживаемости и длительности безрецидивного периода противоречивы, а по некоторым опухолям практически отсутствуют.

Соответственно гистогенетической классификации ВООЗ опухоли делятся на две основные группы - доброкачественные и злокачественные. Тем не менее, понятие "злокачественные" и "доброкачественные" опухоли костей условны, хотя бы потому, что оценка доброкачественного роста характерна для ряда опухолей лишь в определенный промежуток времени и не может быть использована в прогностическом плане. Кроме того, наряду с четко определенными по клинико-морфологической картине двумя видами опухолей существует группа потенциально злокачественных опухолей, которые характеризуются агрессивным инфильтрирующим ростом, со склонностью к рецидивам, но без отдаленных метастазов.

### **Гистологическая классификация первичных опухолей и опухолеподобных поражений костей (ВОЗ 1997).**

#### **I. Костеобразующие опухоли**

А. Доброкачественные: 1) остеома; 2) остеоидная остеома (остеоид-остеома) и остеобластома (доброкачественная)

Б. Злокачественные: 1) остеогенная саркома (остеосаркома); 2) юкстакортикальная (параоссальная) остеосаркома

#### **II. Хрящеобразующие опухоли**

А. Доброкачественные: 1) хондрома; 2) остеохондрома; 3) хондробластома (доброкачественная хондробластома, эпифизарная хондробластома); 4) хондромисоидная фиброма

Б. Злокачественные: 1) хондросаркома; 2) юкстакортикальная хондросаркома; 3) мезенхимальная хондросаркома

#### **III. Гигантоклеточная опухоль (остеобластокластома)**

#### **IV. Опухоли костного мозга:**

1) саркома Юинга; 2) ретикулосаркома; 3) лимфосаркома кости; 4) миеломная болезнь (миелома)

#### **V. Сосудистые опухоли**

А. Доброкачественные: 1) гемангиома; 2) лимфангиома; 3) гломусная опухоль (гломангиома)

Б. Промежуточная группа: 1) гемангиоэндотелиома; 2) гемангиоперицитома

В. Злокачественные: 1) ангиосаркома

#### **VI. Другие соединительнотканые опухоли**

А. Доброкачественные: 1) десмопластическая фиброма; 2) липома кости

Б. Злокачественные: фибросаркома; 2) липосаркома кости; 3) злокачественная мезенхимома; 4) недифференцированная саркома

#### **VII. Прочие опухоли:**

1) хордома; 2) „адамантинома” длинных костей; 3) неврилеммома (шваннома, невринома); 4) нейрофиброма

#### **VIII. Неклассифицируемые опухоли**

#### **IX. Опухолеподобные поражения:**

1) солитарная костная киста (простая или однокамерная); 2) аневризматическая костная киста; 3) юкстакортикальная костная киста (внутрикостный ганглион); 4) фиброзный дефект метафиза (неоссифицирующая фиброма); 5) эозинофильная гранулёма; 6) фиброзная дисплазия; 7) „оссифицирующий миозит”; 8) „опухоль Брауна” („коричневая опухоль”) при гиперпаратиреозе; 9) костно-хрящевые экзостозы

**Этиология и патогенез.** В настоящее время не выявлено достоверных этиологических факторов развития опухолей костей. Несомненная, но вероятно не единственная роль принадлежит небольшим дозам радиационного облучения кости. Определённая роль принадлежит вирусному и химическому воздействию. Роль травмы оценивается неоднозначно. Вероятно, имеет место только фактор пускового момента развития клинических проявлений уже возникшей опухоли после действия травмирующего агента. Часть опухолей костей развивается из предшествующих доброкачественных опухолей или опухолеподобных образований, хронических воспалительных процессов, особенно

неверно и(или) неадекватно пролеченных. Возникновения рецидива доброкачественной опухоли кости всегда таит угрозу малигнизации. Кроме этого, в детском возрасте в возникновении костных опухолей несомненная роль принадлежит нарушению синхронности роста кости и остеогенеза.

**Клиника.** Для опухолей костей характерна триада симптомов: наличие опухоли, боль и нарушение функции поражённого отдела скелета. При локализации в костях черепа, позвоночнике или вблизи крупных нервных стволов присоединяются неврологические симптомы. На ранних стадиях опухолевого процесса симптоматика крайне скудна. Мало страдает общее состояние пациента, не изменяются показатели лабораторных исследований.

**Диагностика.** В комплекс обязательных исследований входит тщательный сбор анамнеза, изучение клинических проявлений процесса, обзорная, при необходимости контрастная ангиография. По показаниям выполняется радионуклидное обследование метилendifосфонатом технеция-99, таллием-201, галлием-67 цитратом, компьютерная или магниторезонансная томография (КТ и МРТ). Оценка поражения мягких тканей возможна при использовании сонографии. Морфологическая верификация опухоли проводится методом пункционной или (предпочтительнее) трепанбиопсии. Оптимально проведение последних под контролем УЗИ, рентгенологического исследования или КТ.

**Лечение.** Для лечения опухолей костей, в настоящее время применяют хирургическое, лучевое и лекарственное лечение, а также их сочетания.

Хирургическое лечение включает калечащие: (ампутация, экзартикуляция) и органосохранные (экскохлеация, краевая и сегментарная резекция, резекция суставных концов с замещением дефектов костей пластическими материалами, костными алло- и ауто трансплантами, полимерными материалами типа гидроксилатапата) операции, эндопротезирование крупных суставов современными эндопротезами, дистракционный чрезкостный остеосинтез аппаратами Илизарова. В литературе встречаются сообщения о применении криохирургических методов лечения сарком костей. Ампутация и экзартикуляция выполняются при местно распространённых процессах, когда органосохранная операция невыполнима. Если появляется возможность абластично удалить опухоль, то даже при наличии солитарных метастазов выполняется эндопротезирование или костная пластика в сочетании с химио- и лучевым лечением. Для оптимизации проведения последнего, края резекции размечают металлическими скобками.

Из-за относительно низкой радиочувствительности (кроме саркомы Юинга, ретикулосаркомы, миеломы), лучевая терапия (ЛТ) при опухолях костей как самостоятельный метод лечения не используется, а применяется в качестве адьюванта к хирургическому.

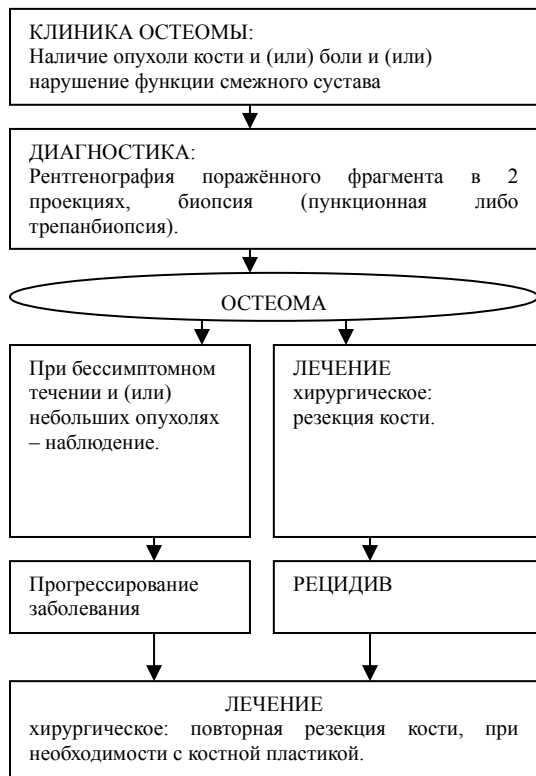
Химиотерапия (ХТ) более эффективна при эндоваскулярном введении препаратов. При отсутствии аппаратуры для внутриартериального введения, возможно проведение системной терапии по схеме: ифосфамид по 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, месна по 660 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 4 ч на протяжении 48 ч после введения ифосфамида, цисплатин по 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 3-й день, винкристин по 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день. Альтернативная схема: доксорубин по 25 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 3 день, цисплатин по 100 мг/м<sup>2</sup> (длительная инфузия) в первый день. Циклы повторяют каждые 3-4 недели. На современном этапе лечение большинства опухолей костей рекомендуется начинать с внутриартериальной суперселективной ХТ на протяжении 4 дней (от 2 до 5-6 курсов в зависимости от переносимости лечения и его эффективности) препаратами платины, адриабластином, метотрексатом. Интервалы между курсами 3-4 недели. После окончания ХТ проводится предоперационная ЛТ в СОД 20-25 Гр с последующей радикальной операцией. В послеоперационном периоде назначается 5-6 курсов адьювантной системной ХТ. При отказе от ампутации или невозможности радикальной операции проводится ЛТ в СОД 50-60 Гр с последующими 6 курсами ХТ. В настоящее время изучается целесообразность эскалации дозы химиопрепарата с одновременным применением гемопоэтических факторов роста (G-GSF – фактора, стимулирующего колонию гранулоцитов, GM-CSF - фактора, стимулирующего колонию гранулоцитов и макрофагов).

## **I. Доброкачественные опухоли.**

**(1) Остеома** развивается из остеобластов костной ткани и представляет собою нормальную компактную или губчатую кость с некоторыми элементами перестройки и составляет 1,9 –8% всех новообразований скелета. Встречается чаще в возрасте 10-25 лет.

Остеома - одна из наиболее доброкачественных опухолей костной ткани, растёт медленно. Как правило, остеомы располагаются на внешней поверхности кости, но, встречаются и так называемые „внутрикостные остеомы” (эностозы), которые медленно увеличиваются в размерах на протяжении многих лет без клинических проявлений. Излюбленная локализация остеомы - плоские кости черепа (лобная, затылочная), стенки лобных, гайморовых пазух, бедренная и плечевая кости.

**а. Клиника.** Остеома, расположенная на внешней пластинке костей черепа, проявляется в виде плотного, недвижимого, безболезненного образования с гладкой поверхностью. Развиваясь на внутренней пластинке костей свода черепа, остеома может вызывать головную боль, расстройства памяти, эпилептические припадки, симптомы повышения внутричерепного давления. При росте опухоли в области турецкого седла могут появляться гормональные нарушения. При локализации в области околоносовых пазух (за счет раздражения первой ветви тройничного нерва) возникают разнообразные глазные симптомы - экзофтальм, диплопия, снижение зрения, анизокория, птоз и т.д. Располагаясь вблизи нервного корешка, локализуясь в дужке или отростке позвонка, остеома может вызывать болевой синдром, симптомы компрессии спинного мозга, деформацию позвоночника. Остеомы длинных трубчатых костей растут медленно и представляют экзофитные образования в метафизарных и метадиафизарных отделах.



Множественные остеомы встречаются крайне редко, но могут быть частью синдрома Гарднера - наследственного заболевания, который проявляется клинической триадой: полипоз толстого кишечника, множественные остеомы разнообразной локализации и опухоли мягких тканей.

**б. Диагностика.** Основным методом диагностики является обзорная рентгенограмма поражённого сегмента скелета. По строению и рентгенологической картине различают компактные, губчатые и смешанные остеомы.

Компактные остеомы поражают чаще плоские кости черепа, губчатые и смешанные - длинные трубчатые кости. Рентгенологически компактные остеомы выявляются в виде плотного контрастного, гомогенного, с ровными контурами и четкими границами образования округлой или овальной формы на широкой основе.

Губчатые остеомы (в особенности в костях свода черепа) выявляются как дополнительные образования, имеют четкие контуры, которые плавно переходят на замыкающую пластинку здоровой кости.

Существенным методом диагностики служит пункционная или трепанбиопсия опухоли.

Дифференциальную диагностику остеом обычно проводят с гиперостозами, оссифицирующим миозитом, гематомой, остеохондромой и метастазами рака.

**в. Лечение** остеом только хирургическое. Оно показано при клинической симптоматике или для косметического эффекта. Операция состоит в удалении опухоли с обязательной резекцией подлежащей пластинки здоровой кости. В случаях бессимптомного течения и небольших размерах опухоли считают целесообразным лишь динамическое наблюдение.

Хирургическое вмешательство по поводу остеом, которые локализируются в метафизарной зоне длинных трубчатых костей у детей, требует определенной осторожности, поскольку возможно нарушение роста конечности.

**г. Прогноз** – благоприятный.

**(2) Остеоид-остеома** - доброкачественное остеобластическое образование, которое характеризуется малыми (до 1 см) размерами, четкой границей и (как правило) выраженной зоной реактивного костеобразования. Гистологически представляет собою клеточную, хорошо васкуляризованную ткань, которая состоит из незрелой кости и остеоида.

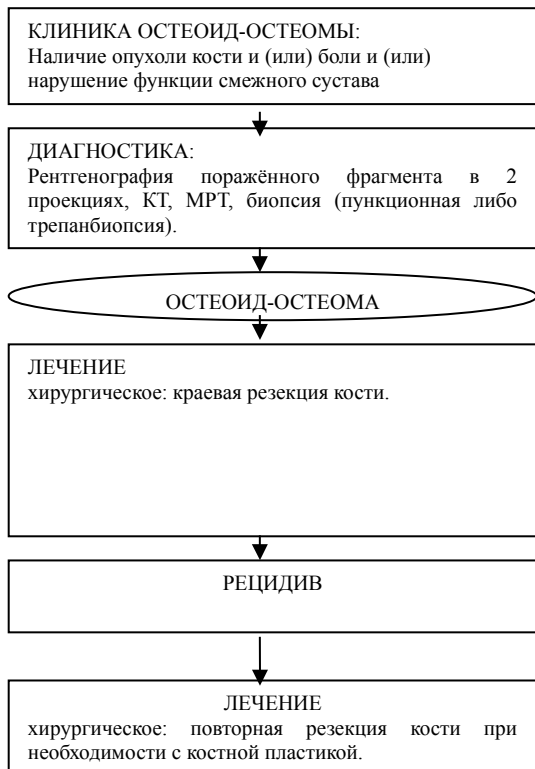
Остеоид-остеома составляет 10-11% всех доброкачественных опухолей костей. Чаще возникает у мужчин.

Основная масса приходится на второе десятилетие жизни (50-60%). Локализация заболевания - длинные трубчатые кости нижних конечностей, реже - плечевая кость. Поражаются также кости запястья, предплюсны, а также фаланги пальцев, кости таза, позвоночника.

**а. Клиника.** Обычно первым симптомом является сильная боль, усиливающаяся ночью. Боль может длиться месяцами и годами. Возможно, течение процесса без боли.

При поверхностно расположенных очагах часто наблюдается атрофия мышц конечностей, небольшая припухлость, редко - легкая гиперемия кожи. Расположение вблизи сустава может вызывать явления реактивного артрита с иррадиацией боли в сустав. Если процесс локализуется в костях таза, возможна иррадиация болей в нижние конечности. При локализации опухоли в позвоночнике (дужки или отростки шейных, поясничных и крестцовых позвонков) из-за выраженного болевого синдрома могут возникать функциональные нарушения статики позвоночника: исчезновение физиологических изгибов, сколиозы с вогнутостью в сторону очага, ригидность длинных мышц спины на стороне патологии. При поражении шейного отдела наблюдается вынужденное положение по типу кривошеи с наклоном в большую сторону. Для диагностики применяют нагрузку по оси позвоночника, постукивание по остистым отросткам, которые часто позволяет локализовать опухоль.

**б. Диагностика.** Основной метод – рентгенологический. Рентгенологически в губчатом или корковом веществе кости выявляют округлый, овальный или щелевидный дефект размером от 0,5 до 1-2 см с четко очерченными контурами. Иногда вокруг этого дефекта определяется узкая полоска просветления. В центре





просветления нередко удаётся определить секвестроподобную тень. Окружающая костная ткань склерозирована и утолщена на участке, в несколько раз превышающем по размерам саму опухоль. Если в центре очага преобладает незрелая костная ткань, то рентгенологически определяется секвестроподобная тень, если остеοидная - просветление. Замещение центральной зоны ретикулярной тканью даёт рентгенологический симптом - "кольцевой секвестр".

В зависимости от локализации опухоли в кости можно наблюдать 3 вида рентгенологической картины:

- 1) кортикальный, (который наиболее часто встречается);
- 2) медуллярный;
- 3) субпериостальный.

При локализации процесса в костях таза, позвоночнике диагноз остеοид-остеомы поставить бывает непросто. Рядом с классической рентгенологической картиной можно наблюдать неравномерное сужение суставной щели, расширение корня дужки или умеренное вздутие соответствующего отдела дужки позвонка или отростка с наличием зоны склероза. Диагностировать замаскированный очаг остеοид-остеомы может помочь томография, компьютерная томография и ангиография. Существенную помощь в диагностике оказывает пункционная или (оптимально) трепанбиопсия опухоли.

**в. Лечение.** Единственным методом лечения остеοид-остеомы – хирургический, т.е. краевая резекция кости.

Опухоль удаляется в одном блоке вместе с участком склероза вокруг нее.

**г. Прогноз.** При радикально выполненной операции при остеοид-остеоме прогноз благоприятный.

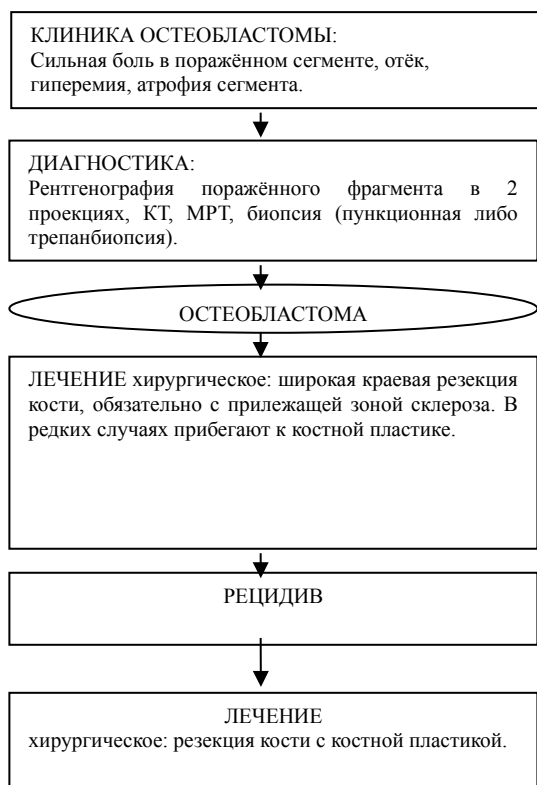
**(3) Остеобластома** (гигантская остеοид-остеома) - доброкачественная опухоль с гистологическим строением, аналогичная остеοид-остеоме, но характеризуется большими размерами (свыше 1 см), в которой практически отсутствует зона реактивного костеобразования.

Остеобластома встречается значительно реже, чем обычная остеοид-остеома. Наиболее часто поражается позвоночник, потом - бедренная, большеберцовая и тазовая кости. Несмотря на доброкачественный характер остеобластомы, необходимо помнить о возможности ее злокачественной трансформации.

**а. Клиника.** Главным симптомом, как правило, является сильная боль, которая проходит после приёма нестероидных противовоспалительных препаратов. В целом процесс более агрессивный, клинические симптомы нарастают быстрее, чем при остеοид-остеоме.

При поверхностном расположении опухоли более активно проявляются локальные симптомы: отек, гиперемия, атрофия. При поражении позвоночника остеобластома может прорасти в спинномозговой канал и вызывать компрессию спинного мозга или его корешков.

**б. Диагностика.** Выполняется обзорная рентгенография поражённого сегмента в 2-х проекциях. Рентгенологическая симптоматика в целом состоит из 3 основных типов: кортикальный, медуллярный и периостальный. Рентгенологические изменения характеризуются остеолитическим очагом более 2 см в диаметре, с незначительным перифокальным склерозом или без него. Форма новообразования округлая или овальная, с неровными нечеткими контурами. Опухоль интенсивно, но неравномерно содержит известковые включения. Из-за больших размеров возможен прорыв кортикального слоя с переходом за границы кости в мягкие ткани. При этом в трубчатых костях диафиза и эпифиза определяют большие поля остеοлиза. Микроскопическая структура остеобластом аналогична остеοид-остеоме. При цитологическом исследовании, выявляют большие одноядерные клетки (osteобласты), одиночные



osteокласты, клетки периферической крови.

В плане дифференциальной диагностики при остеοид-остеоме и остеобластоме необходимо иметь в виду такие заболевания, как хронический костный абсцесс (абсцесс Броде), периоститы разнообразной этиологии, медуллярная остеοма, оссифицирующая фиброма, остеобластокластома и остеосаркома. Окончательным подтверждением диагноза является гистологическая верификация опухоли трепанбиопсией.

**в. Лечение.** В настоящее время единственным адекватным методом лечения остеобластомы является хирургический - краевая резекция кости. Рекомендуют удалять опухоль вместе с участком склероза вокруг нее, преимущественно в одном блоке. При остеобластоме (в силу ее большей агрессивности) необходимо делать более широкую резекцию кости, дополняя, в случаях необходимости, костной пластинкой.

**г. Прогноз,** как правило, благоприятный.

**(4) Остеохондрома** (костно-хрящевой экзостоз) - доброкачественная опухоль костей, которая занимает промежуточное положение между остеомой и хондромой. В ней различают костную основу и внешний хрящевой покров. Классификация ВОЗ дает этой опухоли такое определение: остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз). Основанием для этого является тождественная гистологическая структура остеохондромы и костно-хрящевого экзостоза. Остеохондрома может встречаться в виде одиночного или множественных образований - множественные наследственные экзостозы („диафизарная аплазия” или „наследственная деформирующая хондродисплазия”). Заболеванием страдают в основном лица детского и подросткового возраста (60-70% младше 20 лет). Рост опухоли обычно прекращается после созревания скелета. Локализуется остеохондрома чаще в длинных трубчатых костях, в зонах наиболее интенсивного роста хряща. Больше 30% опухолей возникает вблизи коленного сустава. Вторым по частоте локализаций следует плечевая кость, как правило, внутренняя поверхность её верхней трети. Часто остеохондромы возникают в головке малоберцовой кости, костях таза, в позвоночнике.

**а. Клиника.** Клинические проявления остеохондромы зависят от ее локализации, размеров, направления и темпа роста, взаимоотношений с прилегающими органами и тканями.

При расположении и росте опухоли вблизи сустава первыми признаками могут быть симптомы нарушения функции конечности, связаны с чисто механическим препятствием или повторным реактивным артритом. При росте опухоли вглубь таза или в сторону грудной полости возможные сдвиги и сдавление внутренних органов, сосудов, нервов, атрофия и деформация ребер от сдавления, что может, проявляться болями и соответствующей симптоматикой. В позвоночнике остеохондрома локализуется чаще всего в средне грудном и поясничном отделах, хотя практически может встречаться в любом отделе позвоночника. Опухоль поражает одинаково часто дужки и отростки позвонков, но никогда не исходит из тел позвонков. Больные обычно жалуются на боли и ограничение подвижности в соответствующем отделе позвоночника, в особенности при ходьбе и подъеме веса. Как правило, боли локализуются на стороне опухоли. При локализации опухоли в области коленного и голеностопного суставов, плечевой кости первое проявление заболевания - появление плотного, неподвижного, безболезненного образования с гладкой или немного шероховатой поверхностью. В некоторых случаях может быть воспалительный процесс слизистой сумки, который покрывает опухоль.

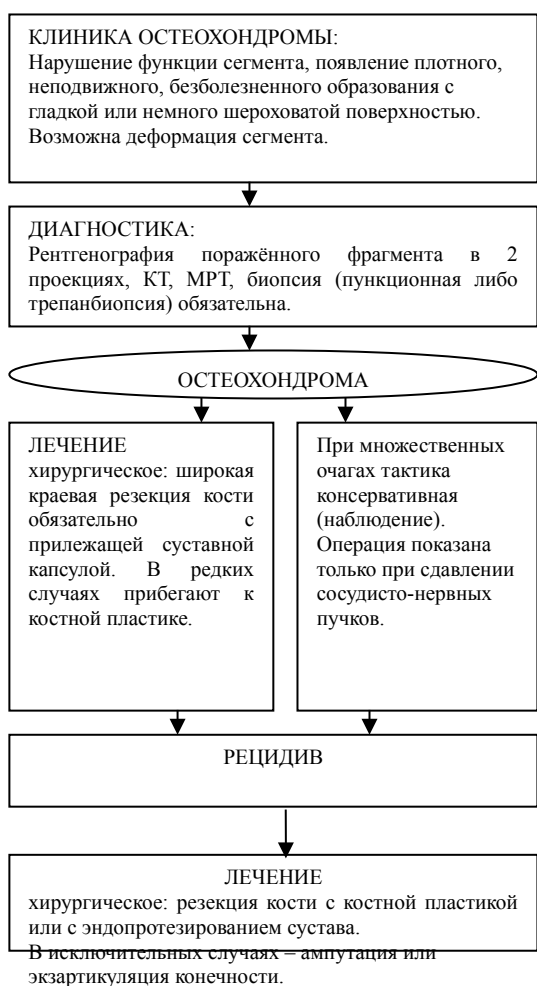
Так как размеры опухоли могут быть очень большими, то при экстравертебральном росте опухоли удаётся прощупать опухоль или заметить припухлость. Распространяясь внутрь, в сторону грудной клетки, при достижении больших размеров опухоль вызывает значительную атрофию, смещение и деформацию ребер. При росте опухоли в сторону позвоночного канала и межпозвоночного отверстия имеют место соответствующие проводниковые или корешковые неврологические симптомы. Клинические симптомы обычно нарастают постепенно из-за медленного роста опухоли. В связи с этим установлением диагноза и госпитализация больных порой происходит через годы от начала заболевания.

**б. Диагностика.** Обязательно рентгенологическое исследование. Опухоль проявляется в виде четко очерченного образования по форме напоминающее букет, которое расположено на более или менее широкой ножке. Во всех случаях основа опухоли непосредственно переходит в кортикальный слой кости. Поверхность опухоли бугристая, структура её неомогенная. На фоне светлого хряща значительные тени кальцинатов, костные островки правильной формы. Хрящевая верхушка опухоли может быть не видима, рентгенологические размеры опухоли в этом случае будут меньше действительных. При локализации в позвонках и иных плоских костях опухоль часто не имеет характерных для неё признаков - ножки и типичной формы „букета”. Просто основа плотнее остальной части опухоли. Поверхность бугристая и резко очерченная.

Обязательным является получение биопсийного материала. Микроскопически опухоль состоит из двух тканей, соединенных в единый узел. Узкая поверхностная часть представляет собой гиалиновый хрящ зрелого типа с беспорядочно расположенными клетками разного размера. На

границе хряща и кости гиалиновые участки внедряются в костную ткань и подвергаются замещению и оссификации. После возникновения рецидива из-за нерадикальной операции возможна малигнизация.

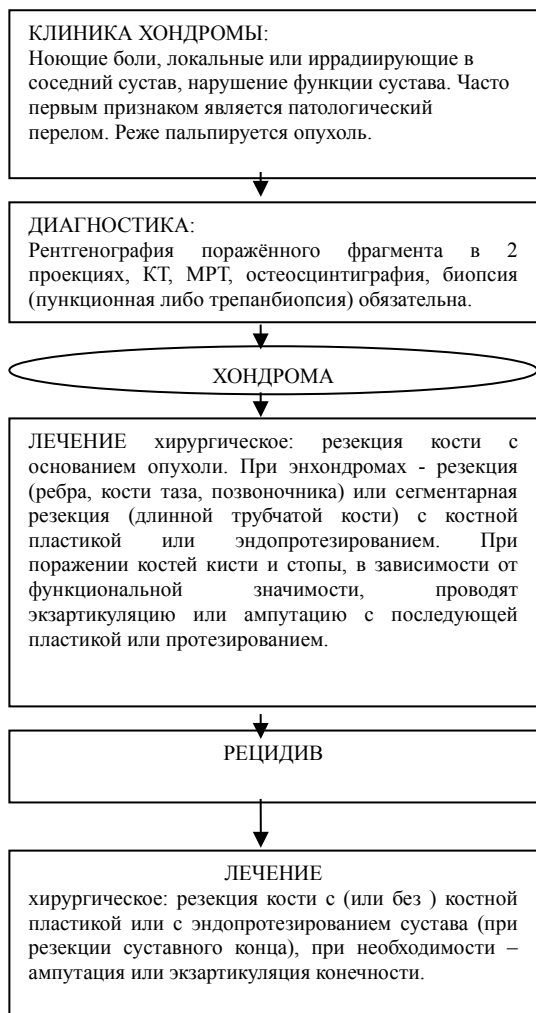
**в. Лечение** остеохондром только хирургическое: краевая резекция кости с участком здоровой ткани в области основы опухоли вместе с капсулой сустава, которая прилегает к верхушке. При показаниях – костная пластика. При множественных экзостозах с учетом прекращения их роста после завершения полового созревания придерживаются



консервативной тактики. Операция показана лишь в случаях возникновения вторичной симптоматики (сдавление нервно-сосудистого пучка, ограничение функции конечности, развитие бурситу), при увеличении размеров опухоли.

#### г. Прогноз – благоприятный.

**(5) Хондрома** - доброкачественная опухоль, которая развивается из хрящевой ткани и составляет 10-15% всех доброкачественных опухолей скелета и до 12% среди всех опухолей костной системы. Хондрома имеет потенциальную злокачественность. От 5 до 8% доброкачественных хондром превращаются в хондросаркому.



Опухоль может быть одиночной или множественной. Хондрома возникает чаще всего у лиц в возрасте от 10 до 30 лет. Локализуется в основном в коротких трубчатых костях кисти, стопы (до 80%), реже - в ребрах, длинных трубчатых костях. В костях таза хондрома встречается редко (3-5%), в позвоночнике, грудине - еще реже (0,5%). Большинство хондром располагается центрально в костномозговом канале - энхондромы. Реже хондрома располагается вне кости, в непосредственном контакте с прилегающей надкостницей - экхондрома (периостальная или юкстакортикальная хондрома).

**а. Клиника.** Протекает чаще бессимптомно. Возможны - умеренно выраженные непостоянные боли и утолщение одной из фаланг. Энхондромы обычно бывают множественными, часто двухсторонними. При опухолях больших размеров возникает деформация кисти или стопы с нарушением функции конечности. При локализации в длинных трубчатых костях характер и степень выраженности болевого синдрома зависит от глубины расположения хондромы и отношения к соседнему суставу. При энхондромах клинические симптомы нередко впервые появляются лишь после развития патологического перелома. Энхондромы характеризуются постоянно возрастающими ноющими болями, локальными или иррадиирующими в соседний сустав. Позднее появляются косолапость и нарушение функции сустава. Энхондромы костей таза могут продолжительное время себя не проявлять, и выявляются случайно при рентгенологическом исследовании по другому признаку. Экхондромы при локализации в лобковых, седалищных костях иногда манифестируют симптомами нарушения функции тазовых органов. В позвоночнике хондромы ущемляют чаще ниже-шейные позвонки, исходя с их поперечных отростков, реже тела и дисков. Если опухоль растет в экстравертебральном направлении и достигает значительных размеров, то она может быть пропальпирована или определяться на глаз в виде местной припухлости. При этом опухоль может вызывать сдавление нервного корешка или сосудов с соответствующей симптоматикой. При прорастании в

позвоночный канал опухоль может вызывать экстрадуральное сдавление спинного мозга, разнообразной степени, болевой синдром и деформацию соответствующего отдела позвоночника.

**б. Диагностика.** Основным является рентгенологический метод. Энхондрома рентгенологически определяется в виде очага деструкции овальной или округлой формы с полициклическими, четко очерченными контурами. Кость неравномерно расширена. Корковый слой также неравномерно истончен до тонкой полоски, но местами может быть утолщен. При вовлечении в процесс эпифизарных хрящей у детей и подростков можно видеть торможение роста кости в длину или ее деформацию. При локализации опухоли в эпифизе возможны внутрисуставные патологические переломы. При хондромах позвоночника больших размеров определяется утончение коркового слоя позвонка или отростка и дужки, изменение их формы. Экхондромы характеризуются краевым вздутием кости или краевой деструкцией, на уровне которых располагается дополнительное образование, чаще на широкой основе, с большим диапазоном известковых включений.

Желательна радионуклидная диагностика. Обязательно получение морфологического материала трепанбиопсией.

В дифференциальной диагностике следует иметь в виду, прежде всего солитарную кисту и литический вариант остеобластокластомы.

**в. Лечение** хондром только хирургическое.

Выполняют краевую резекцию кости с широким удалением основы опухоли. При энхондромах - резекция (ребра, кости таза, позвоночника) или сегментарная резекция (длинной трубчатой кости) с костной пластикой или эндопротезированием. При поражении костей кисти и стопы, в зависимости от функциональной значимости, проводят экзартикуляцию или ампутацию с последующей пластикой или протезированием.

#### г. Прогноз – благоприятный.

**(6) Хондробластома** - редкая (1%) доброкачественная хрящевая опухоль, но описаны единичные случаи озлокачествления. Чаще болеют мужчины на 2-3-е десятилетия жизни (91%). Излюбленной локализацией является проксимальный эпифиз плечевой кости, реже - эпифизы бедренной и большеберцовой костей вблизи коленного сустава.

**а. Клиника.** Симптоматика крайне скудная. Боли могут носить как периодический характер, так и постоянно выраженный, вплоть до интенсивного. В запущенных стадиях заболевания, при умеренном синовите, и в особенности при выходе опухоли за границы кости, удаётся прощупать опухоль в виде округлого или овального образования или неравномерно увеличенного эпифиза кости.

КЛИНИКА ХОНДРОБЛАСТОМЫ:  
Симптоматика крайне скудна. Иногда манифестирует болевым синдромом. Реже пальпируется опухоль.

ДИАГНОСТИКА:  
Рентгенография поражённого фрагмента в 2 проекциях, КТ, МРТ, остеосцинтиграфия, биопсия (пункционная либо трепанбиопсия) обязательна.

ХОНДРОБЛАСТОМА

ЛЕЧЕНИЕ хирургическое: краевая резекция кости, эксхолеация опухоли с термокоагуляцией, с последующей костной пластикой. При значительном распространении – резекция суставного конца кости с эндопротезированием или экзартикуляция.

РЕЦИДИВ

ЛЕЧЕНИЕ хирургическое: резекция кости с костной пластикой или (при резекции суставного конца) с эндопротезированием сустава, при необходимости – ампутация или экзартикуляция конечности.

КЛИНИКА ХОНДРОМИКСОИДНОЙ ФИБРОМЫ:  
Боль и припухлость поражённого сегмента. Пальпируется болезненная, тугоэластической консистенции опухоль с гладкой сферической поверхностью.

ДИАГНОСТИКА:  
Рентгенография поражённого фрагмента в 2 проекциях, КТ, МРТ, биопсия (пункционная либо трепанбиопсия) обязательна.

Хондромиксоидная фиброма.

ЛЕЧЕНИЕ хирургическое: резекция поражённого участка кости с зоной склероза и костной пластикой дефекта.

РЕЦИДИВ

ЛЕЧЕНИЕ хирургическое: резекция кости с костной пластикой.

**б. Диагностика.** Основным методом диагностики – рентгенологический. В губчатом веществе эпифиза или метафиза, определяют один или несколько очагов деструкции круглой или овальной формы, расположенной всегда эксцентрично, в стороне от осевой линии кости, ближе к поверхности. Контуры очагов деструкции четкие, окруженные узкой зоной склероза. Возможно умеренное вздутие кости, которое сопровождается приподнятостью, подрытием изнутри и утончением кортикального слоя. Иногда может иметь место рассасывание замыкающей пластинки и выход опухоли в мягкие ткани. Очаги просветления из-за наличия точечных известковых включений имеют неоднородное строение. Очаги опухоли в плоских костях имеют свои особенности: не имеют склеротического контура, несмотря на достаточно четкое отграничение от здоровой кости, и не содержат участков кальцификации.

Желательно радионуклидное исследование. Биопсия (пункционная или трепан-) обязательна.

Дифференциальный диагноз хондробластомы на микроскопическом уровне возможный с саркоматозной опухолью, хондромиксоидной фибромой и остеокластомой. При установлении правильного диагноза следует опираться на отсутствие атипизма клеток, наличие участков хрящевой дифференциации. В клинической практике дифференцировать хондробластому необходимо с туберкулезом суставов, абсцессом Броди, хондромой, остеобластомой, хондросаркомой.

**в. Лечение** хондробластомы только хирургическое. Выполняется резекция кости, эксхолеация опухоли с термокоагуляцией, с последующим ауто- или аллопластическим замещением дефекта. Резекция суставного конца кости рекомендуется в случаях злокачественной формы опухоли, при рецидивах или в запущенных случаях при значительной местной распространенности процесса.

**г. Прогноз.** За исключением единичных случаев малигнизации, прогноз – благоприятный.

**(7) Хондромиксоидная фиброма** - редкая (0,5-1%) доброкачественная хрящевая опухоль.

Опухоль наблюдается в любом возрасте, но пик заболевания приходится на 2-е десятилетие жизни. Излюбленная локализация опухоли - зона метафизов длинных трубчатых костей нижних конечностей, в особенности в проксимальном конце большеберцовой кости. Нередко поражаются кости предплечья, плюсны. Описаны случаи локализации опухоли в остистых отростках позвонков, ребрах.

Характеризуется дольчатыми полями веретенообразных или звездчатых клеток с богатым миксоидным или хондромиксоидным межклеточным матриксом, разделенным клеточными зонами, в которых представлены клетки веретенообразной или округлой формы и многоядерные гигантские клетки.

**а. Клиника.** В области опухоли определяется локальная боль и припухлость. Реже пальпируется болезненная, тугоэластической консистенции опухоль с гладкой сферической поверхностью.

**б. Диагностика.** Основной метод диагностики – рентгенологический. Определяют эксцентрично расположенный, чаще вытянутой формы, очаг деструкции в метафизе кости. Местами в опухоли видна трабекулярность, которая ограничена облаковидными тенями опухолевой ткани. Внешние контуры опухоли определены атрофически-утонченным кортикальным слоем, который может быть раздутый и местами прерывается с образованием выступов за счет периостальной реакции. При разрушении кортикального слоя определяется лучистый периостит. Когда опухоль локализуется в коротких трубчатых костях, ребрах, то поражается вся кость. Трепанбиопсия обязательна.

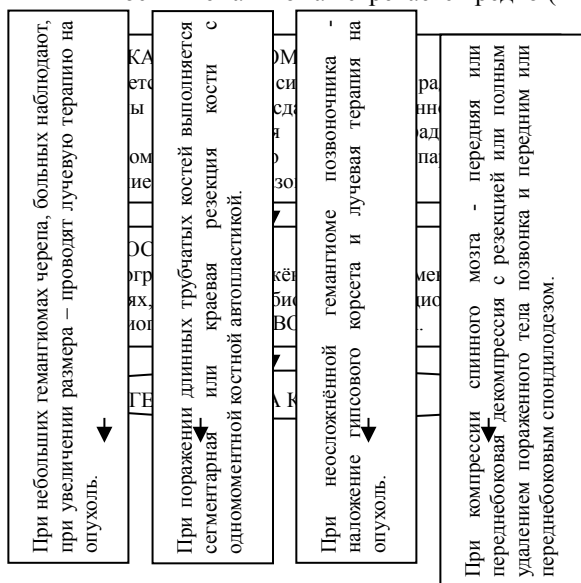
Дифференциальная диагностика проводится с саркомой, хондробластомой.

**в. Лечение** - только хирургическое. Методом выбора является резекция пораженного участка кости в едином блоке с окружающей зоной склероза, на границе распространенности процесса. Оперативное вмешательство завершается костной пластикой дефекта.

**г. Прогноз** – благоприятный.

**(8) Гемангиома** - доброкачественное новообразование сосудистого происхождения. Опухоль состоит из капиллярных или кавернозных кровеносных сосудов.

В костях гемангиома встречается редко (1 - 3% всех костных опухолей), поражая плоские кости. Более чем в



50% случаев гемангиомы локализируются в позвоночнике, и составляют около 29% всех опухолей. Встречаются в любом отделе позвоночника, но наиболее часто - в грудном (76%), потом в поясничном (21%), редко в шейном (2%) и крестцовом (1%) отделах. В 80-90% случаев поражается один позвонок, значительно реже - несколько. В большинстве случаев поражается тело позвонка, потом тело и дужки синхронно, реже - отростки.

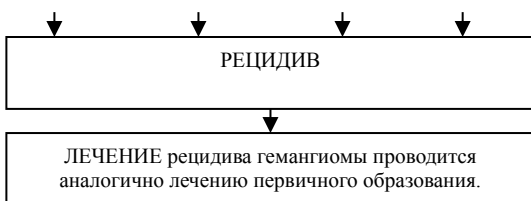
Гемангиома черепа составляет около 10% всех доброкачественных новообразований данной локализации. Наблюдается чаще у женщин среднего возраста и чаще в лобной и теменной костях, значительно реже - в основной, затылочной, челюстных костях. Реже гемангиома поражает ребра, длинные трубчатые кости. Могут наблюдаться также множественные гемангиомы костей.

**а. Клиника.** Гемангиома растет медленно и продолжительное время ничем себя не проявляет. Тем не менее, прогрессирующая перестройка костной структуры ведет к ослаблению устойчивости позвонка, и даже небольшая травма, инфекция, могут привести к патологическому перелому.

Гемангиома чаще манифестирует болевым синдромом и повторным радикулитом, но нередко развиваются симптомы сдавления спинного мозга, обусловленные как сдвигом позвонка, так и гематомой, которая возникла в области патологического перелома. В зависимости от степени распространенности на спинной мозг, процесс может проявляться менингоградикулярным синдромом, парестезиями, ощущением слабости в ногах, вплоть до парезов и параличей с нарушением функции тазовых органов по типу задержки или (реже) недержание мочи и кала. В целом же для гемангиомы характерный медленный рост неврологических расстройств, неглубокие нарушения функции тазовых органов и отсутствие трофических расстройств.

При локализации гемангиомы в челюстных костях провоцирующим моментом может оказаться удаление зуба в участке патологии, что вызывает сильное кровотечение. Иными симптомами является также безболезненная припухлость, гипертрофия и кровоточивость десен, иногда болевой синдром с иррадиацией по ходу тройничного нерва.

При локализации гемангиомы в длинных трубчатых костях можно отметить такие симптомы: возникающую при нагрузке и пальпации локальную болезненность; в местах, покрытых тонким слоем мягких тканей, пропальпировать твердое недвижимое небольших размеров образование; прослушать над опухолью шум. Возможен патологический перелом кости.



**б. Диагностика.** Основным методом диагностики является рентгенологическое обследование. Рентгенологически различают два основных варианта изменений структуры позвонка. Пористый, характеризующийся наличием множества продольно и поперечно расположенных грубых костных трабекул, которые образуют очаги разнообразных размеров – „пчелиные соты”. И столбчатый, когда на фоне общего остеопороза тела позвонка выделяют только толстые продольные костные трабекулы, расположенные вертикально в виде столбиков между верхней и нижней площадками позвонков. Форма позвонка при этом часто бочковидная или имеет форму цилиндра. Межпозвоночные пространства не изменены.

Изменения отростков и дужек всегда имеют пористый вариант перестройки костной структуры. Компрессионный патологический перелом наблюдается в 12-13% случаев всех гемангиом позвоночника.

При локализации гемангиомы в костях черепа первым признаком заболевания является припухлость костной поверхности, которая увеличивается медленно, недвижима, чувствительная или безболезненная при пальпации. Форма образования полусферическая. Кожные покровы не изменены. При эндокраниальном росте могут появляться симптомы раздражения твердой мозговой оболочки (гемипарезы, очаговая эпилепсия). Симптоматика гемангиомы черепа зависит от локализации опухоли. Так, гемангиома пирамиды височной кости может стать причиной глухоты, шума в ушах, пареза лицевого нерва. При вовлечении в процесс внутреннего уха появляется атаксия, головокружение, нистагм.

Рентгенологически гемангиома костей черепа представлена очагами деструкции округлой или овальной формы (размерами до 6-7 см). Структурный рисунок очага пористый или лучистый. На тангенциальных снимках можно выявить, что вертикальный слой поднят, резко утонченный вплоть до отсутствия, рост опухоли чаще идет в сторону внешней кортикальной пластинки, реже - внутренней или в обе стороны, что дает симптом раздутия. Подобного рода рентгенологическая картина обычно имеет место и при опухолях лопатки, ребер, костей таза.

Рентгенологическая картина гемангиомы трубчатых костей характеризуется мелкими и значительными овальной формы очагами деструкции, расположенными по длине кости. На уровне очагов корковое вещество утончено, поднято, а кость умеренно раздута.

Пункционная или трепанбиопсия не проводится из-за опасности кровотечения. Поскольку в костях развиваются главным образом кавернозные (пещеристые) гемангиомы, то ангиографическая картина очень характерна. Становятся видимыми полости, которые контрастируются, симптомы „остаточного контрастирования”, беспорядочное сгущение сосудистого рисунка.

**в. Лечение.** При неосложненной гемангиоме позвоночника показано наложение гипсового корсета и лучевая терапия на опухоль. При наличии ортопедических или неврологических осложнений предлагается разнообразная тактика: только лучевая терапия; только операция; операция и лучевая терапия.

При гемангиомах, осложненных компрессией спинного мозга, рекомендована передняя или переднебоковая декомпрессия с резекцией или полным удалением пораженного тела позвонка и передним или переднебоковым спондилодезом. При тотальном удалении позвонка необходимо сделать дополнительно и заднюю стабилизацию после одно- или двухмоментного удаления дужки и отростков позвонка.

Гемангиомы костей черепа небольших размеров требуют динамического наблюдения за больными. Прогрессирование опухоли, обусловленное увеличением площади деструкции и появлением клинических симптомов, служит показанием к резекции костей черепа с последующей пластикой или проведение лучевой терапии. При локализации процесса в труднодоступных хирургическому вмешательствам участках (основа черепа, височная кость), при большой распространенности процесса применяется лучевая терапия.

Основным методом лечения гемангиом длинных трубчатых костей является сегментарная или краевая резекция кости с одномоментной костной автопластикой.

**г. Прогноз** при гемангиомах костей, как правило, благоприятный.

### (9) Солитарная костная киста.

Солитарная костная киста- заболевание, которое характеризуется наличием в кости одно- или многокамерной полости. Этиология заболевания невыяснено. В данное время это заболевание относят к остеодистрофии.

Встречается костная киста преимущественно в детском и юношеском возрасте. Процесс локализуется в метафизе длинных трубчатых костей в зоне роста. По частоте малигнизации на первом месте стоят проксимальные метафизы плечевой, бедренной и большеберцовой костей. Реже малигнизируются малоберцовые, пястные кости и фаланги пальцев рук.

**а. Клиника.** Заболевание протекает без выраженных клинических симптомов. Появляется медленно прогрессирующее безболезненное равномерное утолщение конца кости без реакции со стороны сустава. В редких случаях нарастает деформация кости или возникает патологический



перелом. После патологического перелома в 10-15% случаев возможно спонтанное излечение кисты по мере формирования костной мозоли.

В одних случаях размеры кисты много лет остаются стабильными, в других - прогрессируют.

**б. Диагностика.** Основной диагностический метод – рентгенография поражённого сегмента. Рентгенологически солитарная киста проявляется в виде очага просветления с гладкими чёткими контурами, ориентированного по длине кости к центру диафиза, имеет удлинённую цилиндрическую, овоидную или веретенообразную форму. Структура очага представлена в виде нескольких разнообразных по форме и размерами камер, которые определяют крупносетчатый рисунок. По мере роста кисты возникает равномерное веретенообразное вздутие кости в зоне метафиза или метадиафиза с равномерным утончением коркового слоя. При патологическом переломе корковая пластинка может сместиться в полость кисты.

Помощь в диагностике оказывает исследование биопсийного материала.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с энхондромой, эозинофильной гранулёмой, остеобластокластомой, внутрикостной фибромой, солитарными проявлениями гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

**в. Лечение** – исключительно хирургическое - резекция кости с кистой и костной аутопластикой.

**г. Прогноз** при адекватном лечении - всегда благоприятный

**(10) Остеобластокластома** (гигантоклеточная опухоль, остеобластома, остеокластома) - характеризуется наличием одноядерных клеток-остеобластов и значительных многоядерных - остеокластов с межклеточным типом кровообращения, с кровянистыми и серозными кистами. Выделяют два варианта опухоли - доброкачественный и злокачественный. Тем не менее, такое разделение очень условно, так как морфологически доброкачественная опухоль при неадекватном лечении может рецидивировать у 50% больных и в 5-15% поддаваться злокачественной трансформации, и даже метастазировать без морфологических признаков злокачественности. А у 1-5% - первично злокачественна.

Остеобластокластома встречается довольно часто. Среди всех доброкачественных опухолей костей – 15-25%. Встречается у больных в возрасте от 10 до 70 лет, но чаще - в возрасте 12-40 лет, преимущественно у мужчин. Излюбленной локализацией опухоли является трубчатые кости конечностей. В 50-60% опухоль располагается в эпифизах и в эпиметафизах бедренной и большеберцовой костей, реже - в дистальных отделах лучевой и большеберцовых костей, проксимальном отделе плечевой кости, позвонках, костях таза, очень редко - в коротких трубчатых и плоских костях.

**а. Клиника.** Симптоматика зависит от локализации опухоли и течения процесса. Различают три варианта клинического течения остеобластокластом: первично-доброкачественный, первично-злокачественный и повторно-злокачественный.

При первично-доброкачественном варианте заболевания развивается медленно и на первых порах характеризуется периодически возникающими умеренными болями с иррадиацией в соседний сустав. Боль, как правило, возникает при физической нагрузке, исчезает или уменьшается в покое. Позже появляется деформация в виде округлой припухлости без четких границ или местная пастозность тканей, а также локальная болезненность и повышение местной температуры. При значительной деформации суставного конца бедренной или большеберцовой кости нарушается функция соседнего сустава. При значительных размерах опухоли с утончением коркового слоя кости при пальпации может ощущаться крепитация за счет сдавления и мелких переломов костных пластинок, реже первым признаком заболевания может быть появление безболезненной опухоли. Нередко процесс осложняется патологическим переломом, что иногда также может быть первым проявлением заболевания и, как правило, связан с небольшой травмой.

При локализации в позвоночнике по мере роста опухоли может появиться локальная припухлость, болезненность в области пораженного позвонка кифотическое искривление позвоночника с выпячиванием остистого отростка, которое сопровождается нарушением осанки и походки. В редчайших случаях развивается компрессия спинного мозга и корешков или в процесс вовлекается оболочка спинного мозга с соответствующей симптоматикой, вплоть до развития парезов и параличей с тазовыми расстройствами. В силу наличия большого массива мышц сама опухоль прощупывается редко, а визуализируется лишь при локализации в задних отделах позвонков, крестцово-подвздошных соединений. При внутритазовом распространении процесса могут возникать симптомы расстройства актов мочевого выделения и дефекации за счет сдавления соответствующих органов, а опухоль может определяться при ректальном исследовании.

При первично-злокачественном варианте остеобластокластомы наблюдаются практически те же клинические симптомы, но развиваются быстрее. Беспокоят постоянные боли. Интенсивный рост опухоли с выходом за границы кости ведет к развитию выраженной местной симптоматики: кожа над припухлостью синюшная, отёчная, блестит, с усиленным венозным рисунком. Отмечается локальная гипертермия. При локализации опухоли в костях таза и позвоночнике возникают осложнения со стороны внутренних органов, спинного мозга и корешков.

При повторно-злокачественном варианте опухоли симптоматика носит выраженный двухэтапный характер. На фоне ранее доброкачественного процесса или продолжительной ремиссии (после лучевой терапии или неадекватного оперативного лечения), снова отмечается прогрессирование процесса. Нарастают клинические симптомы со стороны стабилизированного очага или рецидива. Возможно появление отдалённых метастазов.

**б. Диагностика.** Общим рентгенологическим симптомом опухоли является наличие одиночного эксцентрично расположенного очага деструкции, который сопровождается округлым или булавовидным

асимметрическим вздутием пораженного отдела кости (чаще эпиметафиза бедренной или большеберцовой). По свободному краю определяется неравномерно утонченный кортикальный слой в виде „скорлупы”.

Рентгенологически принято различать три типа структурных изменений в ячейке опухоли: сетчато-трабекулярный, литический и смешанный (который содержит те, и другие признаки структурных изменений кости). Первично-доброкачественной форме опухоли рентгенологически, как правило, соответствует сетчато-трабекулярный тип деструкции, значительно реже - литический. При сетчато-трабекулярной форме отмечают вздутие поражённого участка кости на фоне очага остеолита, отмечают ячеистость, кортикальный слой истончен или вовсе не определяется, реакции надкостницы нет. При литическом типе рентгенологически очаг деструкции выглядит как однородный бесструктурный дефект. Кортикальный слой резко утончен, местами совсем не видим. На „мягких” рентгенограммах мягкотканый компонент опухоли располагается в границах очага, по линии окружающей его капсулы, и замыкающей пластинки, не выходя за их границы.

При первично-литическом варианте вздутия кости вследствие остеолита, который активно наступает, бывает выраженный слабо или совсем отсутствующий. При литической деструкции, как второй фазе опухоли, симптом вздутия всегда присутствующий из-за медленного экспансивного роста опухоли в начале заболевания.

Локализация опухоли в теле позвонка проявляется сглаживанием талии с приобретением позвонком цилиндрической или бочковидной формы, тем не менее, чаще опухоль исходит из области корня дужки и выявляется

экстравертебральным образованием овальной формы с четкими границами, хорошо очерченной капсулой и сетчато-трабекулярным рисунком стромы опухоли. При опухоли костей таза чаще определяется большой очаг крупнопористой деструкции с полициклическими контурами.

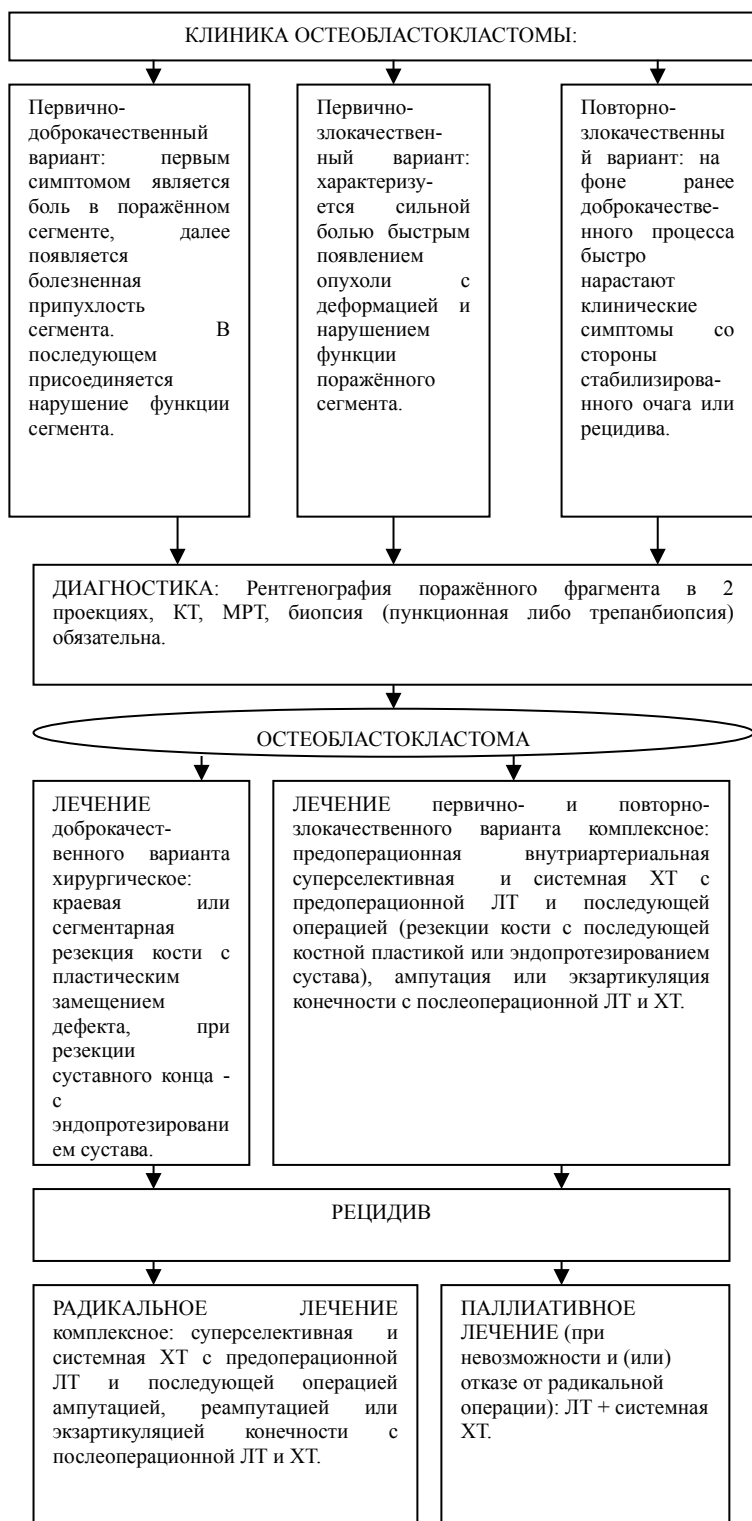
При первично-злокачественном варианте остеобластокластомы ячейка деструкции, обычно носит литический характер, границы его со здоровой костью нечеткие, вздутие незначительное, реже - отсутствует. Очаг деструкции при злокачественной остеобластокластоме имеет вид значительного асимметрического бесструктурного дефекта кости с разомкнутым внешним контуром.

При повторно-злокачественном варианте остеобластокластомы рентгенологические симптомы должны оцениваться в динамике. На малигнизацию раньше доброкачественного указывают такие признаки: переход сетчато-трабекулярного типа деструкции в литический, стирание четкой границы между участком опухоли и здоровой кости, исчезновение корковой оболочки, прорыв опухоли в мягкие ткани, формирование периостального „козырька” в основе экстраосального компонента опухоли.

Обязательна трепанбиопсия для морфологической верификации опухоли.

По микроскопическому строению различают такие варианты опухоли: гигантоклеточный (наиболее частый), фиброзный (веретенноклеточный) и ксантоматозный. К морфологическим показателям злокачественности относят: полиморфизм одноядерных клеток, которые становятся крупнее - результат преобразования круглых одноядерных клеток в вытянутые с образованием пучков; наличие атипичных митозов в опухолевых остеобластах.

Дифференцировать остеобластокластому необходимо с гемангиомой, хондромой, хондробластомой,





остеоид-остеомой, костными кистами разнообразного происхождения, солитарными проявления гиперпаратиреоидной остеодистрофии, фиброзной дисплазией, остеогенной саркомой, солитарной миеломой, метастазами рака в кости.

**в. Лечение.** Основным методом лечения доброкачественного варианта опухоли является краевая или сегментарная резекция кости с пластическим замещением дефекта. Наиболее часто приходится удалять суставной конец бедренной, большеберцовой или плечевой костей с протезированием сустава металлическим, керамическим или пластмассовым эндопротезом.

Радикальные вмешательства в труднодоступных местах и большой распространенности процесса не всегда возможны. В таких случаях выполняется частичная резекция опухоли с лучевой терапией в послеоперационном периоде (суммарная очаговая доза 60 Гр.). В случае отказа больных от операции или наличия противопоказаний к оперативному вмешательству может быть применена лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения. При литическом типе деструкции в очаге, что сопровождается сильным утончением или полным исчезновением коркового слоя, а также в случае агрессивного процесса с прорывом опухолевых масс в окружающие ткани целесообразно проведение предоперационного курса лучевой терапии (суммарная очаговая доза до 40 Гр) с последующим оперативным вмешательством на протяжении ближайших 10 дней.

При злокачественной форме остеобластокластомы проводится комбинированное и комплексное лечение, как при остеогенной саркоме. В случаях невозможности проведения резекции кости и при рецидивах опухоли на конечностях проводится ампутация конечности.

**г. Прогноз** у больных доброкачественной остеобластокластомой, при условии адекватного лечения благоприятный. При злокачественной остеобластокластоме, даже при адекватном лечении, средняя продолжительность жизни составляет 19,8 месяца.

## II. Злокачественные опухоли костей.

(коды МКБ – 0- -С40,41)

### TNM – клиническая классификация

#### T – первичная опухоль

- Tx** недостаточно данных для оценки первичной опухоли  
**T0** первичная опухоль не определяется  
**T1** опухоль до 8 см или менее в наибольшем измерении  
**T2** опухоль более 8 см или менее в наибольшем измерении  
**T3** несмежные опухоли в кости, где есть первичный очаг

#### N – регионарные лимфатические узлы

Регионарные лимфатические узлы соответствуют локализации первичной опухоли.

- Nx** недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов  
**N0** нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов  
**N1** наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы

#### M – отдаленные метастазы

- Mx** недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов  
**M0** отдаленные метастазы не определяются  
**M1** наличие отдаленных метастазов  
**M1a** в легкие  
**M1b** другие отдаленные метастазы

### pTNM - патоморфологическая классификация

Категории pT, pN, pM соответствуют категория T, N и M.

### G – Гистопатологическая градация

- Gx** степень дифференцировки опухоли невозможно определить  
**G1** высокая степень дифференцировки; низкая степень злокачественности  
**G2** средняя степень дифференцировки низкая степень злокачественности  
**G3** низкая степень дифференцировки высокая степень злокачественности  
**G4** недифференцированная опухоль высокая степень злокачественности

Примечание: саркома Юинга классифицируется как G4.

### Группировка по стадиям

Стадия IA	T1	N0	M0	G1, G2 низкая степень злокачественности
Стадия IB	T2	N0	M0	G1, G2 низкая степень злокачественности
Стадия IIА	T1	N0	M0	G3, G4 высокая степень

				злокачественности
<b>Стадия IIB</b>	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G3, G4</b> высокая степень злокачественности
<b>Стадия III</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Любое G</b>
<b>Стадия IVA</b>	<b>Любое T</b>	<b>N0</b>	<b>M1a</b>	<b>Любое G</b>
<b>Стадия IVB</b>	<b>Любое T</b>	<b>N1</b>	<b>Любое M</b>	<b>Любое G</b>
	<b>Любое T</b>	<b>Любое N</b>	<b>M1b</b>	<b>Любое G</b>

### (1) Остеогенная саркома (остеосаркома)

К остеогенным саркомам принято относить все злокачественные опухоли, клетки которых вырабатывают остеонид.

Одна из наиболее частых злокачественных опухолей костей (35 - 50%). Мужчины болеют чаще женщин примерно в 1,5-2 раза. Самая большая частота заболеваний приходится на второе десятилетие жизни (70-80%). В последнее время отмечают поражение остеосаркомой и лиц пожилого возраста.

Остеогенная саркома может поражать практически все отделы скелета, но чаще всего локализуется в длинных трубчатых костях – в области коленного сустава (50-60% случаев). В костях верхней конечности опухоль выявляется значительно реже, в основном - в проксимальном отделе плечевой кости. В плоских костях остеогенная саркома встречается редко, в основном в тазовых костях. Еще реже развивается саркома костей черепа, позвоночника, и почти не встречаются опухоли в костях стопы, кисти.

Остеогенная саркома более благоприятно протекает у женщин, поражении большеберцовой кости и у пожилых. Прогноз ухудшается у детей моложе 10 лет, поражении бедренной кости, опухолях более 15 см. и телеангиэктатическом варианте.

Различают первичную и вторичную остеогенную саркомы. Если морфологические или рентгенологические признаки фонового процесса отсутствуют, саркому считают первичной. Вторичная, как правило, возникает при болезни Педжета, фиброзной дисплазии, хроническом остеомиелите, продолжительном существовании "ложного" сустава в области старых переломов, на месте костно-хрящевых экзостозов. Течение вторичной саркомы более агрессивно, что, наверно, связано с более поздним установлением правильного диагноза.

Для остеогенной саркомы характерен равномерный рост во все стороны с разрушением костномозговой полости коркового слой. Экстраоссальный компонент саркомы располагается не только над участком деструкции коркового слоя и надкостницы, но и частично муфтообразно охватывает кость.

**а. Клиника.** Как правило, на первых порах возникает в области опухоли боль, появление которой больные связывают с перенесённой в прошлом травмой указанной области.

Считают, что травма привлекает внимание к уже существующей опухоли или является толчком для ускорения ее роста. Постепенно боль становится ежедневной. Усиливается при нагрузке. Со временем боль становится постоянной. Может отмечаться повышение вечерней температуры до 37,5-38<sup>0</sup>С, повышается СОЭ. При близком расположении опухоли к суставу одним из первых симптомов может оказаться умеренное ограничение движений в суставе, в следующие 2-3 месяца больные выявляют припухлость, деформацию или явную опухоль. Кожные покровы становятся горячими над опухолью, конечность приобретает вынужденное положения. Над припухлостью усиливается венозный рисунок кожи, отмечается пастозность тканей. Больные начинают хромать, оберегая конечность, появляются признаки атрофии мышц. При дальнейшем прогрессировании процесса кожные покровы напрягаются, подкожные вены отекают, становятся искореженными. В суставе развивается контрактура. Больные ходят только с помощью костылей. Нарастает общая слабость, нарушается сон, снижается аппетит. Вечерние подъемы температуры становятся постоянными. Развивается похудание. Больные уже не могут обходиться без обезболивающих. Может наступить патологический перелом. На это время уже могут развиваться метастазы в легких. От первых признаков заболевания до этого периода проходит 6-12 месяцев. На протяжении нескольких месяцев больные гибнут.

Местно определяют больших размеров опухоль. Кожа над нею блестит, синюшного цвета. Ткани конечности резко атрофические, пальпируются множественные очаги размягчения в опухолевом узле, некоторые из них могут изъязвляться.

Клиника остеогенной саркомы костей таза отличается выраженным болевым синдромом, нарушением общего состояния. Течение бурное, возникает быстрое метастазирование (на протяжении 2-3 месяцев) с быстрым летальным исходом. Больные уже через 2-3 недели после появления первых признаков заболевания вынуждены обратиться к врачу.

В анализах крови при обследовании больных отмечается увеличение СОЭ, лейкоцитоз, прогрессирует анемия.

**б. Диагностика.** Ведущим методом диагностики остеогенной саркомы является рентгенологический. Рентгенологически различают три типа остеосарком. 1) Склеротический (остеобластический), с преобладанием процесса костеобразования. 2) Остеолитический, когда преобладает очаговая деструкция кости. 3) Смешанный (склеротично-остеолитический), (встречается в большинстве случаев), с относительным преобладанием того или иного процесса. Несмотря на то, что остеогенная саркома не имеет патогномических рентгенологических признаков, все-таки выделяют наиболее характерные из них, в особенности на более поздних стадиях болезни.

1. Periosteal reaction in the form of spiculation. Presence of long thin spiculae perpendicular to the length of the bone, radiating, forming a picture of "sun rays". This sign is most pronounced in the osteoblastic form of the tumor.

2. "Codman's triangle" or "wings". Manifested in the zone of extraosseous spread of the tumor on the boundary with the elevated periosteum and the underlying cortical layer, where formations of reactive bone occur.

3. Presence of amorphous cloud-like calcifications or uneven layer-like ossification of the extraosseous mass. The sign is expressed in the osteoplastic and mixed forms of osteogenic sarcoma. A variant of this sign can be the appearance of spherical shadows 0.5-1.0 cm in size in the form of foci, which have separated from the soft tissue component. Often in these cases the external boundaries of the tumor are finely beaded, and the type of tumor is sclerotic.

In the early stages of osteogenic sarcoma of the bones of the pelvis, it is manifested by local osteoclasia or thickening of the bone. In such cases it is more difficult to determine the symptom of the wing, less pronounced formation of spiculae. The picture is often presented in the form of an osteolytic variant.

In the case of a vertebral tumor, which often localizes in the body of the vertebra, in the early stages they reveal osteolytic foci with blurred contours. In the development of a pathological compressive fracture, the defect of the vertebra becomes less transparent than in the norm. The height of the intervertebral disc up to the last moment remains unchanged, the kyphotic curvature of the spine does not develop.

In the osteoblastic variant of the vertebra, it can acquire a mottled character or have the appearance of "elephant bone" (in the case of spread of sclerosis over the whole body). Due to the rapid growth of the tumor, the expansion of the vertebra is never observed.

In addition to radiography, a mandatory one is a morphological study by puncture of the peripheral departments of the tumor.

Informative studies, for a more accurate determination of the extent of the process in osteogenic sarcoma, are tomography, pneumoradiography, angiography, osteoscintigraphy, CT.

**КЛИНИКА ОСТЕОГЕННОЙ САРКОМЫ:** Первым проявлением обычно бывает боль, возникновение которой связывают с травмой, реже – вечерняя лихорадка, повышение СОЭ. При близком расположении к суставам одним из первых симптомов может оказаться умеренное ограничение движений в суставе. Позже появляется болевой синдром. Кожа над ней блестит, синюшного цвета. Ткани конечности резко атрофические, пальпируются множественные очаги размягчения в опухолевом узле, некоторые из них могут изъязвляться

**ДИАГНОСТИКА:** Рентгенография поражённого фрагмента в 2 проекциях, КТ, МРТ, исследование щелочной фосфатазы в опухоли, биопсия (пункционная либо трепанбиопсия) обязательна.

**ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА**

**ЛЕЧЕНИЕ I-II-III стадии комплексное:** предоперационная внутриартериальная суперселективная и системная ХТ с предоперационной ЛТ и последующей операцией (резекцией кости с последующей костной пластикой или эндопротезированием сустава), ампутация или экзартикуляция конечности с послеоперационной ЛТ и системной ХТ.

При отказе от операции в I-II стадиях выполняется внутриартериальная суперселективная и системная ХТ последующей ЛТ и системной ХТ.

**ЛЕЧЕНИЕ диссеминированных форм:** системная паллиативная ХТ.

**РЕЦИДИВ**

**РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ комплексное:** суперселективная и системная ХТ с предоперационной ЛТ и последующей операцией ампутацией, реампутацией или экзартикуляцией конечности с послеоперационной ЛТ и ХТ.

**ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ (при невозможности и (или) отказе от радикальной операции):** ЛТ + системная ХТ.

Identification of osteogenic sarcoma can help the detection of alkaline phosphatase, which is present even in immature tumor cells and is not found in normal fibrous tissue and cartilage.

Mandatory is the obtaining of biopsy material (trepan biopsy).

Constant characteristics of the microstructure of osteogenic sarcoma are signs of malignancy of the cellular component and osteogenic properties of the tissue with a sharply atypical production of bone substance.

**в. Лечение.** Больным с I-II стадиями заболевания проводят системную химиотерапию адриабластином по 30мг/м<sup>2</sup> на протяжении 3 дней, которую дополняют суперселективной внутриартериальной химиотерапией препаратами платины на протяжении 3-5 дней. Количество курсов химиотерапии 3-6, в зависимости от переносимости и чувствительности опухоли. Применение данной схемы лечения позволило увеличить показатель пятилетнего безрецидивного периода с 12 до 40-55%. А в случае выраженного терапевтического эффекта (III-IV ст. лечебного патоморфоза), данный показатель приближается к 65-80%.

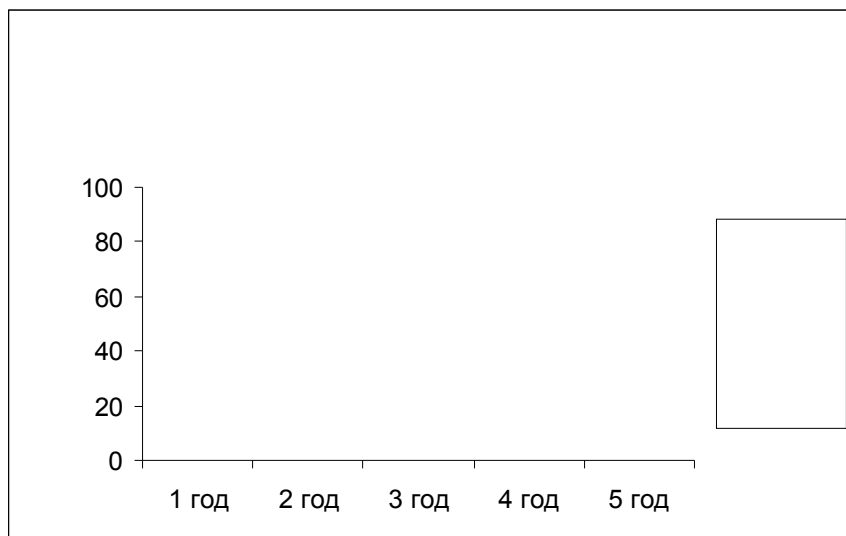
In the subsequent surgical treatment. More often it is performed amputation, less often - exarticulation of the limb. Nevertheless, surgical treatment of osteogenic sarcoma has a number of disadvantages: 1) influence only on the tumor; 2) weakening of the body of the patient by operative trauma; 3) rapid hematogenous metastasization. In this way, the possibility of operative method

в лечении остеогенной саркомы очень ограничены. Адьювантная химиотерапия проводится по схемам: ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 и 2 день, виндезин 4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> на 3 день внутривенно; доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1 по 3 день, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (длительная инфузия) в 1 день. Проводят 3 курса в послеоперационном периоде с интервалом 3 недели.

При невозможности выполнения (III-IV стадия) или отказе больного от ампутации (экзартикуляции), после внутриаартериальной ХТ, проводится лучевая терапия суммарной общей дозой от 55 до 60 Гр, которая в дальнейшем дополняется системной химиотерапией.

При остеогенной саркоме костей таза и позвоночника радикальное удаление опухоли, кроме I стадии, в настоящее время невозможно. Поэтому, для данной локализации остеогенной саркомы, наиболее признанным является сначала применение методов лучевой терапии, а потом химиотерапии по лечебной схеме.

**г. Прогноз.** Несмотря на успехи, лечение остеогенной саркомы в данное время остается одной из сложных задач онкологии, а результаты лечения требуют значительного улучшения. Пятилетняя выживаемость превышает 35-40% только в начальных (I-II) стадиях.



**(2) Юкстакортикальная остеогенная саркома** - характеризуется возникновением на внешней поверхности кости и высокой степенью дифференциации.

Составляет 2-5% от числа всех остеогенных сарком. Болеют в основном люди в возрасте от 25 до 40 лет, чаще женщины. У детей юкстакортикальная остеогенная саркома почти не встречается. Опухоль растет медленно и имеет благоприятный прогноз.

**а. Клиника.** Выделяют две фазы развития: доброкачественную и злокачественную. Анамнез заболевания, как правило, насчитывает несколько лет. Больные жалуются на несильную, периодического характера боль. Иногда больные наблюдают появление утолщения. Спустя несколько месяцев (порой и лет), резко усиливается боль, увеличивается опухоль, возникает инфильтрация мягких тканей, функциональные нарушения в суставе поражённой конечности, возможно изъязвление кожи над опухолью.

Начальный бурный ход юкстакортикальной остеогенной саркомы встречается редко. Опухоль встречается

исключительно в длинных трубчатых костях, преимущественно в нижних конечностях в области метадиафиза.

**б. Диагностика.** Рентгенологически юкстакортикальная остеогенная саркома характеризуется наличием плотных костных и внекостных масс овальной или сферической формы, поверхность их дольчатая, часто менее плотная. Внешний контур опухоли немного размыт и неравный, со спиклами или линейными расширениями.

Второй вариант опухоли отличается преобладанием саркоматозной ткани - остеогенной, фибропластической или хрящевой.

Обязательным является получение биопсийного материала.

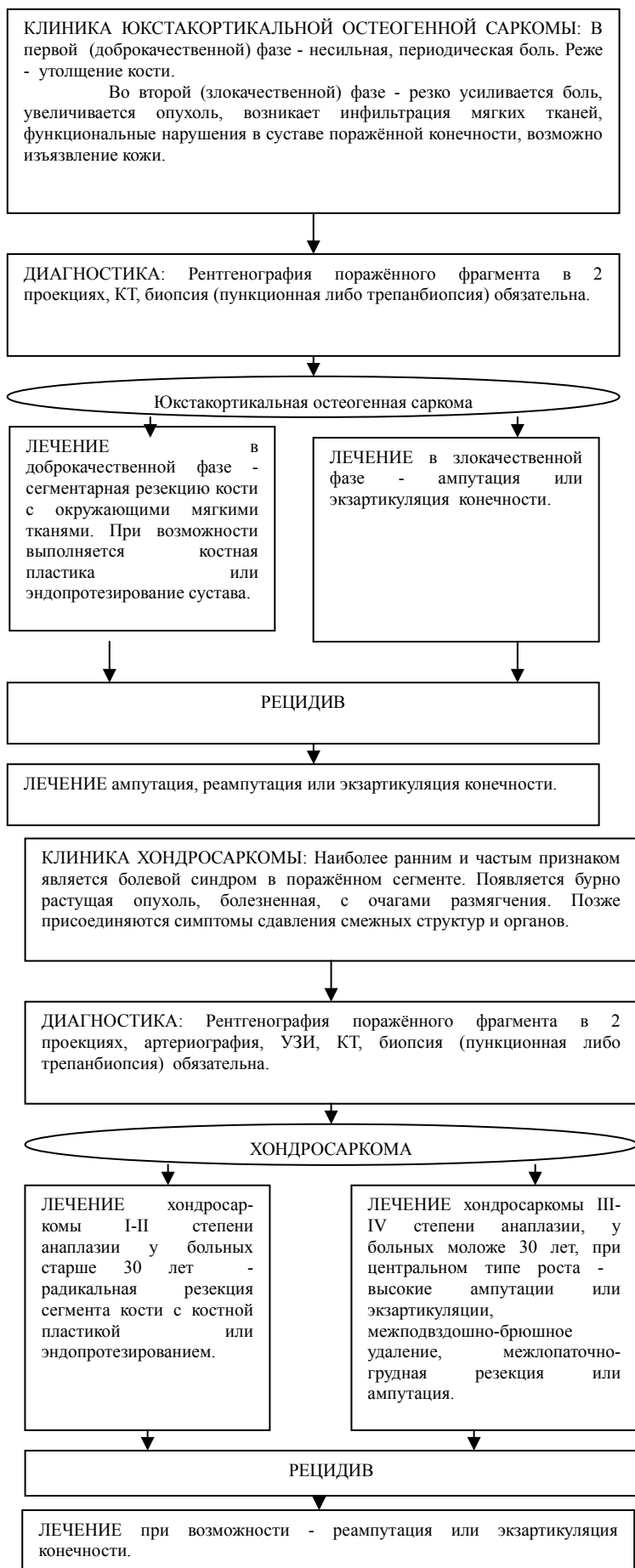
Клинически дифференциальная диагностика необходима с оссифицированным миозитом, обычной периферической остеогенной саркомой, остеохондромой, юкстакортикальной остеомой и субperiостальной гематомой.

**в. Лечение.** При доброкачественной фазе юкстакортикальной остеогенной саркомы наиболее принятым методом можно считать широкую сегментарную резекцию кости с окружающими мягкими тканями. При возможности выполняется костная пластика или эндопротезирование сустава. При злокачественной фазе - показана ампутация или экзартикуляция уже на первом этапе лечения.

Лучевая терапия при юкстакортикальной остеогенной саркоме мало эффективна и применяется лишь с симптоматической целью в тех случаях, когда отсутствует возможность сделать радикальное хирургическое вмешательство или при отказе больных от операции. Опухоль, к сожалению, имеет высокую степень резистентности и к химиотерапии.

**г. Прогноз.** В целом же течение и прогноз юкстакортикальной остеогенной саркомы более благоприятны, чем при остеогенной саркоме. При хирургическом методе лечения 5-летняя выживаемость составляет 70-80%, а 10-летняя до 55%.

**(3) Хондросаркома** - злокачественная опухоль, которая развивается из клеток хряща. Среди злокачественных новообразований костей составляет около 12%. Встречается в любом возрасте, но более всего часто - в возрастном интервале от 30 до 60 лет. Мужчины болеют в 1,5 раза чаще женщин. Локализуется преимущественно в больших трубчатых и плоских костях. Почти половина всех хондросарком выявляется в костях таза и



проксимальном отделе бедренной кости, немного меньше - в костях коленного сустава и верхнего плечевого пояса. Экстраскелетные хондросаркомы локализуются вблизи больших суставов, костей таза, ребер.

По месту возникновения опухоли различают центральный и периферический варианты. Существует группа так называемых вторичных хондросарком, которые развились в результате малигнизации хондромы, остеохондромы, хондробластомы, диспластического процесса.

**а. Клиника.** Боль, как первый признак заболевания, наиболее характерный для опухолей центральной формы роста, больших размеров, которые распространяются на нервные стволы.

Бурное начало и короткий анамнез (1-3 мес.) более характерен для пациентов в возрасте до 30 лет. Опухоль достигает значительных размеров к моменту обращения больных за помощью к онкологу. При осмотре и пальпации опухоль представляет собою округлое крупное бугристое образование с нечеткими контурами, хрящевой плотности, часто с очагами размягчения, в отдельных участках – резко болезненное.

Почти всегда заболевание сопровождается атрофия мышц, хромота. Истощение, анемизация больных наступает на более поздних стадиях заболевания, обычно при большом распространении низкодифференцированных форм хондросаркомы.

Клинические проявления хондросарком костей таза характеризуются выраженными постоянными болями, нарушениями функции толстой кишки, затруднением дефекации, мочеиспускания, признаками сдавления мочевого пузыря. При ректальном исследовании выявляют опухоль, которая сдавливает органы малого таза.

Хондросаркома позвоночника практически всегда проявляется болью. Поэтому, обычно больные на первом этапе обычно лечатся по поводу остеохондроза, радикулита. Нарушение функции, пальпаторное определение опухоли чаще наблюдается в шейном отделе и реже - в верхнегрудном отделе. В поясничном и нижнегрудном отделе позвоночника опухоль достигает значительных размеров, прежде чем наступают признаки сдавления соседних органов.

**б. Диагностика.** Основным методом диагностики является рентгенография. Центральные хондросаркомы наиболее часто расположены в метаэпифизе. Рентгенологически определяют картину локального веретенообразного утолщения кортикального слоя с небольшим периостальным костеобразованием. На поздних стадиях центральной хондросаркомы в ткани опухоли определяются кольцевидные или прерывистые участки кальцификации на фоне просветления. Выход хондросаркомы за границы кости в мягкие ткани редко дает реакции надкостницы, характерные для остеогенной саркомы („козырьки”, спикулы), или они слабо выражены.

Периферическая хондросаркома характеризуется в целом более плотной частью, которая прилегает к кости, и менее плотной, практически не видимой на рентгенограммах по периферии. Граница с костью склерозирована, подчеркнуты периостальные элементы.

Артериография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование помогают определить границы опухоли и уточнить внекостное её распространения.

Лабораторными методами определяется повышение СОЭ и иногда - уровня фосфатаз.

Установление диагноза хондросаркомы нередко становится трудной задачей. При этом необходимо учитывать весь комплекс клинико-рентгенологических и гистологических признаков. Возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с остеогенной саркомой, остеомиелитом, доброкачественными хрящевыми опухолями, остеобластокластомой, ретикулосаркомой, метастазами, саркомами мягких тканей, которые врастают в кость.

Пункционная биопсия должна быть дополнена данными трепан - или операционной биопсии.

**в. Лечение.** У больных молодого возраста при высокой и средней степени злокачественности а, в особенности, при центральном типе роста опухоли с коротким анамнезом необходимо выполнять высокие ампутации или экзартикуляции. При первой и второй степени анаплазии хондросаркомы, периферическом типе роста, юкстакортикальной хондросаркомой у больных старше 30 лет может выполняться радикальная резекция сегмента кости в границах здоровых тканей с восстановлением дефекта каким то видом костной пластики или эндопротезом. Ни лучевая терапия, ни химиотерапия (даже в режиме перфузии) не дают лечебного эффекта.

**г. Прогноз.** Успехи анестезиологии и реаниматологии позволяют шире применять межподвздошно-брюшное удаление, межлопаточно-грудную резекцию или ампутацию с удовлетворительными отдаленными результатами. По данным литературы, после межподвздошно-брюшного вычленения или межлопаточно-грудной ампутации больные хондросаркомой 1-2-й степени анаплазии в 40-50% переживают 5-летний срок.

Кроме того, следует констатировать, что почти не существует методов лечения низкодифференцированных хондросарком у лиц молодого возраста при поздних стадиях или быстром течении опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость в данной категории пациентов не превышает 15%.

**(4) Саркома Юинга** - встречается у 7-35% случаев всех костных сарком. Этиология заболевания неясна. Около 95% больных составляют дети и молодые люди в возрасте до 20-30 лет. Средний возраст - 14-18 лет. Несколько чаще болят мужчины.

Чаще поражаются длинные трубчатые кости нижних конечностей (40-50%) У 14-15% больных саркомой Юинга опухоль выявляется в костях таза, в основном в задних и центральных отделах крыла подвздошной кости. Как правило, определяется солитарный опухолевый очаг. Более доброкачественно протекают саркомы Юинга с изолированным поражением костей голени. Неблагоприятным является поражение тазовых костей и верхней трети бедра.

**а. Клиника.** Для саркомы Юинга, как и для большинства опухолей скелета, характерна триада клинических симптомов: боль, опухоль, ограничение функции пораженной конечности. Боль выраженная, разнообразна по своему характеру, в особенности интенсивная в ночное время. В особенности выраженный болевой синдром при быстром прогрессировании процесса.

Выделяют два основных типа клинического хода заболевания. Для первого характерно острое начало, при котором анамнез составляет всего несколько часов или дней. В области пораженного отдела кости появляются выраженные боли, повышается температура тела до 38-39. Над опухолевым очагом возникает припухлость, кожа гиперемирована, горячая, может определяться флюктуация. Нарушается общее состояние больного. В анализах крови - лейкоцитоз и повышения СОЭ. Встречается она в 15-20% случаев, преимущественно у детей с локализацией процесса в длинных трубчатых костях, которая может привести к ошибочному диагнозу остеомиелита.

Второй тип клинического течения выявляется торпидным развитием процесса. Чаще он наблюдается при расположении опухоли в плоских костях, заболевание начинается внезапно, боли длительное время остаются тупыми, тянущими, четко не локализованными. Диагноз становится более очевидным с появлением опухоли. При опухолях в трубчатых костях симптоматология крайне бедная и выражена слабо. Иногда говорят еще об атипичной форме саркомы Юинга, когда течение процесса безболезненное, характеризуется только опухолью, которая медленно увеличивается.

У детей чаще на первый план выступает наличие опухоли. Размер и форма опухоли могут изменяться от едва заметной припухлости до значительного веретенообразного увеличения целого сегмента пораженного отдела скелета. Опухоль мягкой, тестоватой консистенции, без четких границ. Узловая, с четкими границами опухоль встречается редко. Более чем у 50% больных боль и опухоль появляются синхронно.

**б. Диагностика.** Рентгенологическая картина саркомы Юинга во многом зависит от локализации процесса. Она состоит из трех основных компонентов: 1) очаг деструкции; 2) эностальные и 3) периостальные реактивные склеротические образования.

При локализации процесса в длинных трубчатых костях на начальных стадиях выделяют несколько форм опухолевого роста. При центральной форме опухоли на рентгенограммах отмечается расширение костномозгового канала, чередование участков деструкции округлой или овальной формы с участками склероза. При периферической форме является краевой очаг деструкции, нередко определяется слоистый периостоз и периостальный козырек. Для диффузной патологии характерно вовлечение в процесс всей кости.

В поздних стадиях заболевания при разрушении кортикального слоя кости за ее границами определяется мягкотканый компонент. В отличие от хронического остеомиелита при саркоме Юинга никогда не образуются участки некроза кости с секвестрацией, а в мягкотканном компоненте опухоли не определяются очаги кальцинатов (в отличие от ретикулосаркомы кости).

При поражении плоских костей нет каких либо патогномоничных признаков для опухоли Юинга; чаще всего наблюдается пятнистый остеопороз рядом из участками уплотнения или накопление кальцинатов. Практически не бывает периостальной реакции. Главными симптомами при патологии костей таза является реактивное костеобразование и очаг деструкции, преимущественно литического, реже бластического или смешанного характера.

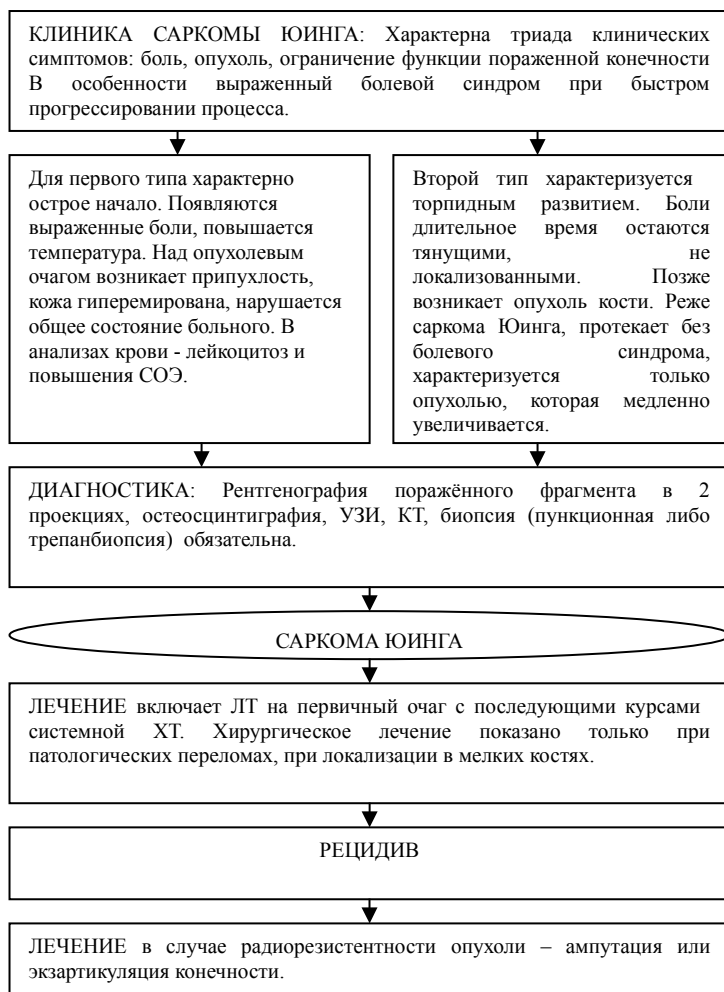
При поражении ребер рентгенологическая картина состоит из двух основных признаков: разрежение костной структуры кости с её вздутием и преобладанием мелкоочаговой деструкции, которая предаёт кости пятнистый вид. При опухолях позвоночника более всего своеобразным рентгенологическим признаком является наличие реактивного склероза рядом с дефектом костной ткани остеолитического характера. Патологические переломы диагностируются у 2-16% больных.

Распознавание саркомы Юинга является очень сложной задачей, так как не существует патогномоничной клинической картины этого заболевания.

Обязательным является проведение трепанбиопсии для морфологической верификации диагноза.

В последнее время, для диагностики саркомы Юинга применяют иммунологическое исследование. Выявляют маркеры нейродифференцировки авидинбиоптин-пероксидазной техникой: нейреспецифическую эндолазу, CD 56 (Leu 7), протеин-S 100, глиальный фибриллярный кислый протеин GD 2, белки нейрофиламентов. Также используется цитогенетические методы: определение транслокации t(11;22) методом RT-PCR, экспрессия псевдоаутосомного гена M1C 2p (E2;CD 99) моноклональными антителами HBA 71, RFB-1, 12E7,013(5).

Дифференцировать саркому Юинга необходимо с остеомиелитом (острым и хроническим), остеогенной саркомой, ретикулосаркомой, эозинофильной гранулемой, метастазами рака.



**в. Лечение.** Учитывая высокую чувствительность опухоли к облучению, лучевую терапию считают общепризнанным методом локального влияния. В зону внешнего облучения необходимо включение всей кости. В отдельных случаях при метафизарной или эпиметафизарной локализации опухоли допустимо исключить из зоны противоположенный эпифиз (в особенности у детей). Используют классическое фракционирование, суммарная доза составляет 55-60 Гр.

Самым распространенным методом лечения саркомы Юинга является сочетание лучевой и химиотерапии в последовательном или одновременном режиме. Обычно лечение начинают с облучения опухолевого очага. Потом при удовлетворительном общем состоянии больных и нормальных показателях крови проводят курс химиотерапии по схеме: адриамицин 20 мг/м<sup>2</sup> - 1-й, 8-й, 15-й дни; винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> - 1-й, 8-й, 15-й дни; циклофосфан 400 мг внутривенно 3 раза в неделю на протяжении 2 недель. Курсы повторяют через месяц, всего 9 курсов. (Возможно использование других схем – VACA, VAIA, EVAIA, ET-2). В некоторых случаях, например, при опухолях костей таза, грудины, лопатки, имеет смысл начинать лечение больных с проведения системной химиотерапии, так как запоздалая диагностика опухолей этих локализаций способствует возможности субклинического метастазирования уже к

началу лечения. Кроме того, облучение этих зон нередко приводит к продолжительной и стойкой лейкопении, что требует отсрочки лечения и ухудшает отдаленные результаты лечения.

К хирургическому лечению прибегают крайне редко, только по показаниям: рецидив после лучевой терапии, радиорезистентные формы, когда для спасения больных от прогрессирования болезни вынуждены выполнять ампутацию; патологические переломы без надежды на консолидацию из-за большого объема патологии; как составная часть комбинированного лечения, в особенности при локализации процесса в костях, удаление которых не носит инвалидизирующего характера (например, малоберцовая кость, ребра, кости кисти, стопы и др.).

**г. Прогноз.** Саркома Юинга считается заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. Продолжительность жизни больных от начала лечения в среднем составляет 18 месяцев. Основной причиной неудач при лечении больных саркомой Юинга является частое и раннее метастазирование, которое выявляют у 50-60% больных на протяжении первого полугодия по истечении лечения. При начальных стадиях (I-II) заболевания удалось достичь пятилетней выживаемости 70%. В запущенных же стадиях, при рецидиве и (или) генерализации процесса данный показатель не превышает 15-18%.

**(5) Первичная ретикулосаркома кости** - злокачественная лимфоидная опухоль кости. Встречается редко (3-6%) всех первичных опухолей скелета. Поражает преимущественно в возрасте от 20 до 40 лет. Излюбленной локализацией является эпиметафизарные отделы бедренной и большеберцовых костей (в области коленного сустава), проксимальные отделы плечевой кости, ребра.



Одним из первых симптомов является боль в области основного очага и (или) в соседнем суставе. Боль, как правило, носит периодический характер, может быть умеренной и даже незначительной в отличие от остеогенной саркомы.

Вторым наиболее частым и значительным признаком заболевания является опухоль. Местные воспалительные изменения в области опухоли мало выражены и могут вообще отсутствовать. Температура тела редко повышается до высоких цифр и чаще бывает субфебрильной.

Как правило, отмечают постепенный и медленный ход заболевания. При локализации новообразования в плоских костях начало заболевания может быть острым: появляются сильные боли, повышается температура тела, опухоль быстро разрушает кость, возможны патологические переломы.

**б. Диагностика.** Ретикулосаркома не имеет патогномоничных рентгенологических симптомов, которые могли бы служить критерием для установления диагноза.



Распространяется опухоль центрально и внутрикостно, постепенно вовлекая в процесс окружающие ткани. В случаях нарушения коркового слоя формируется выраженный мягкотканый компонент, в котором возможны участки кальцификации. Эта рентгенологическая особенность отличает ретикулосаркому от саркомы Юинга, при которой в мягкотканном компоненте опухоли никогда не бывает кальцинатов.

Обязательно выполняется биопсия опухоли.

Дифференцировать ретикулосаркому кости приходится с саркомой Юинга, остеогенной саркомой, гигантоклеточной опухолью, хроническим остеомиелитом, метастазами гипернефроидного рака.

**в. Лечение** аналогично терапии саркомы Юинга. Наиболее целесообразным является применения лучевого и химиотерапевтического методов.

Хирургическое лечение, как и при

саркоме Юинга, применяется при отсутствии эффективности иных мероприятий.

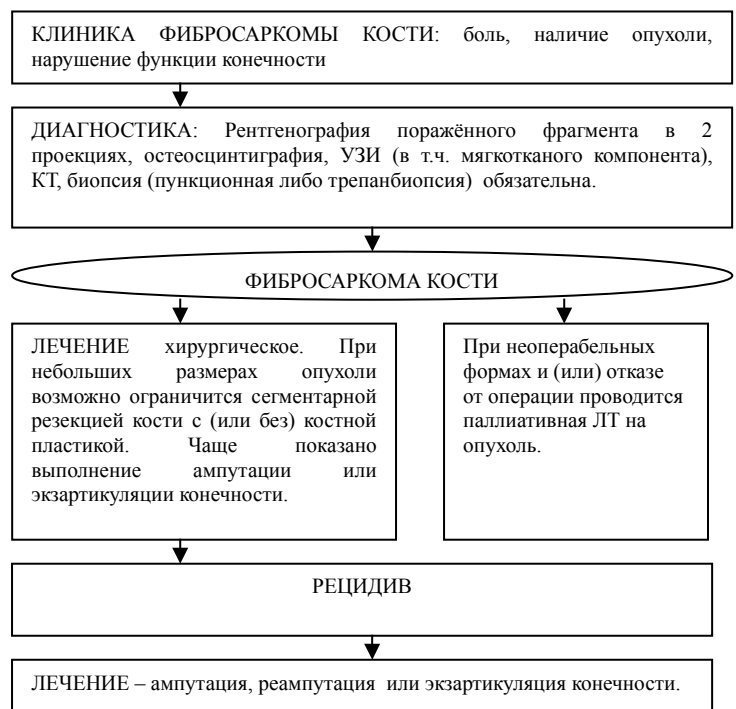
**г. Прогноз.** при ретикулосаркоме более благоприятный, чем при саркоме Юинга. 5-летняя выживаемость при использовании химиолучевых методов составляет, по данным литературы, от 30% (при запущенном процессе) до 70% (в начальных стадиях первичной ретикулосаркомы).

**(б) Фибросаркома** - опухоль, которая возникает из соединительной ткани костного мозга (центральная, эндостальная, медуллярная) или из мягких тканей, которые окружают кость (периферическая, периостальная).

Фибросаркома составляют 1-6% костных сарком. Встречается чаще в возрасте 20-60 лет. Локализуется в зоне метафиза длинных трубчатых костей, обычно в области коленного сустава.

**а. Клиника:** боль, пальпация опухоли, нарушение функции конечности. При центральной локализации опухоль может длительное время не пальпироваться. Периферический тип характеризуется

появлением плотной, интимно связанной с костью, безболезненной опухоли. Опухоль бугристая, плотная, охватывает большую часть окружности кости. При локализации новообразований на нижних конечностях возникает ранняя хромота, в далеко зашедших случаях - развивается контрактура соседнего сустава.

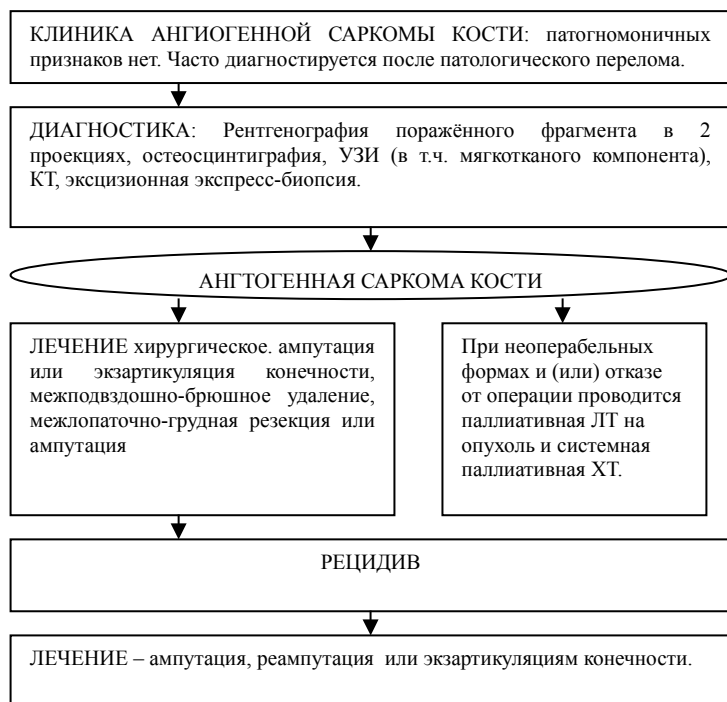


**б. Диагностика.** Рентгенологически выявляют очаг лизиса с нечёткими контурами, лучше очерченными со стороны костномозгового пространства. Кортикальный слой кости сильно утончён, местами может быть разорванным с проникновением опухоли в мягкие ткани. Вдутье кости и периостальная реакция наблюдаются редко.

Обязательным является проведение трепанбиопсии для морфологической верификации диагноза.

**в. Лечение** - только хирургическое. В начальных стадиях, при хорошо дифференцированной опухоли допустимы широкие сегментарные резекции; в иных случаях преимущество отдают ампутациям и экзартикуляциям. Лучевая терапия применяется лишь с паллиативной целью (при неоперабельных формах). Химиотерапия - неэффективна.

**г. Прогноз** при фибросаркоме кости всегда серьёзный. Пятилетняя выживаемость после радикальных операций, не зависимо от стадии, по данным различных авторов, колеблется от 27 до 34%.



**(7) Ангиогенная саркома** костей - злокачественная опухоль, которая характеризуется образованием неправильных сосудистых каналов, которые анастомозируют между собою, усталых одним или несколькими слоями типичных эндотелиальных клеток, и наличием солидных масс низкодифференцированной или анаплазированной ткани. Встречается редко, поэтому достоверные данные о её заболеваемости отсутствуют.

**а. Клиника.** При ангиосаркоме кости развитие процесса более быстрое, с тенденцией к прогрессированию. Патогномичная клиническая картина отсутствует. Часто диагностируется патологический перелом кости на фоне опухоли.

**б. Диагностика.** Обязательно рентгенологическое исследование. Заболевание характеризуется большей литической деструкцией кости, многоочаговостью и распространением опухоли в мягкие ткани. Дополнительную информацию даёт УЗИ, КТ, МРТ. Оптимально

проведение эксцизионной экспресс-биопсии непосредственно перед оперативным вмешательством. Проведение пункционной и трепанбиопсии связано с риском кровотечения.

**в. Лечение.** Основным является радикальное хирургическое вмешательство – ампутация или экзартикуляция конечности, межподвздошно-брюшное удаление, межлопаточно-грудная резекцию или ампутация. Лучевая терапия, как и химиотерапия, в лечении ангиосаркомы кости выраженного эффекта не дают, но в отдельных случаях (отказ от операции, неоперабельный процесс) позволяют продлить жизни больного.

Прогноз при ангиосаркоме костей крайне неблагоприятный. Большинство больных умирает от метастазов в лёгкие и другие органы на протяжении первых 2 лет после радикального хирургического или комбинированного лечения. Пятилетняя выживаемость, независимо от стадии, не превышает 12-20%.

**(8) Хордома** - злокачественная опухоль, возникающая в пульпозных ядрах межпозвоночных дисков из нормально расположенных рудиментов примитивной эмбриональной спинной струны или из эктопических ее остатков. Опухоль локализуется там, где хорда должна подвергаться обратному развитию (крыловидно-затылочный участок, часть носоглотки, тела позвонков или окружающей их ткани). Хордома располагается строго по средней линии на любом уровне позвоночного столба. Излюбленная локализация опухоли - крестцово-копчиковый отдел позвоночника, реже - область основы черепа; наконец редко встречается на иных областях. Среди опухолей позвоночника хордома встречается у 5-6% случаев. Болеют, как правило, лица старше 40 лет; мужчины - значительно чаще женщин.

**а. Клиника.** Общая симптоматика зависит от темпа роста и локализации опухоли. Опухоль обладает местодеструктивным ростом, разрушая подлежащую кость и прорастая мягкие ткани. Образовывает большие мягкотканые массы, которые содержат кальцинаты и костные фрагменты.

При локализации основе черепа хордома может вызывать симптомы сдавления спинного мозга. При поражении грудной или поясничного отделов позвоночника, исходя из тела, дужек или отростков позвонка, опухоль может расти, как в сторону от позвоночника, так и в просвет позвоночного канала. В последнем случае развивается клиническая картина экстрадуральной компрессии спинного мозга. При локализации хордомы в крестцово-копчиковом отделе позвоночника возможно сдавление нервных корешков, сосудов с появлением отека конечностей и выраженного болевого синдрома, а также распространение на прямую кишку с нарушением акта дефекации. В таких случаях опухоль можно прощупать через прямую кишку в виде образования, плотноэластической консистенции.

При росте опухоли в сторону спины, последняя может прощупываться под кожей в виде неподвижного образования, достигающего порой больших размеров.

**б. Диагностика.** В рентгенологической картине хорды главным признаком является большая деструкция с полным исчезновением костной структуры. При локализации в основании черепа опухоль может привести к разрушению спинки турецкого седла, задних клиновидных ростков, блуменбахового склона. Локализация в теле позвонка вызывает вздутие кости с приобретением позвонком бочковидной формы. Хордома может вызывать разрушение межпозвоночных дисков. Для выявления распространенности процесса рекомендуется КТ. Обязательна биопсия образования.

Дифференцировать хордому приходится от хондромы, хондросаркомы и слизистого рака.



**в. Лечение.** Основным методом лечения хордомы, является хирургический – удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Радикальное хирургическое лечение возможно лишь при локализации опухоли в крестцово-копчиковом участке. При нерадикальной операции больным проводят послеоперационную лучевую терапию. Применяют лучевую терапию и с паллиативной целью, хоть вопрос о радиочувствительности опухоли окончательно не решен. Наиболее эффективная доза лучевой терапии при хордомиах - 60-80 Гр.

В связи с тем, что хордома является опухолью, которая медленно растет, даже неполное удаление или облучение данной опухоли может дать продолжительную ремиссию.

Химиотерапия при хордомиах является малоэффективной. В ряде случаев симптоматический эффект дает применение кортикостероидов.

**г. Прогноз** при хордоме

относительно удовлетворительный. Обычно после продолжительного анамнеза и многократных попыток местного хирургического лечения рецидивов, опухоль может метастазировать практически во все органы, что является причиной смерти. Тем не менее, пяти и десятилетняя выживаемость на ранних (I-II) стадиях достигают 77 и 22%. В запущенных случаях пятилетняя выживаемость не превышает 30%.

### III. Вторичные (метастатические) опухоли костей.

Установлено, что почти все злокачественные опухоли человека могут метастазировать в кости. Метастатические опухоли скелета встречаются в 2-4 раза чаще, чем первичные опухоли. Средняя частота метастазирования опухолей всех локализаций составляет 6,6%. Секционные данные увеличивают эту цифру до 15-20%. Около 90-95% всех костных метастазов - это метастазы эпителиальных опухолей, значительно реже в скелет метастазируют саркомы. Первое место по частоте метастазирования в кости занимают рак молочной железы, лёгкие и предстательной железы.

Наиболее часто метастазы локализуются в губчатых костях. Около 60% всех метастазов оседают в позвоночнике. Вторыми по частоте поражения является кости таза, потом идут ребра, длинные трубчатые кости. В черепе метастазы поражают кости свода и лишь в редчайших случаях - кости основы черепа и лицевого черепа. Наиболее редко метастазы локализуются в костях голени, предплечий и коротких трубчатых костей.

Основным путем метастазирования в кости является гематогенный, но возможен и смешанный тип метастазирования (гематогенно-лимфогенный).

**а. Клиника.** Не существует патогномичных симптомов, которые позволили бы определить начало метастатического процесса. Боли в костях присутствуют в 65% случаев. На первых порах они непостоянны, чаще появляются ночью или перед изменением погоды, но уже через 1-2 мес. приобретают постоянный характер. Обычно болевой синдром при костных метастазах на несколько месяцев опережает рентгенологические проявления. В 35% случаев метастатических опухолей скелета болевой синдром или отсутствует вообще, или проявляется в виде неприятных ощущений, которым больные не уделяет надлежащего внимания. Примерно у больных метастазы в скелете определяются при рентгенологическом исследовании, проведенном по другим причинам. При поражении длинных трубчатых костей, когда очаг располагается в кортикальном слое кости и достигает определенного размера, он может пальпироваться в виде опухоли, связанной с костью. Патологические переломы костей при метастатических опухолях встречаются почти в 50% больной. Основная часть их приходится на компрессионные переломы тел позвонков. Нередко возникновение таких переломов не связано с травмой, больные лишь отмечают момент появления

или усиления болей, продолжая ходить, а по временам и выполнять работу. По частоте возникновения патологических метастатических переломов на первом месте является ребра, редко - длинные трубчатые кости. Переломы длинных трубчатых костей сопровождаются сильными болями и нарушением функции конечности

**б. Диагностика.** Основным методом диагностики метастатического поражения костей является рентгенография костей. По распространённости костные метастазы могут быть единичными и множественными. Метастатическое поражение скелета обычно проявляется на рентгенограммах остеолитическими или остеобластическими очагами. При метастазах остеолитического типа рентгенологически выражены в основном процессы разрушения кости. При остеобластических метастазах также имеет место разрушение кости и замещения ее в зоне поражения опухолевыми элементами, между которыми происходит интенсивное образование кости в виде множественных очагов остеосклероза.

Рентгенологически остеолитические метастазы делят на экспансивные и инфильтративные. При экспансивном типе опухолевые элементы целиком разрушают костную ткань; на рентгенограммах определяют очаг деструкции с достаточной четкими контурами. При инфильтративном типе определяют множество мелких очагов размерами до 0,2-0,3 см, неправильной формы, которые иногда сливаются и между ними определяются костные балки. Как правило, контуры такого метастаза нечёткие. Подавляющее большинство метастазов остеолитического типа имеют в диаметре от 2 до 5 см, а метастазы гипернефромы могут достигать 10-12 см.

При остеобластических метастазах на рентгенограммах на фоне губчатой кости определяют очаги остеосклероза. Контуры остеобластических метастазов всегда чёткие, а граница с костью имеет мелкие неравенства. Размер этих метастазов обычно не превышает 2-2,5 см, но при множественных очагах кости приобретают вид слоновьих, диффузно уплотненных. Благодаря высокой интенсивности тени эти метастазы легко определяются уже при размере 0,3-0,5 см.

В случаях, когда метастаз дорастает до поверхности кортикального слоя и выходит из границ его, то у экстраосальной части остеобластического метастаза никогда не определяются элементы костеобразования. Periosteальная реакция не наблюдается ни при литическом, ни при остеобластическом вариантах.

На суставные хрящи и межпозвоночные диски метастазы раковых опухолей не распространяются, при этом суставная поверхность может деформироваться, но ширина суставной щели или высота межпозвоночного диска не уменьшаются.

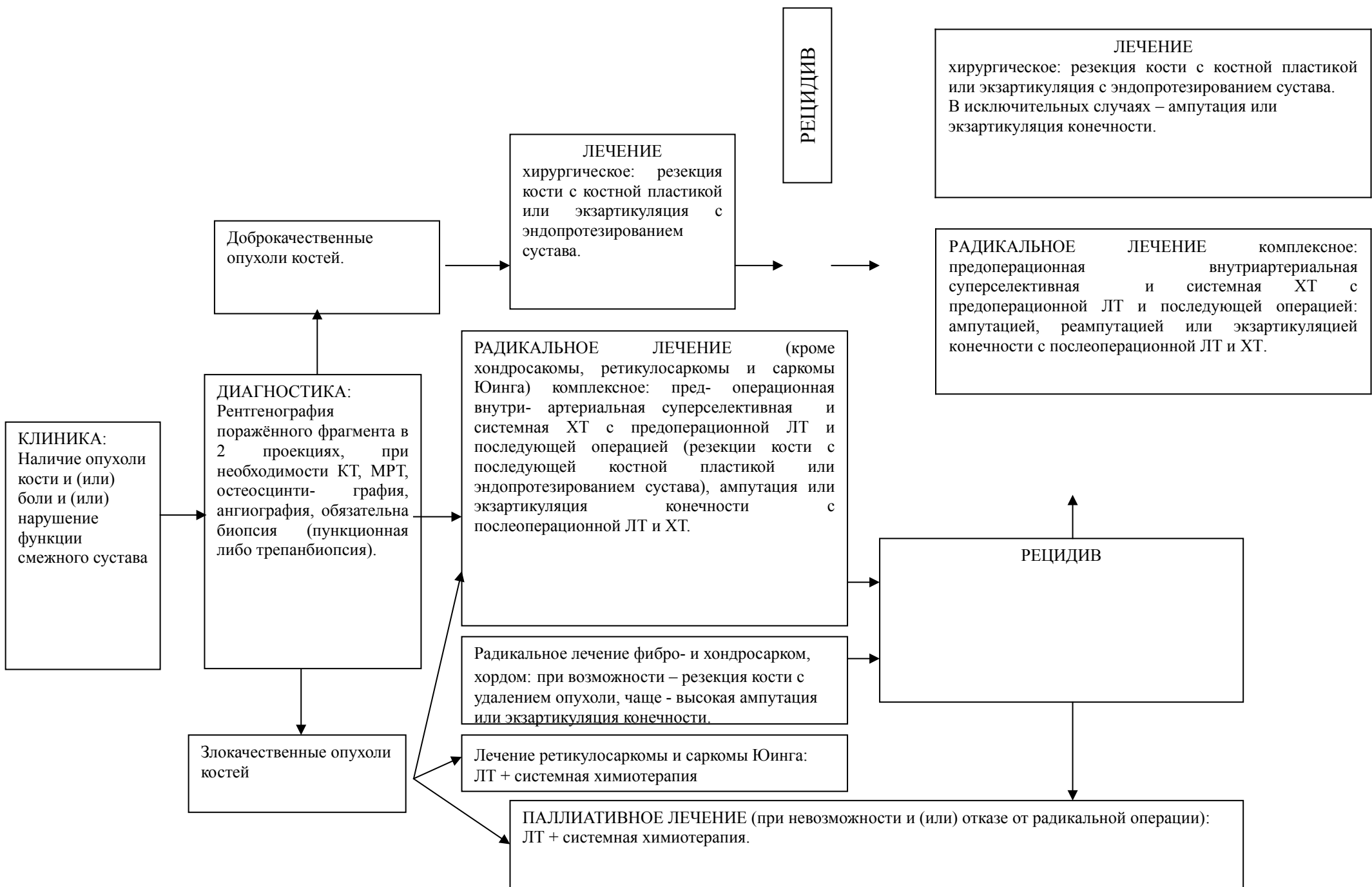
Знание особенностей рентгенологической симптоматики для различных метастазов может оказывать содействие правильной диагностике самой опухоли в тех случаях, когда метастазы выявлены раньше первичной очаги. Для рака молочной железы такими особенностями рентгенологической картины может служить локализация метастазов в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника. Метастазы рака лёгких определяются во многих костях, в первую очередь плоских - позвоночник, таз, ребра. Поражение ногтевых фаланг метастазами отмечается только при раке лёгких. Для рака лёгких характерно одновременное метастазирование и в другие органы. Рак предстательной железы дает множественные остеобластические метастазы в кости таза и верхние поясничные позвонки. При гипернефроидном раке первые костные метастазы солитарные, чаще поражают плечевую и реже - бедренную кость, имеют большие размеры.



Главная роль в диагностике метастазов относится рентгенологическому методу. Оказывает содействие выявлению метастазов в костях и метод радиоизотопной диагностики. Он является более чувствительным и помогает в ранней диагностике метастазов.

**в. Лечение** костных метастазов – химиотерапевтическое и лучевое. При одиночных метастазах возможно проведение дистанционной гамматерапии суммарной очаговой дозой 25-35 Гр. При множественных метастазах в кости (и отсутствии мягкотканого поражения) более адекватным является назначение лучевой терапии „жидкими” изотопами радиоактивного фосфора или стронция. Медикаментозное (химиотерапевтическое и гормональное) лечение проводят, учитывая чувствительность к последней первичного очага.

## Алгоритм диагностики и лечения опухолей костей



## Список литературы:

1. Проценко В.В. Хирургическое лечение больных с опухолями костей с использованием керамических имплантантов на основе гидроксилатапгита и трикальцийфосфата: Автореф.дисм...канд.мед.наук: (14.01.07)/ НАНУ; Ин-т экспер.пато.онкол. и радиол. м. Р.Е.Кавецкого. –Киев. 2000. -22с.
2. Шпарик Я.В. Справочник онколога. Львов. „Галицька видавничя спілка” на укр. языке. -2002. – 136 с.
3. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. – Москва. Медицина. пер. с англ. – 1996. 440 с.
4. Dalal A, Miller TT, Kenan S. Sonographic detection of elastofibroma dorsi.J Clin Ultrasound. 2003 Sep;31(7):375-8.
5. Ehlinger M, Cognet JM, Chiffolot X, Marcellin L, Simon P. Epiphyseal tibial osteoblastoma: report of a rare localization and review of the literature//Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2003 May;89(3):266-71.
6. [Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK](#). Solid variant of aneurysmal bone cysts in long tubular bones: giant cell reparative granuloma.//AJR Am J Roentgenol. 2003 Jun;180(6):1681-7.
7. Kinkor Z, Lunackova I, Matejovsky Z Dedifferentiated chondrosarcoma of bone--report of 5 cases and literature review with emphasis on histogenesis//Cesk Patol. 2003 Apr;39(2):59-63.
8. [Kollender Y, Meller I, Bickels J, Flusser G, Issakov J, Merimsky O, Marouani N, Nirkin A, Weinbroum AA](#). Role of adjuvant cryosurgery in intralesional treatment of sacral tumors.//Cancer. 2003 Jun 1;97(11):2830-8.
9. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation//Radiographics. 2003 Sep-Oct;23(5):1245-78.
10. [Patil S, de Silva MV, Crossan J, Reid R](#). Chondrosarcoma of the bones of the feet.//J Foot Ankle Surg. 2003 Sep-Oct;42(5):290-5

## Опухоли мягких тканей

### Общие сведения.

Опухолями мягких тканей принято называть новообразования, которые развиваются из неэпителиальных и несkeletalных тканей (за исключением ЦНС, внутренних органов и эндокринной системы). Иначе говоря, это опухоли мезодермального происхождения, которые возникают в различных участках тела на месте материнской ткани.

Эти новообразования составляют 0,2-2,6% всех злокачественных опухолей человека. У 70% больных они локализируются на конечностях, у 30% - на туловище и в области таза. Поражают практически одинаково часто мужчин и женщин, чаще в возрасте 20-50 лет.

У всех мягкотканых сарком независимо, от гистологического строения, можно отметить общие особенности: а) Они не имеют настоящей капсулы, но в результате продолжительного давления опухоли на окружающие структуры образуют псевдокапсулу; б) клетки опухоли способные распространяться далеко за границы видимого и пальпируемого новообразования ; в) саркомы мягких тканей могут проявлять мультицентричность и мультифокальность; г) мягкотканые саркомы характеризуются преобладающей склонностью к гематогенному метастазированию (до 80% - в лёгкие) и в меньшей мере до лимфогенному (3-20%).

В зависимости от особенностей клинического хода, мягкотканые опухоли условно делят на три группы. 1) Местно-деструктивные опухоли с выраженным инфильтративным ростом и склонностью к постоянному рецидивированию. 2) Опухоли склонные к раннему метастазированию. 3) Опухоли, которые занимают промежуточное место и имеют черты новообразований обеих групп.

### Морфологическая классификация (ВОЗ 1998):

#### I. Опухоли и опухолеподобные поражения фиброзной ткани.

А. Фибромы: 1. Фиброма твердая; 2. Фиброма мягкая (фиброматома); 3. Дерматофиброма (гистиоцитома, склерозирующая гемангиома); 4. Эластофиброма спины.

Б. Фиброматоз: 1. Фиброматоз рубцовый; 2. Келоид; 3. Нодулярный фасцит (псевдосаркоматозный фиброматоз); 4. Лучевой фиброматоз; 5. Подростковая апоневротическая фиброма; 6. Абдоминальный фиброматоз (абдоминальный десмоид); 7. Фиброматоз или агрессивный фиброматоз (неабдоминальный десмоид); 8. Врожденный генерализованный фиброматоз.

В. Злокачественные: 1. Фибросаркома.

#### II. Опухоли жировой ткани.

А. Доброкачественные: 1. Липома (включая фибролипому, ангиолипому и пр.); 2. Внутримышечная липома (инфильтрирующая липома); 3. Гибернома; 4. Ангиомиолипому; 5. Липобластоматоз (фетальная липома); 6. Диффузный липоматоз.

Б. Злокачественные: 1. Липосаркома.

#### III. Опухоли мышечной ткани.

А. Опухоли из гладких мышц.

1. Доброкачественные: а) лейомиома; б) ангиомиома; в) эпителиоидная лейомиома (лейомиобластома);

2. Злокачественные: а) лейомиосаркома.

Б. Опухоли из поперечнополосатых мышц.

1. Доброкачественные: а) рабдомиома;

2. Злокачественные: а) рабдомиосаркома.

#### **IV. Опухоли кровеносных сосудов.**

##### **А. Доброкачественные.**

1. Гемангиома: а) доброкачественная гемангиоэндотелиома; б) капиллярная гемангиома; в) кавернозная; г) венозная.

2. Внутримышечная гемангиома (капиллярная, кавернозная, артерио-венозная);
3. Системный гемангиоматоз;
4. Гемангиоматоз с (или без) врожденного артерио-венозного свища;
5. Доброкачественная гемангиоперицитиома, б) гломусная опухоль (гломангиома),
7. Ангиолипома (сосудистая лейомиома).

##### **В. Злокачественные.**

1. Злокачественная гемангиоэндотелиома (ангиосаркома);
2. Злокачественная гемангиоперицитиома.

#### **V. Опухоли лимфатических сосудов.**

##### **А. Доброкачественные.**

1. лимфангиома: а) капиллярная; б) кавернозная; в) кистозная;
2. Лимфангиомиома;
3. Системный лимфангиоматоз.

##### **Б. Злокачественные.**

1. Злокачественная лимфангиоэндотелиома (лимфангиосаркома).

#### **VI. Опухоли синовиальной ткани.**

##### **А. Доброкачественные.**

1. Доброкачественная синовиома.

##### **Б. Злокачественные.**

1. Синовиальная саркома.

#### **VII. Опухоли мезотелиальной ткани.**

##### **А. Доброкачественная мезотелиома.**

##### **Б. Злокачественная мезотелиома.**

#### **VIII. Опухоли периферических нервов.**

##### **А. Доброкачественные.**

1. Травматическая неврома;
2. Нейрофиброма;
3. Неврилеммома (шваннома);
4. Нейрофиброматоз (болезнь Реклинггаузена).

##### **Б. Злокачественные.**

1. Злокачественная шваннома (нейрогенная саркома, нейрофибросаркома);
2. Периферические опухоли примитивной нейроэктодермы.

#### **IX. Опухоли симпатических ганглиев.**

##### **А. Доброкачественные.** 1. Ганглионеврома.

##### **Б. Злокачественные.** 1. Нейробластома, ганглионейробластома.

#### **X. Опухоли параганглионарных структур.**

##### **А. Феохромоцитиома:** 1. Доброкачественная; 2. Злокачественная.

##### **Б. Хемодектома:** 1. Доброкачественная; 2. Злокачественная.

##### **В. Парагангиома неклассифицируемая.**

#### **XI. Опухоли плюрипотентной мезенхимы**

##### **А. Доброкачественные:** мезенхимома.

##### **Б. Злокачественные:** злокачественная мезенхимома.

#### **XII. Опухоли возможного экстраганального происхождения.**

##### **А. Доброкачественные.** 1. Тератома (дермоидная киста).

##### **Б. Злокачественные**

1. Тераокарцинома;
2. Эмбриональная карцинома.

#### **XIII. Опухоли невыясненного гистогенеза.**

##### **А. Доброкачественные.**

1. Зернистоклеточная опухоль;
3. Остеома мягких тканей;
4. Миксома.

##### **Б. Злокачественные.**

1. Альвеолярная межклеточная саркома;
2. Злокачественная зернистоклеточная опухоль;
3. Хондросаркома;
4. Остеосаркома мягких тканей;
5. Злокачественная гигантоклеточная опухоль мягких тканей;



6. Злокачественная фибросантома;
7. Саркома Капоши;
8. Светлоклеточная саркома сухожилий и апоневрозов.

**XIV. Неопухолевые или сомнительноопухолевые поражения мягких тканей, представляющие интерес из-за их похожести на настоящие опухоли.**

- A. Группа ксантом.
- Б. Ганглий.
- В. Оссифицирующий миозит.
- Г. Проллиферативный миозит.

**XV. Неклассифицируемые мягкотканые опухоли.**

**Этиология и патогенез.** До настоящего времени не выявлено этиологических факторов достоверно приводящих к развитию опухолей мягких тканей. Роль травмы (в т.ч. хронической) как этиологического фактора, отрицается большинством авторов. В литературе встречаются разрозненные указания на вероятную роль вирусов в развитии сарком, но доказательства получены только для лабораторных животных. Редко саркомы развиваются на месте предшествовавших хронических воспалительных процессов или доброкачественных опухолей.

**Клиника.** Мякотканые саркомы не имеют патогномических признаков. Их клинические проявления могут наблюдаться при доброкачественных опухолях, да и неопухолевых процессах. В связи с этим для диагностики сарком нужно применять кроме общегистологических методик электронную микроскопию, иммуногистохимические, цитогенетические и иммуногенетические методы и в отдельных случаях консультацию нескольких независимых морфологов.

Существенную помощь в диагностировании мягкотканых опухолей играет собранный анамнез. Основными признаками опухоли мягких тканей являются:

- в большей или меньшей степени выраженности появление пальпируемой (или даже видимой) опухоли,
- появление боли и
- возможное проявление дисфункции близлежащего сустава.

При сдавлении сосудисто-нервных стволов возникают расстройства кровообращения в дистальных сегментах конечности и (или) неврологическая симптоматика. Особенно важным является пальпаторное обследование консистенции, подвижности, прорастания в кожу и смежные ткани.

Ведущим клиническим симптомом является наличие опухоли, при чем у 2/3 больных опухоль может быть первым и единственным симптомом заболевания. Поверхность и консистенция опухоли может быть различной: одинаково часто встречаются опухоли с бугристой или гладкой поверхностью. Консистенция сарком мягких тканей колеблется от каменисто-хрящевой до мягкоэластической и тугоэластической, и бывает неравномерной. Такие изменения кожи над опухолью, как багряно-цианотическая окраска, инфильтрация, повышение локальной температуры, расширение подкожных вен, изъязвление кожи, аррозия и кровоточивость поверхности опухоли являются относительно поздними симптомами, характерными для бурно прогрессирующих опухолей. Прорастание кожи опухолью наблюдается чаще всего при поверхностном ее расположении, ближе к коже и при рецидивах.

С увеличением размеров опухоли наблюдается ее распространение на сосуды, нервные стволы, суставные капсулы, кости. Прорастание нервных структур приводит к развитию стойкого интенсивного болевого синдрома. Боль беспокоит в большинстве своём ночью, а также усиливается во время физической нагрузки. При втягивании в процесс капсулы сустава нарушается его функция и развивается артралгия.

Наиболее характерным признаком отличия сарком от доброкачественных опухолей и неопухолевых заболеваний, является ограничение подвижности новообразования. В зависимости от прорастания окружающих тканей степень выражена колеблется от едва заметной фиксации до полного врастания в подлежащие ткани. Неподвижность опухоли свидетельствует об ее продолжительном существовании.

При поражении близлежащего сустава постепенно нарастают симптомы нарушения его подвижности от незначительной до полной неподвижности в суставе.

Поражение регионарных лимфатических узлов встречается редко.

**Диагностика.** Рентгенологическое исследование должно проводиться во всех случаях подозрения на опухоль мягких тканей. Оно включает обзорные снимки в 2 проекциях. На обычной обзорной рентгенограмме можно выявить тень опухоли и наличие в ней кальцинатов, определить изменения в костях, деформацию подлежащих к опухоли фасциальных слоёв. Специальные „мягкие” снимки и томограммы дают возможность определить интенсивность тени опухоли, её гомогенность и характер контуров. Для большинства злокачественных опухолей характерен высокий уровень васкуляризации за счёт атипических сосудов, в отличие от доброкачественных, у которых наблюдают нормальный или даже пониженный уровень кровоснабжения.

Ангиография по методу Сельдингера, не только позволяет определить связь опухоли с магистральными сосудами, но и позволяет в дальнейшем проводить внутриаартериальную регионарную химиотерапию. Наиболее характерными и постоянными признаками мягкотканых сарком являются: чрезмерно развитая патологическая сеть сосудов, симптом „ампутации” сосуда, покрученность и деформация сосудов, очаговые депо контраста. Ангиография, УЗИ, компьютерная и магниторезонансная томография - информативные исследования при диагностике рецидивов и резидуальных опухолей. О состоянии регионарных лимфатических узлов можно говорить на основе данных лимфографии. Для этого используют контрастные лимфотропные препараты (йодлипол, верографин), их вводят

подкожно - косвенная лимфография или непосредственно в лимфатический сосуд - прямая лимфография.

Обязательно нужно выполнять рентгенографию лёгких, учитывая высокую частоту гематогенного метастазирования в лёгкие.

Определить параметры опухоли, ее локализацию и синтопию можно с помощью ультразвуковой сонографии.

Уточнить не только характер опухолевого роста, но и его гистогенез позволяет лишь морфологические (цитологические, гистологические) методы исследования. Из всех видов биопсий предпочтительнее трепанбиопсия. Биопсию выполняют с помощью иглы (с внутренним диаметром 2-3мм, которая содержит мандрен) для трепанбиопсии. С помощью вакуумного механизма в рукоятке иглы мандрен захватывает столбик ткани опухоли. При отсутствии мандрена иглу проводят в нескольких направлениях, выполняя аспирацию с помощью шприца. В тех случаях, когда цитологическое исследование малоинформативное (мало материала, не получены элементы опухоли, пунктирован некротизированный участок опухоли и т.п.), пункция желательна повторить. При неудачных повторных пункциях надлежит проводить открытые ножевые биопсии с дальнейшим гистологическим исследованием. Биопсия должна проводиться во всех без исключения случаях при диагностике опухолей мягких тканей. Лишь после верификации поражения решают вопрос о методе лечения.

**Лечение.** Выбор метода лечения зависит от характера опухолевого процесса, распространения, локализации, гистогенеза и степени клеточной дифференцировки опухоли, а также общего состояния больного.

Как правило, основным этапом лечения является операция. При доброкачественных опухолях мягких тканей единственным методом лечения является операция удаления опухоли в пределах здоровых тканей без повреждения капсулы. К радикальным операциям, выполняемых при саркомах мягких тканей относят радикальную органосохранную резекцию (моноблочное удаление опухоли с окружающими тканями с учётом фасциально-футлярной анатомичной зональности), экзартикуляцию (в т.ч. с эндопротезированием сустава) и ампутации конечности. При необходимости выполняются расширенные оперативные вмешательства. Вне зависимости от выбора варианта оперативного вмешательства рекомендуются ряд правил: а) моноблочное удаление опухоли, б) удаление опухоли проводить без „раздевания” опухоли, в) не рекомендовано удаление лимфатических узлов, без клинически доказанного их поражения. К удалению опухоли необходимо прибегать во всех случаях, когда после абластичного её удаления, возможно наглухо ушить рану. В случаях, когда невозможно закрыть рану с использованием пластики (в т.ч. и перемещением кожно-мышечного комплекса с микрососудистой техникой), необходимо применять калечащие операции – ампутацию, экзартикуляцию (в т.ч. и расширенные). При рецидивирующих опухолях не стоит спешить с ампутацией, а прибегать к повторному удалению. Для оптимизации проведения последующей лучевой терапии, целесообразно размечать края резекции металлическими скобками.

Лучевая терапия при саркомах мягких тканей может проводиться с неoadьювантной и адьювантной целью. В первом случае используется классический режим фракционирования до суммарной дозы 30-60 Гр. Возможно проведение неoadьювантной лучевой терапии крупными фракциями (РОД 5 Гр) за 4-5 сеансов. После операции проводится лучевая терапия по 2 Гр до суммарной дозы в 20 Гр. При отсутствии предоперационной лучевой терапии суммарную дозу необходимо увеличить до 40-45 Гр. Как самостоятельный метод, или в сочетании с химиотерапией, лучевая терапия возможна лишь в неоперабельных случаях или при отказе больного от того или иного вида операции.

Химиотерапевтическое лечение рекомендовано начинать в предоперационном периоде. Выполняется внутриаартериальная суперселективная химиотерапия препаратами платины, метотрексатом, доксорубицином (в зависимости от эффекта – 1-4 курса с интервалами 3-4 недели), желательна на фоне гипертермии. В большинстве случаев данный метод позволяет местнораспространённые процессы перевести в операбельные. После удаления опухоли проводят курсы адьювантной химиотерапии по схемам: ифосфамид по 2,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1 по 3 день, месну в дозе 20% от дозы ифосфамида водят за 40 мин до и через 6 часов после введения ифосфамида, цисплатин по 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день. Адриамицин по 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, циклофосфан по 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, винкристин по 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, блеомицин по 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, преднизолон по 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1 по 5 день. Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> длительная внутривенная инфузия в 1 день, доксорубицин по 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2,3,4 дни, винкристин по 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 5 день, циклофосфамид внутривенно на 6 день по 600 мг/м<sup>2</sup>. циклофосфамид по 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день, доксорубицин внутривенно 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, дакарбазин 250-400 мг/м<sup>2</sup> в 1-2 дни. Интервалы между курсами 3-4 недели.

Больные, которые перенесли радикальное комбинированное и комплексное лечения по поводу сарком мягких тканей, подлежат регулярному наблюдению, в особенности на протяжении первых 5 лет. Первые 2 года больных осматривают каждые 3 месяца, а потом каждые 6 месяцев. При каждом посещении проводят клиническое обследование, изучение анализов крови, рентгенографию лёгких, и сонографию послеоперационного рубца

#### **Доброкачественные опухоли мягких тканей.**

**(1) Липома** - доброкачественная опухоль, которая развивается из жировой ткани. Чаще встречается в подкожной клетчатке, но может возникать в любой части тела, включая и внутренние органы. Встречается в любом возрасте, у женщин в 3-4 раза чаще. Опухоль имеет вид узла, дольчатого строения, желтого цвета. При значительном количестве соединительной ткани опухоль называется фибролипомой.

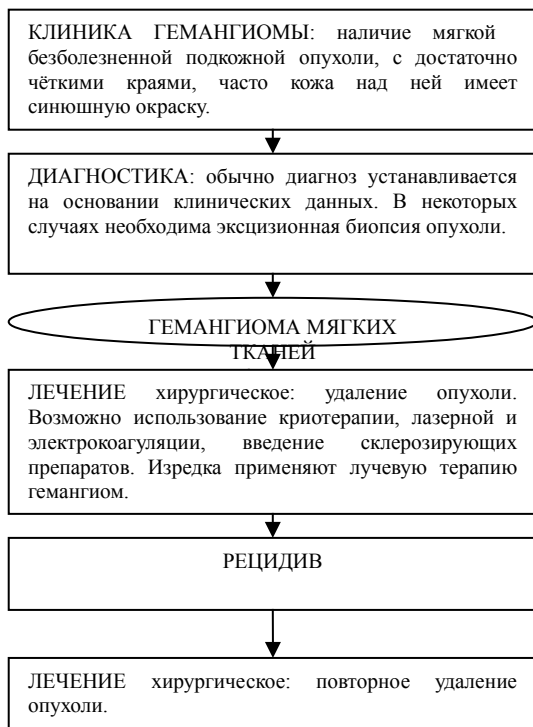
Липомы бывают одиночными и множественными (липоматоз). Встречаются также диффузные липомы, которые не имеют четких границ, и сливаются с окружающей жировой тканью.



**а. Клиника.** Липома растёт медленно, имеет мягкую консистенцию, не спаянная с кожей. Пальпаторно определяется эластичное образование с чёткими краями, безболезненное, достаточно подвижное. Забрюшинные липомы имеют инфильтративный рост и часто рецидивируют. Встречаются чаще у женщин в возрасте 40-50 лет.

**б. Диагностика.** Обычно диагноз не вызывает затруднений. В диагностике межмышечной или забрюшинной липомы особенно помогает сонографическое обследование. В особо трудных диагностических случаях (особенно при забрюшинных липомах) необходимо проведение КТ или МРТ.

**в. Лечение** - хирургическое удаление опухоли. **г. Прогноз** - благоприятный (за исключением забрюшинных локализаций, которые имеют склонность к рецидивированию).



(2)

**Гемангиомы** - опухолевидные разрастания сосудов различных калибров с образованием сосудистых полостей.

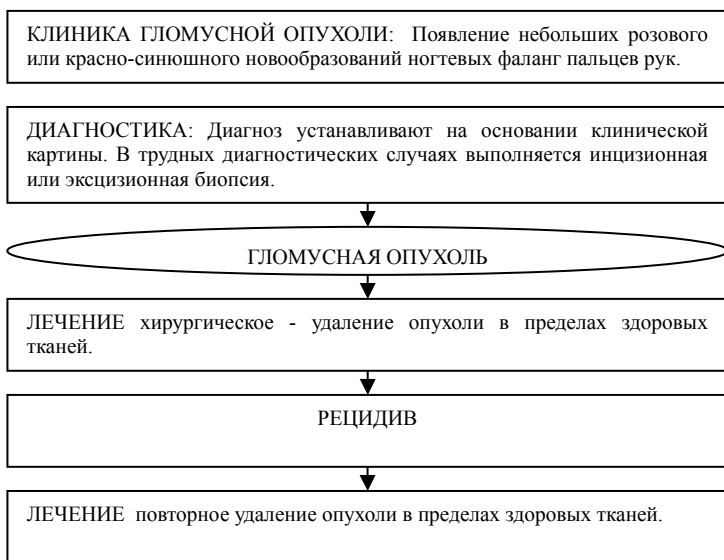
**а. Клиника.** Чаще гемангиомы локализуется на коже лица, имеет вид пятна, несколько поднятой над кожей.

Гемангиомы подкожной клетчатки чаще встречаются на нижних конечностях, где имеют диффузную форму и инфильтрируют окружающие ткани.

**б. Диагностика.** Обычно диагноз выставляется на основании клинических данных. В некоторых случаях показана эксцизионная биопсия опухоли, которую оптимально выполнять непосредственно перед операцией (экспресс-биопсия), в связи с риском кровотечения.

**в. Лечение.** Применяются: оперативное лечение – удаление опухоли в пределах здоровых тканей, криотерапия, электрокоагуляция, лазерная коагуляция, инъекции склерозирующих веществ, крайне редко - лучевая терапия. Но удаление гемангиом является основным и наиболее радикальным методом лечения.

**г. Прогноз** – благоприятный.



**(3) Гломусная опухоль** (гломангиома, опухоль Барре-Массона) - развивается из перидитов артериовенозных анастомозов. Встречается преимущественно у детей и людей среднего возраста.

**а. Клиника.** Типичная локализация - ногтевые фаланги пальцев рук, в особенности в ногтевом ложе. Новообразование обычно небольших размеров (до 1 см), розового или красно-синюшного цвета.

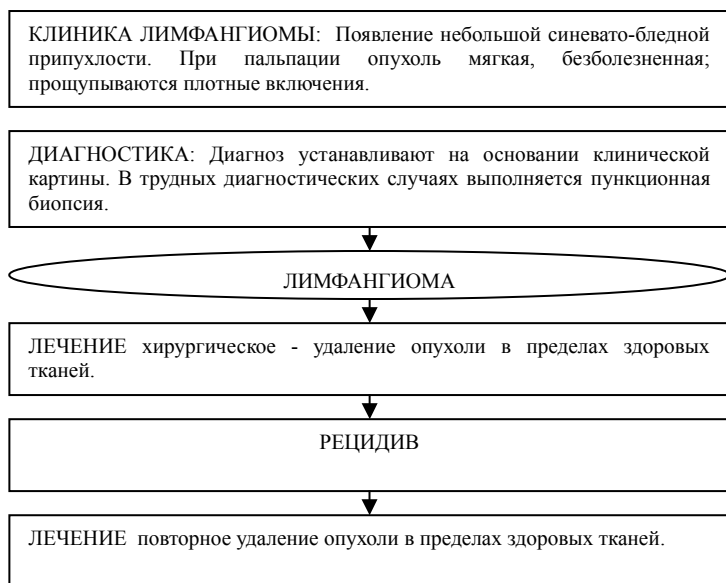
**б. Диагностика.** Диагноз устанавливают на основании клинической картины. В трудных диагностических случаях выполняется инцизионная или эксцизионная биопсия.

**в. Лечение** - удаление опухоли в пределах здоровых тканей.

**г. Прогноз** всегда благоприятный.

**(4) Лимфангиома** развивается из лимфатических сосудов. В большинстве случаев является врожденной. Чаще всего опухоль проявляется в детском возрасте и медленно увеличивается. Нередко рост опухоли прекращается и наступает обратное развитие в результате склероза лимфатических сосудов.

**а. Клиника.** По строению различают простые лимфангиоэктазии, кавернозные и кистоподобные лимфангиомы. Внешний вид лимфангиомы имеет вид небольшой синевато-бледной припухлости. При пальпации опухоль мягкая, безболезненная; прощупываются плотные включения.



**б. Диагностика.** Диагноз устанавливается по клинической картине. С целью уточнения диагноза применяют пункцию опухоли. При этом можно получить прозрачную желтоватую жидкость.

**в. Лечение** - удаление опухоли в пределах здоровых тканей. При невозможности выполнить радикальное оперативное вмешательство (кавернозные лимфангиомы) после частичного иссечения опухоли, выполняется склеротерапия оставшейся опухоли 70% спиртом (3-5 мл).

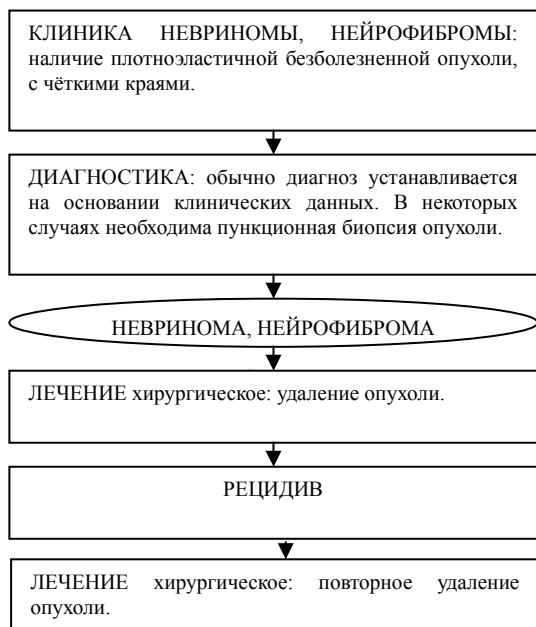
**г. Прогноз** – благоприятный.

**а. Клиника.** Пальпируется опухоль в виде плотноэластичного узла диаметром до 1 см. Невриномы могут быть одиночными или множественными. Опухоль располагается по ходу периферических нервов.

**б. Диагностика.** Диагноз ставится на основании клинических данных и данных биопсии.

**в. Лечение** хирургическое - удаление опухоли.

**г. Прогноз** – благоприятный.



**(6) Нейрофиброма** - доброкачественная опухоль, которая исходит из оболочек нервов. Встречается одинаково часто у мужчин и женщин в любом возрасте.

**а. Клиника.** Опухоль располагается в любом участке тела по ходу нервных стволов. Излюбленная локализация - седалищный и межреберные нервы. Чаще опухоль одиночная, реже встречается множественный нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена). Нейрофиброма может достигать значительных размеров, имеет узловато-дольковое строение. Поверхность на разрезе опухоли серая, с блеском.

**б. Диагностика.** Обычно диагноз выставляется на основании клинических данных. В некоторых случаях показана биопсия опухоли.

**в. Лечение** хирургическое - удаление опухоли в пределах здоровых тканей. В редких случаях приходится резецировать нервный ствол.

**г. Прогноз** благоприятный, хотя возможно злокачественное перерождение опухоли, в особенности при множественном нейрофиброматозе.

## II. Потенциально злокачественные опухоли

**(1) Десмоидные опухоли** - злокачественные новообразования, из соединительной ткани. Термин „десмоид” применяют к опухолям из сухожильного влагалища прямой мышцы живота. Десмоидные опухоли встречаются редко, одинаково часто среди мужчин и женщин в любом возрасте. Существует предположение о возможной роли травмы в возникновении десмоидов передней брюшной стенки.

**а. Клиника.** Определяется опухоль в виде несколько отграниченного узла различных размеров, плотноэластической или плотной консистенции. Несмотря на доброкачественное строение, опухоль характеризуется инфильтративным ростом. Течение заболевания длительное, и постепенно опухоль может прорастать кожу, вращать

через брюшную стенку в органы брюшной полости, а при экстраабдоминальной локализации - прорастать в кровеносные сосуды, нервы и кости. Десмоид часто рецидивирует после хирургического удаления.

**б. Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании клинических данных и данных биопсии. Для уточнения степени распространения опухоли необходимо сонографическое исследование. Иногда выполняется КТ или МРТ.

**в. Лечение** абдоминальных десмоидов - широкое удаление опухоли в границах фасциально-мышечного футляра вместе с прилегающим участком брюшины и кожей. При экстраабдоминальных десмоидах делают широкое иссечение опухоли по правилам для сарком мягких тканей. С целью профилактики рецидивов показано предоперационное или послеоперационное облучение в суммарных дозах 40-46 Гр. При экстраабдоминальных десмоидах небольших размеров целесообразна предоперационная лучевая терапия (55-60 Гр) с последующим



удалением опухоли. При распространённых экстраабдоминальных десмоидах применяют химиогормонотерапию (винбластин, метотрексат, тамоксифен). Если необходимо, остаточную опухоль удаляют или проводят лучевую терапию.

Прогноз при десмоидах относительно благоприятный, но опухоль часто (до 50%) рецидивирует. Возможна малигнизация.

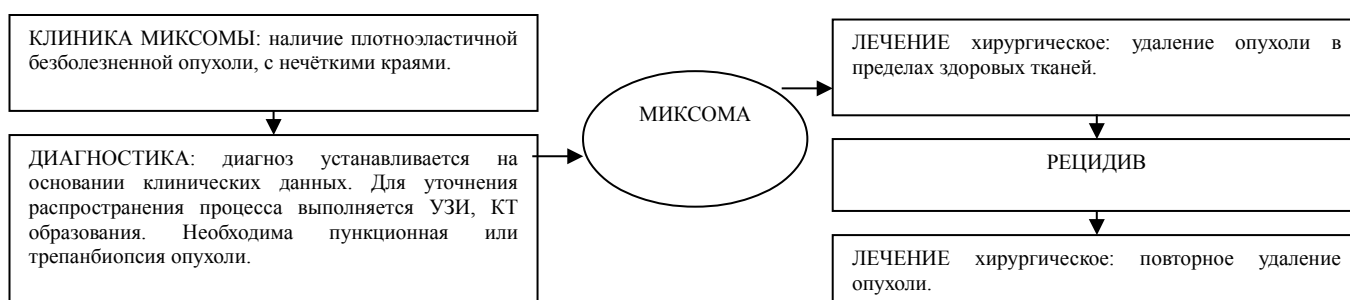
**(2) Миксома** - опухоль, которая развивается из остатков эмбриональной мезенхимы. Соответственно Международной классификации опухолей, выданных ВООЗ, миксомы относятся к доброкачественным опухолям невыясненного гистогенеза. Опухоль сравнительно редкая. Может локализоваться в любой части тела.

**а. Клиника.** Растет миксома в виде одиночного узла, может достигать больших размеров. Опухоль окружена капсулой, на разрезе желёного вида, желто-белого цвета. Растет медленно, глубоко инфильтрируя подлежащие ткани. Опухоль не метастазирует, но упрямо рецидивирует.

**б. Диагностика.** Диагноз ставится на основании клинических данных и данных биопсии.

**в. Лечение** - широкое удаление миксомы единым блоком в границах здоровых тканей.

**г. Прогноз** - относительно благоприятный, но в большинстве (60-80%) случаев возникают рецидивы.



### Злокачественные опухоли (саркомы) мягких тканей (коды МКБ - 0 - С38.1, 2, С47-49):

**TNM - клиническая классификация**

**T - первичная опухоль**

- Tx** недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0** первичная опухоль не определяется
- T1** опухоль до 5 см или менее в наибольшем измерении
- T1a** поверхностная опухоль\*
- T1b** глубокая опухоль\*
- T2** опухоль более 5 см или менее в наибольшем измерении
- T2a** поверхностная опухоль\*
- T2b** глубокая опухоль\*

\*Поверхностная опухоль располагается исключительно над поверхностной фасцией без инвазии последней; глубокая опухоль располагается или исключительно под поверхностной фасцией, или над фасцией с ее инвазией или с проникновением через фасцию.

**N – регионарные лимфатические узлы**

Регионарные лимфатические узлы соответствуют локализации первичной опухоли.

**Nx** недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

**N0** нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

**N1** наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы

**M – отдаленные метастазы**

**Mx** недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов

**M0** отдаленные метастазы не определяются

**M1** наличие отдаленных метастазов

**pTNM патоморфологическая классификация**

Категории pT, pN, pM соответствуют категория T, N и M.

**G – Гистопатологическая градация**

**Gx** степень дифференцировки опухоли невозможно определить

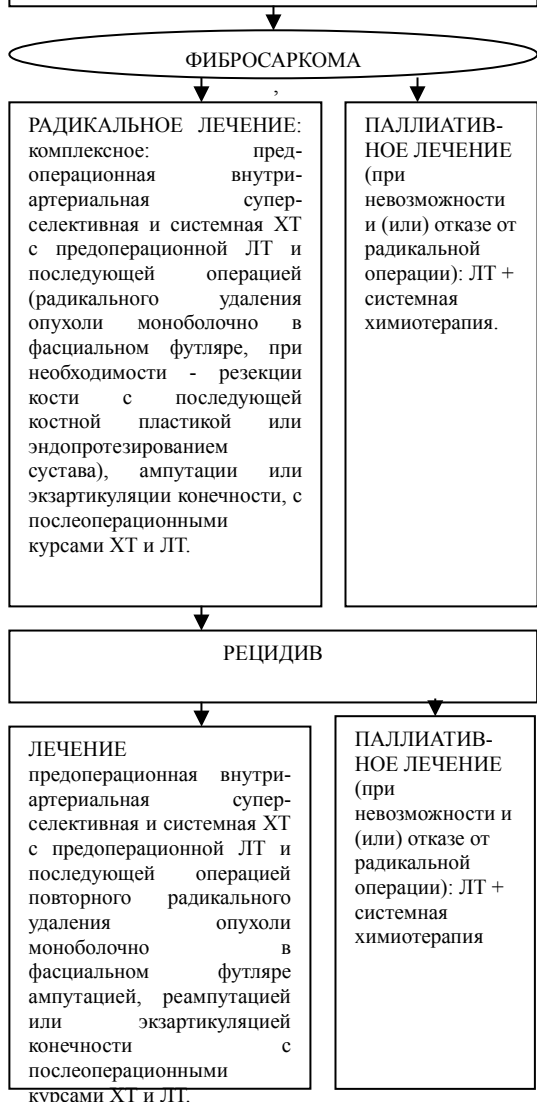
**G1** высокая степень дифференцировки; *низкая степень злокачественности*

**G2** средняя степень дифференцировки *низкая степень злокачественности*

**G3** низкая степень дифференцировки *высокая степень злокачественности*

**G4** недифференцированная опухоль *высокая степень злокачественности*

		Группировка по стадиям	
		M0	G1, G2
Ста	КЛИНИКА ФИБРОСАРКОМЫ: наличие плотной безболезненной опухоли, с нечёткими краями, инфильтрирующей окружающие ткани.		
Ста	ДИАГНОСТИКА: Для уточнения распространения процесса выполняется рентгенография пораженного сегмента, УЗИ, КТ образования, ангиография. Необходима пункционная, трепанбиопсия или инцизионная биопсия опухоли.	M0	G3, G4
Ста		M0	G3, G4
Ста		M0	Любое G
		M1	Любое G



**(1) Фибросаркома** - злокачественная опухоль из волокнистой соединительной ткани, чаще возникает на конечностях, у женщин в возрасте 25-30 лет. Низкодифференцированная форма фибросаркомы состоит из полиморфных клеток с большим количеством митозов и характеризуется высокой степенью злокачественности. У 5-8% больных фибросаркома метастазирует в регионарные лимфоузлы, в 15-25% - в лёгкие. Дифференцированная форма фибросаркомы имеет клеточно-волокнутое строение, при чём волокнистый компонент преобладает над клеточным компонентом.

**а. Клиника.** Опухоль имеет вид плотного узла с инфильтрацией окружающих тканей, плотной консистенции. При пальпации безболезненна, более или менее чётко отграничена от окружающих тканей.

**б. Диагностика.** На обзорных рентгенограммах „улавливают” неинтенсивную, гомогенную тень опухоли. Уточнить локализацию опухоли помогает УЗИ, КТ. При подозрении прорастания сосудов показана ангиография. Необходимо проведение биопсии (пункционной, трепанбиопсии или инцизионной).

**в. Лечение.** Как при всех формах мягкотканых сарком.

**г. Прогноз** - более благоприятный, чем при иных формах сарком. 5-летняя выживаемость в начальных стадиях достигает 50- 70%. В запущенных случаях – до 30%.

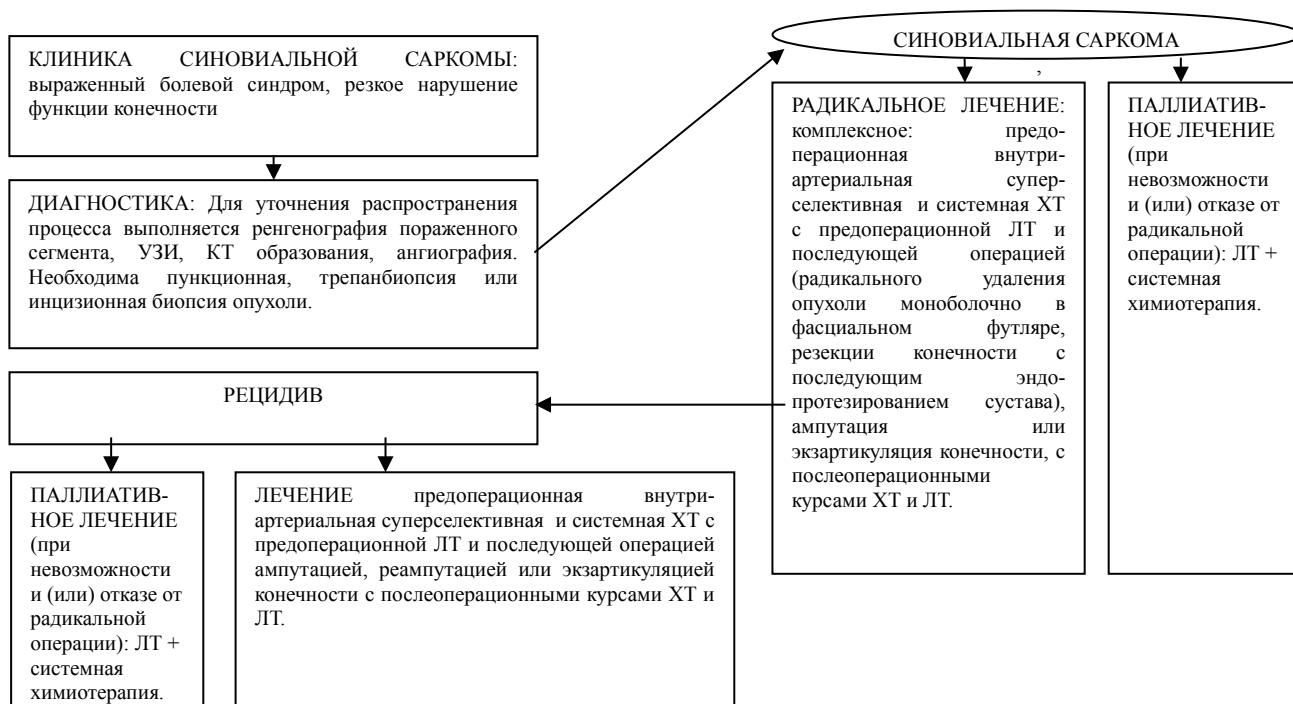
**(2) Синовиальная саркома** - опухоль, которая развивается из синовиальной оболочки суставов, синовиальных сумок, муфт сухожилий, и фасциально-апоневротических структур. По частоте занимает первое место среди сарком мягких тканей (25-37%). Встречается в любом возрасте,

преимущественно у женщин. Может развиваться в любой части тела, но чаще около больших суставов конечностей. На разрезе серовато-розового цвета, нередко со щелями и кистами, наполненными слизеобразной или кровянистой жидкостью. Имеет полиморфную структуру, и в зависимости от гистологического строения, различают 6 типов: аденоматозный, альвеолярный, гистиоидный, фиброзный, гигантоклеточный и смешанный. Основными морфологическими критериями опухоли являются: наличие в опухоли псевдоэпителиальных клеток- аналогов клеток синовиальной оболочки, наличие полостей с ворсиноподобными выростами на стенках, которые напоминают синовиальные полости, и наличие структур, подобных сухожилиям.

**а. Клиника.** По клиническому течению выделяют 2 формы синовиальных сарком: медленно- и быстрорастущая. Отличительные признаки от других форм сарком мягких тканей – расположение вблизи суставов, более выраженный болевой синдром, резкое нарушение функции конечности.

**б. Диагностика.** Рентгенологически у 25-30% больных выявляют известковые включения в тени опухоли. На ангиограммах определяют патологическую васкуляризацию. Обязательно выполняется инцизионная или трепанбиопсия (иногда трудно отличить от виленодозного синовиита).

**в. Лечение.** Проводится по общим для всех мягкотканых сарком правилам. Прогноз неблагоприятный. В основном больные умирают в течение первых 3 лет от метастазирования. 5-летняя выживаемость составляет лишь 15-30%.

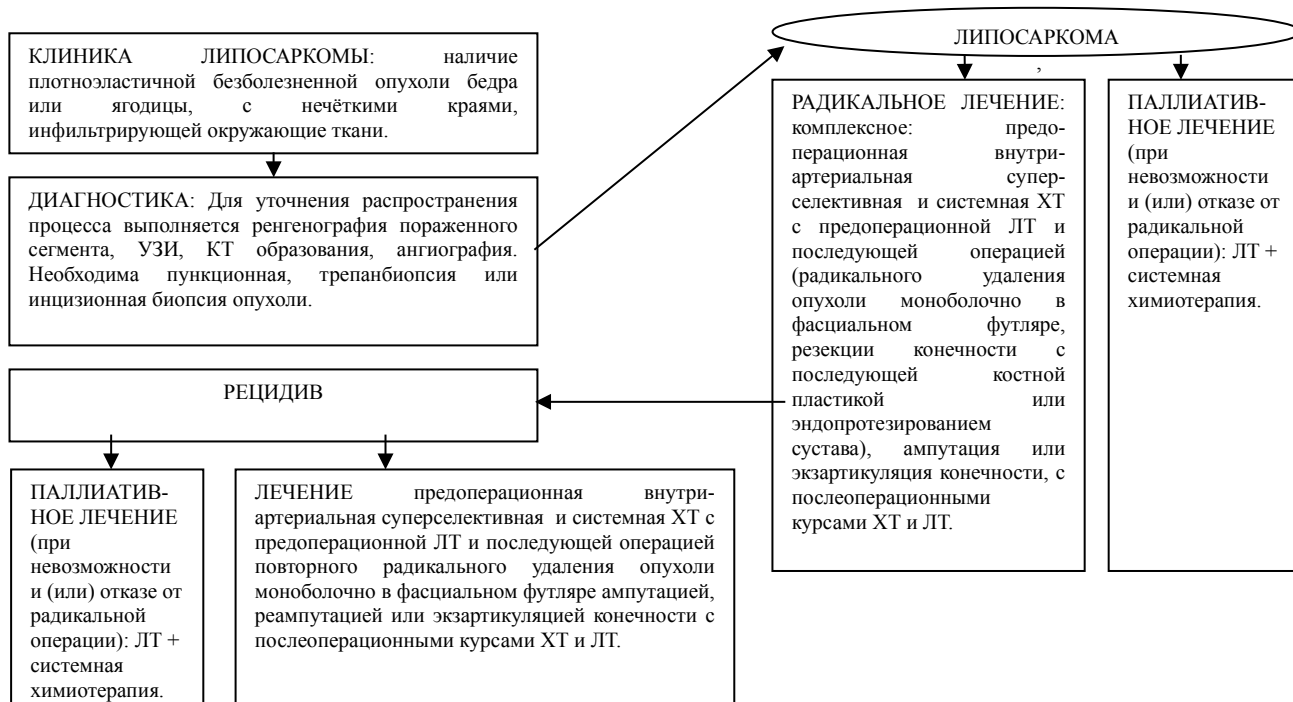


**(3) Липосаркома** - злокачественная опухоль из жировой ткани. Составляет 5-15% всех сарком мягких тканей.

**а. Клиника.** Обычно встречается в возрасте 50-70 лет, немного чаще у мужчин. Пальпируется безболезненная опухоль, которая локализуется в основном на бедре, ягодицах, в забрюшинном пространстве. Относительно быстро растет и часто достигает больших размеров. В отличие от иных форм сарком может быть множественной.

**б. Диагностика.** Особенно информативными являются: рентгенологическое исследование, сонография, КТ, трепанбиопсия, инцизионная биопсия. Метастазирует гематогенно и лимфогенно, поэтому актуально рентгенологическое исследование лёгких.

**в. Лечение.** Аналогично лечебной тактике при всех видах мягкотканых сарком. Прогноз - относительно благоприятный. У 50% больных возникают рецидивы, 5-летняя выживаемость достигает 70%.



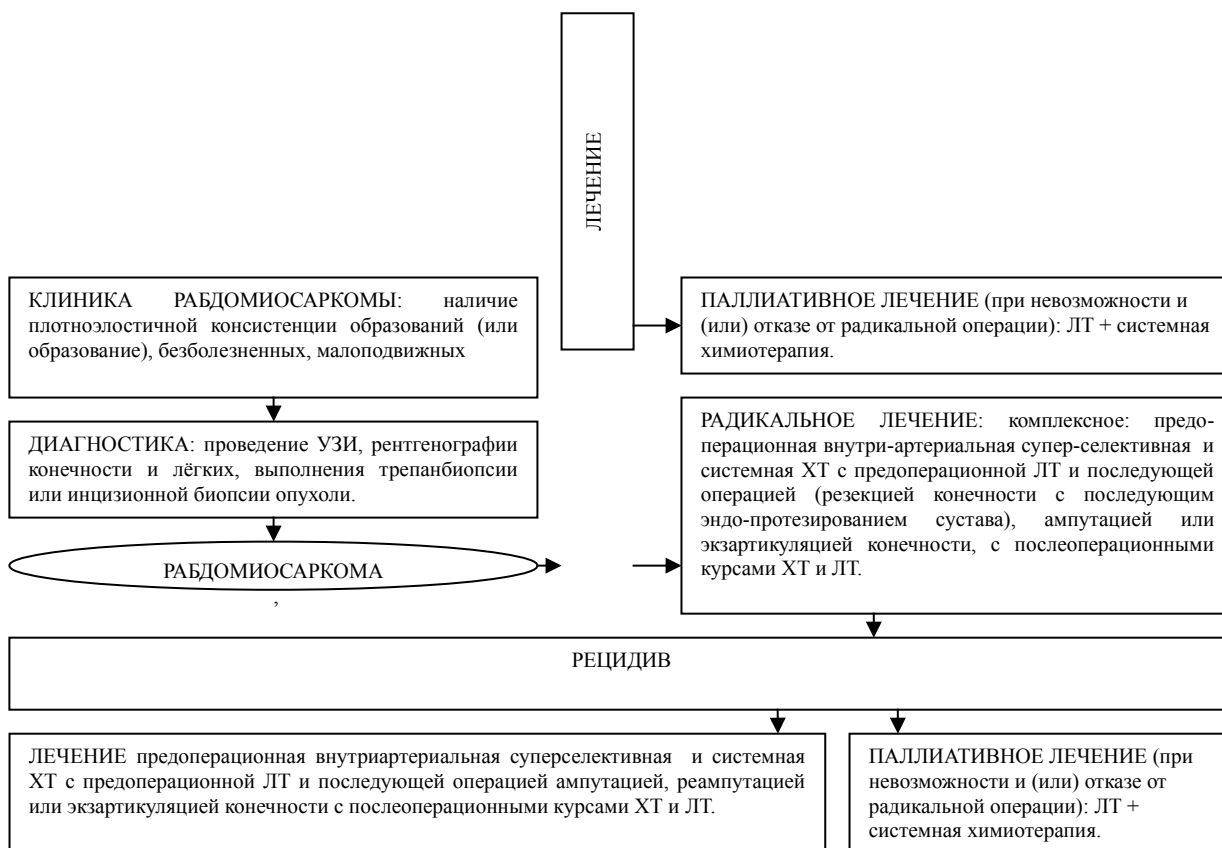
**(4) Рабдомиосаркома.** Чрезвычайно злокачественная опухоль происходящая из рабдомиобластов. Встречается в любом возрасте, но чаще у мужчин в возрасте 30-60 лет. Метастазирует гематогенно, преимущественно в лёгкие.

**а. Клиника.** Локализация: конечности, голова, шея, таз. Встречаются одиночные, многодольчатые, мультицентрические опухоли. Пальпируются плотнoэластичной консистенции образования (или образование), безболезненные, малоподвижные.

**б. Диагностика.** Обязательно проведение сонографического исследования, рентгенографии конечности и лёгких, выполнения трепанбиопсии или инцизионной биопсии опухоли. Радионуклидное исследование позволяет обнаружить опухолевый очаг и распространённость опухоли. ( $Ga^{67}$ -цитрат,  $Tc^{99m}$ -пертехнат).

**в. Лечение** проводится по правилам, общим для сарком мягких тканей. Прогноз у взрослых - неудовлетворительный, общая 5-летняя выживаемость не превышает 30-50%. Но у детей, при I-II стадии заболевания удаётся достичь пятилетней выживаемости до 90%. (В запущенных случаях показатели выживаемости у детей – аналогичные показателям у взрослых).





**(5) Ангиосаркома** - злокачественная опухоль, которая развивается из элементов стенки кровеносного сосуда. Опухоль отличается агрессивным течением из-за быстрого метастазирования. Микроскопически выделяют 2 формы: злокачественную гемангиоэндотелиому и гемангиоперицитому. Гемангиоэндотелиома характеризуется образованием неправильных анастомозирующих сосудистых каналов, устланных одним или больше слоями атипических и часто незрелых эндотелиальных клеток. Гемангиоперицитомы - характеризуется пролиферацией одинаковых круглых, овальных или веретенообразных клеток околососудистых пространств различных размеров, устланных одним слоем эндотелиальных клеток.

**а. Клиника.** Патогномоничных симптомов нет. Проявляется наличием опухолевидного, чаще безболезненного образования плотнoэластичной консистенции. Локализация самая разнообразная.

**б. Диагностика.** Обязательно выполнение сонографии патологического участка и проведение биопсии (оптимально инцизионной или трепанбиопсии). Из-за быстрого прогрессирования часто возникает необходимость в проведении КТ или МРТ. Обязательно проведение рентгенографии лёгких.



**в. Лечение.** В принципе не отличается от общих схем лечения сарком мягких тканей. Учитывая высокий метастатический потенциал ангиосарком, особенно актуальным является проведение системной химиотерапии.

**г. Прогноз** – крайне неблагоприятный. Большинство больных умирает на протяжении первых 2-3 лет (даже в начальных стадиях), в основном от метастазов в лёгкие. Пятилетняя выживаемость не превышает 10-15%.

**(6) Нейрогенная саркома** (злокачественная неврилеммома, шваннома) - опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из элементов шванновской оболочки периферических нервов. У 10% больных нейрофиброматозом, может наблюдаться злокачественная трансформация одного из узлов в саркому. Встречается редко (3-7%), в возрасте 30-50 лет чаще у мужчин.

**а. Клиника.** Располагается в основном на конечностях. Клинически сходна с нейрофибромой. Частыми симптомами являются боль и неврологическая симптоматика.

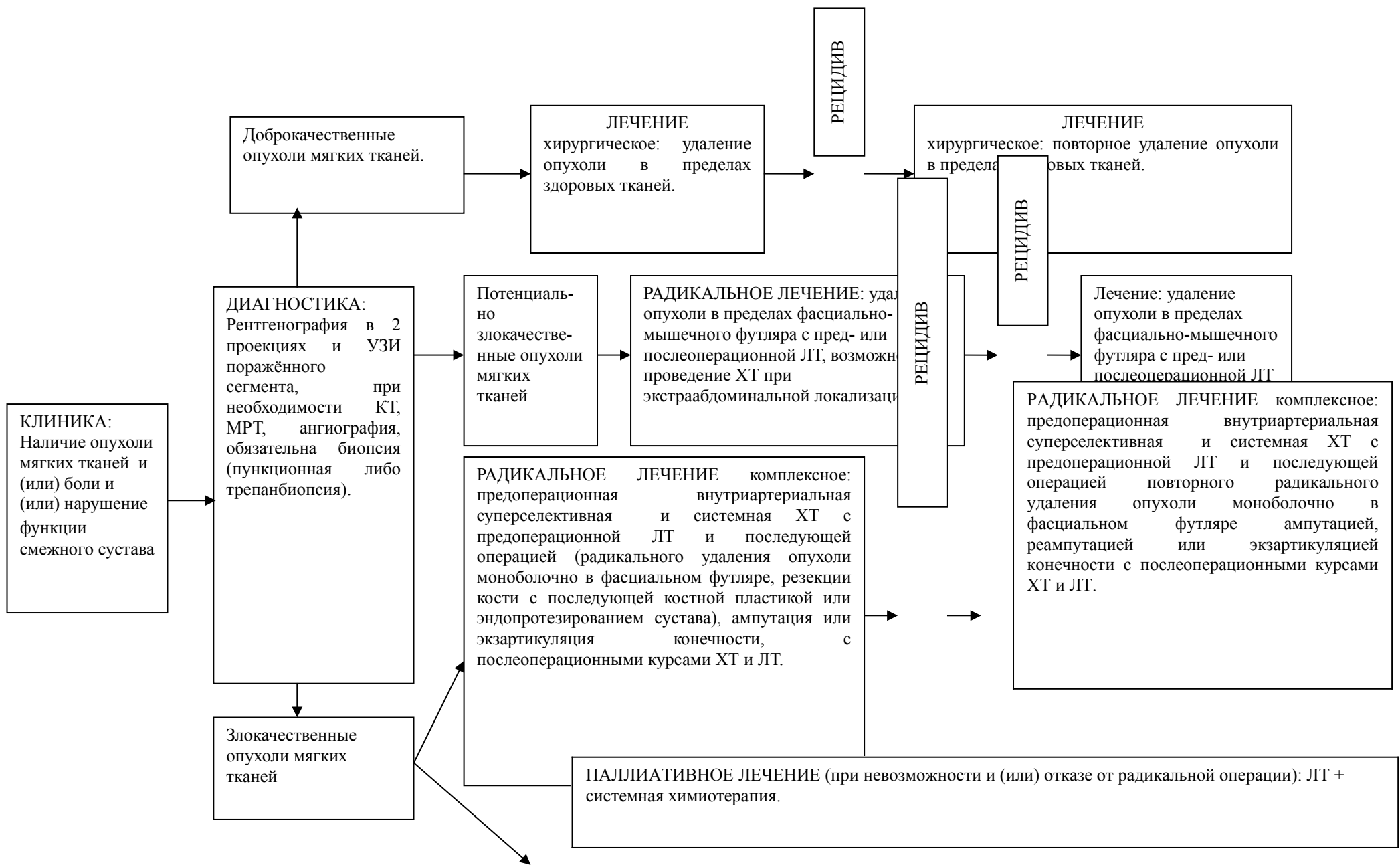
**б. Диагностика.** Диагноз ставится на основании клинических данных, УЗИ поражённого сегмента, данных биопсии, в том числе выполнение костномозговой пункции (трепанбиопсии грудины, крыла подвздошной кости для гематологического, иммунологического исследования).



**в. Лечение.** Как правило, лечение хирургическое. Лучевая и химиотерапия, как правило, малоэффективны.

**г. Прогноз** относительно благоприятный: 5-летняя выживаемость наблюдается у 60-80% больных, тем не менее, рецидивы встречаются в 75%.

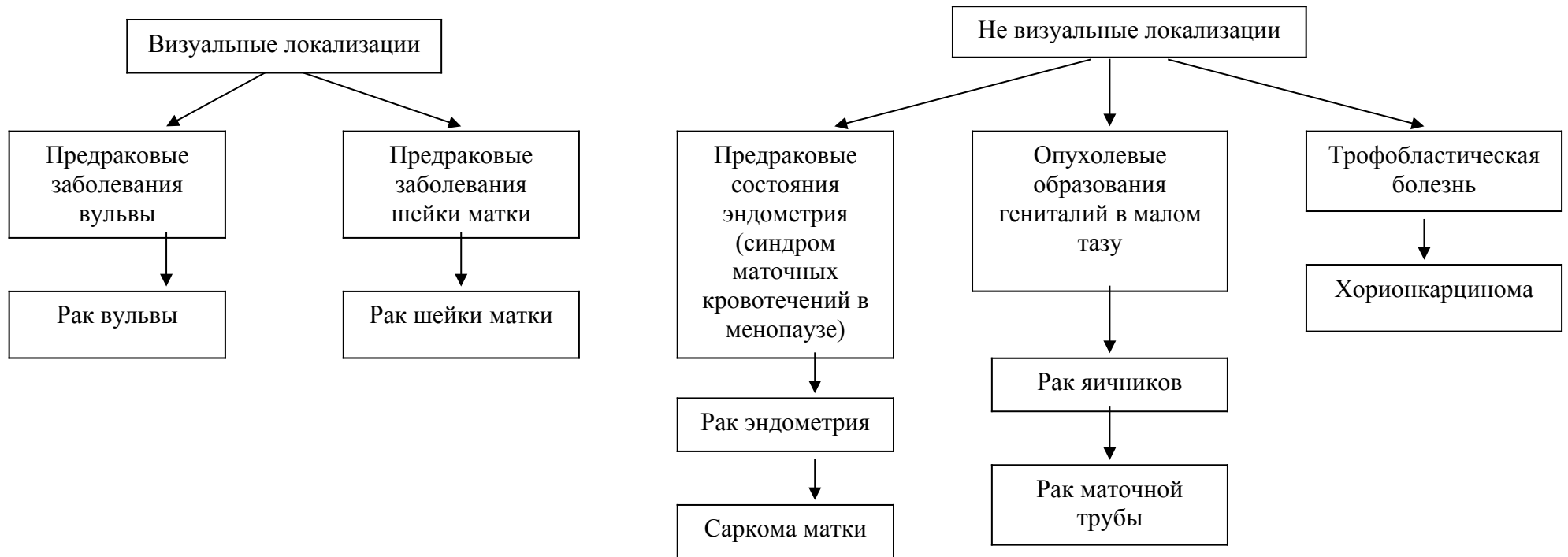




### Список литературы:

1. Шпарик Я.В. Справочник онколога. Львов. „Галицька видавничя спілка” на укр. языке. -2002. – 136 с.
2. Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. – Москва. Медицина. Пер. с англ. – 1996. 440 с.
3. [Elias DA, White LM, Simpson DJ, Kandel RA, Tomlinson G, Bell RS, Wunder JS](#). Osseous invasion by soft-tissue sarcoma: assessment with MR imaging. //Radiology. 2003 Oct;229(1):145-52
4. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients //Annals of Surgery 217(1): 72-77, 1993.
5. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: an institutional review //Surgery. 2004 Jan; 135(1): 59-66.
6. Popov P, Tukiainen E, Asko-Seljavaara S, Huuhtanen R, Virolainen E, Virkkunen P, Blomqvist C. Soft-tissue sarcomas of the upper extremity: surgical treatment and outcome //Plast Reconstr Surg. 2004 Jan; 113(1): 222-30.

Краткое руководство-схема по диагностике и лечению основных онкогинекологических заболеваний



## **Предопухоловые заболевания вульвы.**

### **Факторы, способствующие заболеванию вульвы:**

- венерические заболевания в анамнезе (в 20%),
- инфицирование ВПГ-2, ВПЧ,
- метаболическая иммунодепрессия, присущая пожилому возрасту,
- гипострогенемия.

### **Клиническая картина.**

Основная жалоба, с которой обращаются пациентки с заболеванием вульвы, - это зуд и боль.

Зуд (Prurige - лат.) вульвы может возникать на любых участках кожи и границе между кожей и слизистой оболочкой вульвы. Зуд вульвы сопровождается большим числом заболеваний: вульвит, вагинит, цервицит, проктит, острицы, геморрой, диарея, недержание мочи, аллергия, опрелость, лейкемия, обтурационная желтуха, сахарный диабет, гипо-витаминоз-Д, ахлоргидрия, дерматозы; встречается он и при психических заболеваниях. Иногда зуд сопровождается болевыми ощущениями. Большинство женщин на протяжении своей жизни неоднократно предъявляют такие жалобы, страдая теми или иными заболеваниями, по поводу которых они обращаются к различным специалистам — гинекологам, венерологам, дерматологам, онкологам. Заболевания вульвы очень разнообразны и их диагностика достаточно трудна. Гинекологам чаще всего приходится сталкиваться с воспалительными процессами — вульвитами и вульвовагинитами, которые обусловлены как специфической, так и неспецифической инфекцией. Такие заболевания достаточно легко диагностируются и лечатся. У женщин старше 45 лет кроме зуда, боли и воспалительной реакции имеются так называемые «белые» поражения ткани вульвы. Стеснительность не позволяет многим больным, страдающим заболеваниями вульвы, обратиться по этому поводу к врачу, за исключением тех случаев, когда они испытывают боль. Ощущение зуда и боли, по-видимому, возникают в результате раздражения нервных окончаний, расположенных в эпидермальной зоне, химическими веществами, образующимися локально или поступающими извне. Гистамин и простагландин Е имеют большое значение в возникновении ощущения зуда (Jeffcoate, 1983). Расчесывание при зуде вульвы может привести к замкнутому кругу - зуд приводит к расчесам, вызывающим еще больший зуд, так как травмирует ткани вульвы.

Нередко изменяется цвет и внешний вид наружных половых органов. Это может быть обусловлено отеком вульвы, который вызван воспалительными заболеваниями, обструктивными поражениями и аллергическими проявлениями. Медленное нарастание опухоли вульвы может вызвать подозрение на злокачественное новообразование или кистозные изменения.

### **Классификация заболеваний вульвы:**

- предболезни (атрофия, воспалительные, вирусные - кондилома),
- предрак факультативный (крауроз и лейкоплакия),
- предрак облигатный (дисплазия),
- преинвазивный рак (in situ),
- микроинвазивный рак (инвазия до 5 мм),
- инвазивный рак.

**Остроконечные кондиломы** представляют собой экзофитные фиброэпителиальные образования на коже и слизистых оболочках, обусловленные различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). За последние десятилетия в мире отмечен значительный рост заболеваемости кондиломами, проблема диагностики и лечения которых привлекает внимание исследователей ввиду высокой контагиозности. Папилломовирусная инфекция гениталий (ПВИ) является заболеванием, передаваемым половым путем. Возможным считается также заражение плода при беременности и перенос ВПЧ от родителей к детям.

**Терапия** остроконечных кондилом остается важной задачей в гинекологической клинике ввиду низкой эффективности и возможности возникновения побочных реакций при существующих методах лечения. В последние годы появились единичные сообщения о возрождении метода лечения азотной кислотой. Механизм действия препарата — разрушение образований за счет денатурации (девитализации) патологически измененных тканей.

Перспективным для терапии генитальных кондилом является препарат солкодерм. Солкодерм обладает коагулирующим эффектом измененных тканей. Препарат наносится на патологичекий участок с помощью специального аппликатора после обработки спиртом или эфиром. Чтобы лечение было эффективным и безопасным, образование не должно превышать 10мм. Одновременно не следует обрабатывать большую площадь (не более 4-5 см). Перерыв между сеансами может составлять 1-4 недели, хотя струп, как правило, отпадает на 3-5-е сутки.

**«Белые» и «красные» поражения вульвы** встречаются наиболее часто. Для обозначения белых поражений вульвы ранее использовались термины крауроз и лейкоплакия вульвы.

**Крауроз** - состояние, проявляющееся в сухости зоны кожно-слизистого перехода вульвы, что сопровождается сморщиванием кожи, которая при этом становится хрупкой и тонкой.

Уровень рецепторов гормонов в постменопаузе в ткани вульвы и, в частности, при краурозе имеет широкий диапазон. Знание рецепторного статуса ткани вульвы при краурозе у пациенток

постменопаузального периода позволило более дифференцированно строить программу **заместительной гормональной терапии (ЗГТ)**.

Для адекватной ЗГТ необходимы два фактора: наличие гормона в периферической крови и достаточный уровень специфических рецепторов в тканях-мишенях. Однако, если для репродуктивного периода жизни сведения о рецепторном статусе не столь актуальны, то в постменопаузе этот вопрос приобретает гораздо большую значимость, ввиду возможных молекулярных и биохимических изменений на клеточном уровне в результате реализации программы старения. Необходимо констатировать, что развитие инволютивно-атрофических процессов и крауроза вульвы может происходить и при достаточном уровне эндогенных эстрогенов. Патогенетические механизмы развития заболевания, вероятнее всего, связаны с дефицитом специфических рецепторов в ткани вульвы. Крауроз вульвы не всегда может быть маркером остеопороза, а заместительная гормональная терапия при краурозе вульвы не во всех случаях может быть эффективна.

**В комплекс мероприятий**, предшествующих гормональной терапии крауроза вульвы в постменопаузе, целесообразно включать:

1. Исследование рецепторов эстрогенов (РЭ) в ткани вульвы.
2. Костную денситометрию.
3. Обследование других органов-мишеней:
  - 1) эндометрий — сонография (при М-эхо более 4 мм — обзорная гистероскопия с прицельной аспирационной биопсией эндометрия);
  - 2) молочная железа - маммография.

Консервативную терапию крауроза (и в особенности лейкоплакии) вульвы необходимо начинать, опираясь на четкий клинический и морфологический диагнозы.

**Лейкоплакия** — образование на слизистой оболочке в виде белой утолщенной бляшки, которая иногда может трескаться. Белые поражения вульвы могут возникнуть в результате депигментации, гиперкератоза и акантоза, причины которых представлены ниже:

**Депигментация:**

- радиация
- дерматит
- альбинизм
- витилиго
- лейкодерма

**Гиперкератоз и акантоз:**

- дистрофия вульвы
- рак *in situ*
- инвазивный рак
- опрелость
- авитаминоз А

Красные поражения вульвы возникают вследствие воспалительной вазодилатации или неопластической неоваскуляризации в результате следующих заболеваний:

**Воспалительная вазодилатация:**

- кандидозы
- дерматиты и дерматозы
- другие грибковые заболевания
- аллергические вульвиты

**Неопластическая неоваскуляризация:**

- плоскоклеточный рак *in situ*
- инвазивный плоскоклеточный рак
- болезнь Педжета
- гемангиома

**Дисплазия вульвы**, по определению Международного общества исследователей заболеваний вульвы, - это нарушение роста и созревания эпителия, которые приводят к появлению белых пятен.

**Этиология.**

Причина этого заболевания неизвестна, однако придается большое значение хроническому воспалению вульвы, дефициту гормонов и изменению рецепторных реакций, особенно связанных с возрастом, которые могут играть определенную роль в развитии дисплазии вульвы.

**Лечение** диспластических заболеваний вульвы должно быть комплексным. Большое значение придается диете, так как острая, соленая, очень сладкая пища может спровоцировать усиление зуда. Учитывая определенную роль в поддержании зуда выработке избыточного гистамина, рекомендуется назначать десенсибилизирующую терапию. Пациентки с дисплазией вульвы, как правило, длительное время не обращаются к врачам, пытаются самостоятельно снять зуд вульвы, а поскольку им это не удается, то к врачу они попадают с уже сформированным «замкнутым кругом». Таким пациенткам необходимо назначение седативных средств.



В комплекс лечения входят и гормональные препараты: кортикостероиды, андрогены и эстрогены. Кортикостероиды обладают противовоспалительным действием, антигиперпластическим эффектом на пролиферирующие поверхностные слои кожи. Они вызывают дегидративное торможение синтеза коллагена, что способствует при длительном использовании образованию рубцов. Кортикостероиды обладают антиаллергическим, местноанальгезирующим и противозудным свойством. Из-за образования рубцовой ткани кортикостероиды не используются для длительного лечения, а могут быть назначены на короткий период для быстрого снятия сильного зуда и боли в области вульвы, особенно на фоне выраженной воспалительной реакции, и большей частью у пациенток со склерозирующим лихеном.

Из эстрогенов самым безопасным является эстриол. Эстриол является натуральным эстрогеном, вызывает пролиферативные процессы в нижнем отделе полового тракта, не оказывая пролиферативного действия на эндометрий и молочные железы.

Для лечения дисплазии вульвы используется овестин — крем в дозе 500 мкг/сут. в течение 2—3 недель ежедневно, затем используют поддерживающую дозу 1—2 раза в неделю. Причем небольшая часть разовой дозы наносится непосредственно на вульву, а остальная часть дозы вводится во влагалище дозатором.

Методом выбора для лечения дисплазии является «поверхностная» гемивульвэктомия или вульвэктомия. В последние годы широко стала использоваться криодеструкция, а также лазерное выпаривание.

По мнению Б.Е.Петерсона, **преинвазивный рак** имеет все морфологические черты, свойственные раку, но без инвазивного роста и метастазирования.

**Морфологически** преинвазивный рак характеризуется такими же изменениями плоского эпителия, как и при дисплазии, с той лишь разницей, что при *Ca in situ* все слои многослойного плоского эпителия имеют гистологические признаки рака, однако отсутствует инвазия через базальную мембрану. Как и при дисплазии, преинвазивный рак обычно обнаруживается на фоне дискератоза, паракератоза, гиперкератоза и акантоза. Поэтому чаще всего его можно обнаружить при гистологическом исследовании тканей у пациенток с клинической картиной лейкоплакии.

Разновидностью *Ca in situ* является **болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра**. В основе указанных заболеваний те же морфологические изменения, которые описаны при преинвазивном раке. Вместе с тем, клинически эти заболевания отличаются.

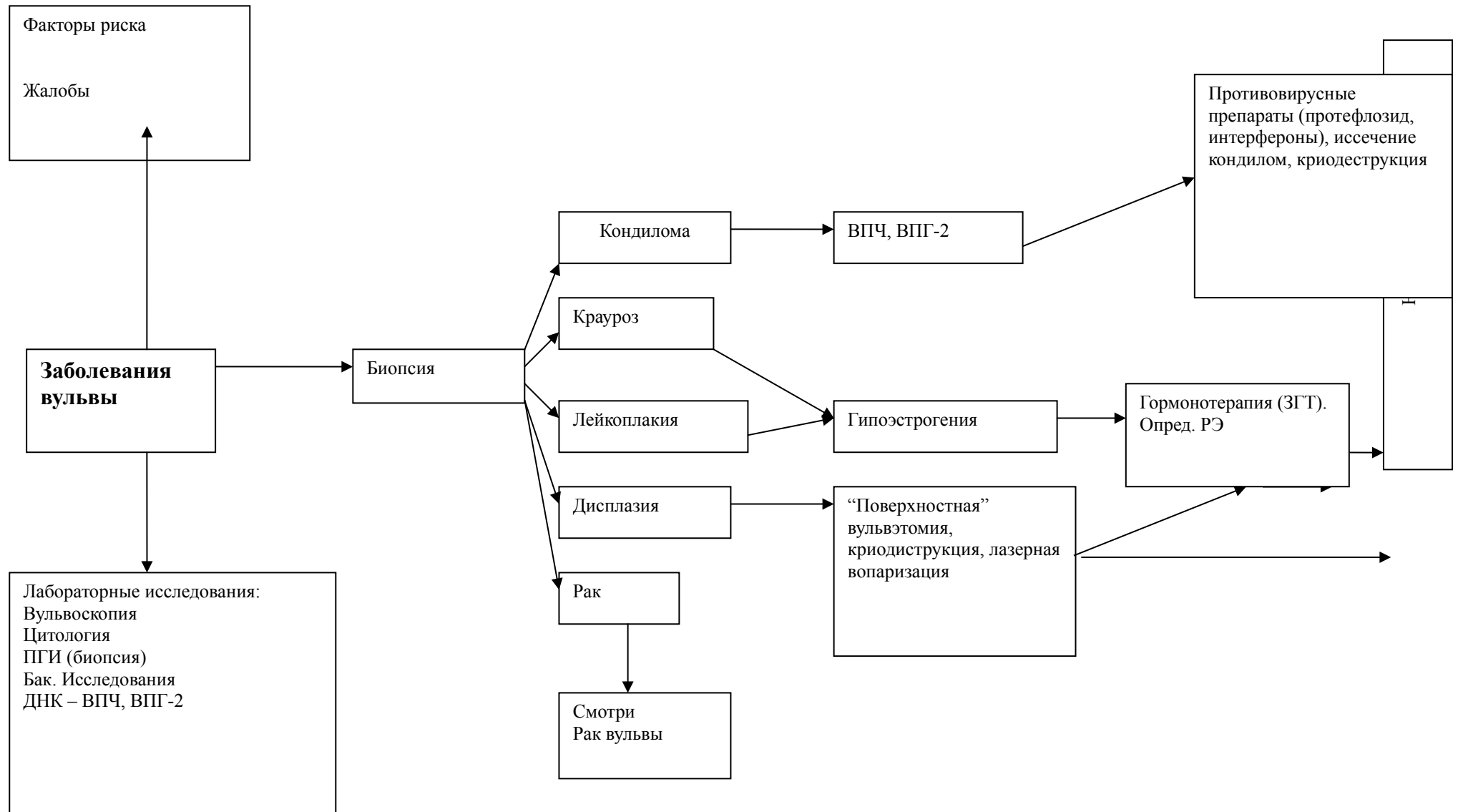
Для болезни Боуэна характерны белесоватые образования, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи половых губ, имеющие змеевидные или гирляндоподобные очертания.

Для болезни Кейра характерно поражение слизистой части вульвы или стыка слизистой с кожей. Визуально — это плоские красные пятна.

Иногда преинвазивный рак вульвы представлен в виде **болезни Педжета**, который имеет и инвазивный вариант.

Дисплазия и преинвазивный рак вульвы в последнее время Принято объединять термином «**интраэпителиальная неоплазия вульвы**» (VIN). Известно, что развитие рака из дисплазии отмечается в среднем в 20-30% наблюдений, прогрессирование же преинвазивной карциномы в инвазивный рак имеет место в 50%.

# ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ



## **Рак вульвы.**

Проблема профилактики, ранней диагностики и лечения рака вульвы содержит в себе ряд парадоксальных положений. Несмотря на то, что данная локализация рака относится к разряду визуальных, преимущественное число пациенток (более 66%) поступают на лечение с III-IV стадиями заболевания. Более того, у большинства больных развитию злокачественной опухоли предшествуют состояния и заболевания, имеющие ярко выраженную симптоматику (старческая атрофия вульвы, склеротический и атрофический лишай, крауроз и лейкоплакия вульвы), что, казалось бы, должно создавать предпосылки не только для своевременной ранней диагностики, но, самое главное, вторичной профилактики рака.

Следующий парадокс возникает при сравнительной оценке рака кожи и рака вульвы. По сути дела рак вульвы — это злокачественная опухоль кожи, локализованная в известной анатомической зоне. Однако в биологическом отношении эти две локализации рака чрезвычайно образом отличаются друг от друга как по клиническому течению, так и по отдаленным результатам излечения.

### **Эпидемиология.**

Если обратиться ко всем научным публикациям в рамках онкогинекологической тематики, то на долю рака вульвы едва ли придется 2-5% исследовательских работ. Столь непопулярная в исследовательском плане локализация обусловлена рядом причин. Больные раком вульвы - это в основном пожилые пациентки с сопутствующими заболеваниями, к которым неприменимы принципы рандомизированных научных исследований. Кроме того, весьма проблематично и изучение отдаленных результатов. Немаловажное значение имеет и фактор относительно низкого уровня заболеваемости, что опять же в рамках проспективных научных исследований усложняет набор достаточного репрезентативного материала.

Нарастание частоты онкологической заболеваемости по мере старения является универсальной закономерностью, что, вероятно, сопряжено с качественными сдвигами в рамках метаболической иммунодепрессии, присущей пожилому и преклонному возрасту. Для вульвы эта закономерность складывается из следующих этапов: возрастная инволюция кожи и слизистой оболочки — дистрофические изменения, на фоне которых формируются участки пролиферации - развитие дисплазии (на фоне лейкоплакии или без нее) — прогрессия в преинвазивный и инвазивный рак.

### **Этиология.**

В настоящее время имеются прямые доказательства (серологические и молекулярно-биологические) роли вирусной инфекции в этиологии плоскоклеточного рака вульвы. При данной опухоли часто обнаруживают вирус человеческой папилломы типа 16, 18, 31 и 33, а также герпеса. Отмечено редкое сочетание рака вульвы с остроконечными кондиломами.

### **Гистологическая классификация.**

Морфологически рак вульвы в большинстве случаев представлен плоскоклеточной структурой с ороговением и без него. В 4% случаев наблюдают железистые формы опухоли. К плоскоклеточному раку относят базально-клеточную и бородавчатую формы карцином. Обе они имеют относительно доброкачественное течение и не склонны к лимфогенному метастазированию {Japaze et al., 1982}. Эффективным методом их лечения является вульвэктомия или широкое местное иссечение патологически измененных тканей.

Способность плоскоклеточного рака к метастазированию пропорциональна степени дифференцировки опухоли. Еще в 1980 г. Уэй показал почти двукратное увеличение частоты метастазов при анапластической форме рака по сравнению высокодифференцированной.

### **Локализация.**

Чаще всего очаги опухолевого поражения выявляются в области больших и малых половых губ, а также в зоне промежности (до 60% всех случаев рака указанной локализации). Реже наблюдается рак клитора (20-30%), который отличается быстрым распространением на окружающие ткани и ранним метастазированием. Пациентки с поражением клитора относятся к группе высокого риска с неблагоприятным прогнозом.

### **Клиническая картина и диагностика.**

В начальных стадиях больные отмечают зуд и жжение в области наружных половых органов. Боли присоединяются позднее и имеют место при прорастании опухоли в подлежащие ткани, преимущественно при ее локализации в области клитора. Новообразование может представлять собой бугристое разрастание, кровоточащее при прикосновении, или плотный узел, плоскую язву с неровным дном и валикообразными краями. В ряде случаев на поверхности наружных половых органов образуются разрастания типа кондилом, злокачественный характер которых на ранних стадиях установить не всегда удается.

**Метастазирование** происходит в основном лимфогенным путем благодаря обилию в этой области кровеносных и лимфатических сосудов.

Регионарными для рака вульвы являются поверхностные и глубокие паховые лимфоузлы, а также лимфоузлы, расположенные по ходу бедренных сосудов и преимущественно в верхнем отделе бедренного канала. При поражении опухолевым процессом клитора возможно метастазирование в наружные подвздошные лимфатические узлы таза без поражения поверхностных паховых лимфатических узлов. Метастатические узлы имеют округлую форму, плотную консистенцию и по мере роста превращаются в

неподвижный конгломерат, интимно спаянный с подлежащими тканями. Кожа над конгломератом изъязвляется, выпячивается, становится неподвижной.

В распознавании рака вульвы весьма существенную роль играют оценка анамнестических данных и жалоб больной, правильно проведенный гинекологический осмотр, кольпоскопия и кольпомикроскопия. Пальпация паховых лимфатических узлов не надежный метод оценки их природы. Частота ошибочных заключений в распознавании метастазов этим методом достигает 40%.

Большое значение имеет цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности изъязвления и мазков, приготовленных из соскобов с подозрительного участка слизистой вульвы. Окончательный диагноз устанавливается с помощью гистологического исследования биоптата, взятого из наиболее измененного участка ткани.

Рак вульвы - новообразование, относящееся к "визуальной" патологии. Ранняя его диагностика во многом зависит от того, насколько ответственно к проявлениям болезни относится сама больная и насколько она информирована о характере новообразований данной локализации. Своевременность постановки диагноза вульвы определяется также настороженностью в отношении онкологической патологии врача, к которому впервые обратилась больная за медицинской помощью.

Подавляющее большинство больных сами обнаруживают у себя на вульве новообразование, однако треть из них впервые обращаются к врачу через 10-24 месяца с момента выявления узелка или язвочки. Основными причинами потери времени при самообнаружении опухоли являются неосведомленность пациенток о характере заболевания, надежда их на самоизлечение или ссылка на занятость либо семейные обстоятельства. Из-за недооценки тяжести заболевания и пренебрежения рекомендациями врачей значительная часть больных раком вульвы начинает лечение с опозданием на много месяцев.

Высокоинформативным методом определения распространенности опухолевого процесса рака вульвы и метастатического поражения лимфатических узлов является компьютерная томография. Точность исследования близка к 100% при проведении тонкоигольной пункционной биопсии лимфатических узлов и подозрительных на опухолевые поражения участков ткани.

#### Классификация (FIGO и TNM, 2002г.)

TNM категории	FIGO стадии	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	I	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и меньше в наибольшем измерении
T1a	IA	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и меньше в наибольшем измерении с инвазией подлежащих тканей до 1 мм*
T1b	IB	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, 2 см и меньше в наибольшем измерении с инвазией подлежащих тканей больше 1 мм*
T2	II	Опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, больше 2 см в наибольшем измерении
T3	III	Опухоль распространяется на что-либо из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо
T4	IVA	Опухоль распространяется на что-либо из следующих структур: слизистую оболочку мочевого пузыря, прямой кишки или фиксирована к лонной кости, верхнюю часть уретры

\* Глубина инвазии определяется от эпителиально-стромального соединения самого поверхностного дермального выроста до самой глубокой точки инвазии.

N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – есть поражение регионарных лимфатических узлов на одной стороне.

N2 – есть двустороннее поражение регионарных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – есть отдаленные метастазы (включая метастазы в тазовых лимфоузлах).

pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 - гистологическое исследование паховых лимфатических узлов обычно включает 6 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов меньше чем необходимо, следует классифицировать как pN0.

G - гистологическая дифференцировка.

GX - степень дифференцирования не может быть установлена.

G1 - высокая степень дифференцирования.

G2 - средняя степень дифференцирования.

G3 - низкая степень дифференцирования.

G4 – недифференцированная опухоль.

Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия IVA	T1-3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IVB	T1-4	N0, N1, N2	M1

#### Анатомические области вульвы:

- большие половые губы;
- малые половые губы;
- клитор.

#### Лечение.

Общепризнанные методы лечения рака наружных половых органов - хирургический, комбинированный и лучевой. Выбор их определяется локализацией опухоли (большие и малые половые губы, клитор), клинической формой и стадией заболевания.

При I стадии рака в равной степени эффективны хирургический и комбинированный методы, при II и III - комбинированный, т. е. хирургический и лучевой, осуществляемые в различной последовательности. У больных раком наружных половых органов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, усугубляющими риск оперативного вмешательства, а также при неоперабельности вследствие значительного распространения опухолевого процесса может быть использован только лучевой метод лечения.

**Хирургический метод** является ведущим в лечении больных раком вульвы. Его эффективность определяется адекватностью выбора границ и объема хирургического вмешательства. Важное условие адекватности операции - учет возрастных особенностей больной и экстрагенитальных заболеваний, которые могут явиться основанием к вынужденному сокращению объема операции, а существование некомпенсированных терапевтических и психоневрологических заболеваний у лиц преклонного возраста - вообще к отказу от любой операции.

Традиционный подход к лечению карциномы вульвы состоит в проведении радикальной вульвэктомии и удалении регионарных паховых лимфатических узлов.

Д. Монаган предлагает следующий алгоритм хирургического лечения рака вульвы, основанный в значительной степени на индивидуализированном подходе к выбору того или иного объема операции.

- Радикальная вульвэктомия с раздельной двусторонней паховой лимфаденэктомией показана пациенткам с I стадией рака вульвы. Однако в случае локализации новообразования в области большой половой губы и при отсутствии значительных дистрофических изменений кожи целесообразно выполнение широкой экцизии в сочетании с удалением паховых лимфатических узлов на стороне поражения. Линия иссечения должна проходить на расстоянии 2 см от края опухоли.
- Больным раком вульвы при диаметре первичной опухоли до 4 см показаны радикальная вульвэктомия и двусторонняя паховая лимфаденэктомия.
- При диаметре опухоли более 4 см целесообразна радикальная вульвэктомия с паховой, а также тазовой лимфаденэктомией единым блоком. Вместо тазовой лимфаденэктомии у больных с поражением 3 и более паховых лимфоузлов возможно проведение комбинированного лечения в виде сочетания радикальной вульвэктомии и паховой лимфаденэктомии с последующим облучением зоны паховых и тазовых лимфатических узлов.
- Больным раком вульвы с распространением процесса на область ануса или нижние отделы прямой кишки показана вульвэктомия с резекцией прямой кишки и выведением противестественного заднего прохода. Следует подчеркнуть, что осуществление этой сложной расширенной операции возможно при специальной высокой онкологической подготовке хирурга, четком представлении его об анатомо-топографических деталях пахово-бедренной области и знании границ фасциальных футляров.

В целях повышения абластичности вмешательства обоснованным является отказ от поэтапных операций в пользу одномоментных, при которых не вскрываются лимфатические сосуды, расположенные

между опухолью и лимфатическими узлами.

Одно из требований успешного проведения операций у больных раком вульвы пожилого и преклонного возраста - их сравнительно небольшая продолжительность. В связи с этим Я. В. Бохманом предложена методика двухбригадной операции, при которой одна бригада осуществляет пахово-бедренную лимфаденэктомию, другая - вульвэктомию. При одномоментном оперативном вмешательстве помимо элемента скорости предусматривается принцип одноблочности иссечения тканей, отвечающий требованиям онкологического радикализма.

Вульвэктомия как самостоятельный вид операции при раке вульвы применяется крайне редко и главным образом у больных, у которых возможности расширенных операций ограничены в связи с наличием выраженных возрастных изменений. В большинстве случаев она проводится одновременно с пахово-бедренной лимфаденэктомией.

**Комбинированный метод** лечения может быть применен в двух вариантах: 1) предоперационное облучение первичного очага и зон метастазирования с последующей радикальной операцией; 2) хирургическое вмешательство и послеоперационная дистанционная рентгенотерапия и гамма-терапия.

Выживаемость операбельных больных, не имеющих поражения лимфатических узлов, составляет 90%; при вовлечении их в опухолевый процесс - 50-60%.

В связи с наличием чрезвычайно развитой сети лимфатических сосудов в области клитора, больших и малых половых губ у больных раком вульвы довольно часто (12-15% случаев) наблюдают метастазы не только в пахово-бедренных лимфатических узлах, составляющих первый регионарный лимфатический барьер наружных гениталий, но и в подвздошных, относящихся, согласно анатомической классификации, ко второму лимфатическому барьеру. Поэтому у данной категории больных при подозрении на метастазы в регионарных лимфатических узлах радикальный объем хирургического вмешательства должен предусматривать удаление подвздошных узлов.

Лучевую терапию в плане комбинированного лечения используют в пред- или послеоперационном периоде. Послеоперационная лучевая терапия зоны бывшего первичного очага выполняется с помощью телегамма-терапии. Поглощенная доза облучения составляет 30-40 Гр. Одновременно с облучением зоны бывшего ложа первичной опухоли ведется облучение и зон регионарного метастазирования.

При комбинированном методе лечения рака наружных половых органов хирургическое лечение в ряде случаев может дополняться предоперационным облучением. Предоперационная лучевая терапия на первичный опухолевый очаг осуществляется с помощью аппаратов близкофокусной рентгенотерапии. Разовая экспозиционная доза при этом составляет 3 Гр, суммарная очаговая - 30-50 Гр. Используется в дооперационном периоде и крупнофракционное облучение. Оно проводится разовыми дозами 4 Гр, суммарными - 20 Гр на мишень. Лучевое воздействие на регионарные зоны реализуется с помощью дистанционных гамма-терапевтических установок.

**Лучевая терапия** рака вульвы как самостоятельный метод лечения проводится у больных с распространенными формами заболевания и у людей пожилого возраста, радикальное хирургическое вмешательство у которых невыполнимо. Основной принцип такого лечения состоит в одновременном или последовательном воздействии лучевыми средствами на всю анатомическую зону роста опухоли - первичный опухолевый очаг и пути регионарного метастазирования.

Лучевая терапия рака вульвы включает использование телегамма-терапии на первичный очаг и зоны регионарного лимфоаппарата, а также внутритканевой или аппликационной гамма-терапии первичного очага с помощью радиоактивных источников излучения в виде игл или линейных препаратов  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ . Выбор метода облучения в определенной мере зависит от локализации первичной опухоли, ее размеров, глубины инвазии в подлежащие ткани, а также радиотехнической оснащенности учреждения. При поверхностно расположенной подвижной опухоли в области больших или малых половых губ, когда распространенность процесса находится в пределах I-II стадии заболевания, лечение первичного очага может быть осуществлено с помощью внутритканевой гамма-терапии радионуклидами  $^{137}\text{Cs}$  или  $^{192}\text{Ir}$ . Преимущество этого вида лучевого лечения состоит в возможности сконцентрировать всю дозу излучения в ткани опухоли. При правильном введении игл нормальные ткани, окружающие опухоль, подвергаются облучению в наименьшей степени. Доза внутритканевой гамма-терапии должна достигать 60 Гр.

Первичный очаг опухоли, не прорастающий в подлежащие ткани, может облучаться пучком электронов, генерируемых бетатроном или линейным ускорителем. Суммарная доза при этом не должна превышать 70 Гр.

Область пахово-бедренных лимфатических узлов при раке наружных половых органов облучают методом дистанционной гамма-терапии одновременно с лечением первичного опухолевого очага. Лишь при тяжелом общем состоянии больных, обусловленном интоксикацией, дистанционную терапию осуществляют после излечения первичного очага.

В тех случаях, когда диаметр первичной опухоли превышает 3 см, опухоль инфильтрирует окружающие ткани и располагается в области клитора, лучевая терапия первичного опухолевого очага может быть начата с дистанционной гамма-терапии или электронной терапии. При этом разовая поглощенная доза составляет 2 Гр, суммарная - 30 Гр. Размеры поля индивидуализируют с учетом величины опухоли. В дальнейшем для создания в очаге дозы порядка 60 Гр дополнительно могут быть применены внутритканевая кюриотерапия иглами  $^{60}\text{Co}$  или близкофокусная рентгенотерапия.

Результаты сочетанной лучевой терапии рака вульвы хуже, чем комбинированного метода лечения. Пятилетняя выживаемость больных, лечившихся этим методом, не превышает 30%.

Методы поэтапного лечения больных раком вульвы на основе методических руководств ОНЦ РАМН, НИИ онкологии им. П. А. Герцена следующие:

При I стадии рака вульвы, при которой опухоль локализуется в области больших и малых половых губ, а паховые лимфатические узлы не пальпируются, осуществляется радикальная вульвэктомия.

У больных с локализацией опухоли в области клитора, при наличии пальпируемых лимфатических узлов, но не подозрительных на метастазы, проводятся радикальная вульвэктомия и пахово-бедренная лимфаденэктомия. В случае наличия противопоказаний к хирургическому лечению применимы лучевая терапия быстрыми электронами или близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная или внутритканевая гамма-терапия.

Больным раком вульвы II стадии показаны радикальная вульвэктомия и пахово-бедренная лимфаденэктомия с послеоперационным облучением быстрыми электронами в суммарной дозе 40-50 Гр. При наличии противопоказаний к комбинированному лечению применяют сочетанное лучевое лечение по радикальной программе. Дистанционным методом при этом облучают вульву с использованием электронов или гамма-лучей в разовой дозе 2-3 Гр, суммарной - 30-35 Гр. Далее, после стихания лучевых реакций, осуществляют внутритканевое облучение или близкофокусную рентгенотерапию в суммарной дозе 30 Гр. На область регионарных паховых лимфатических узлов подводят дозы от дистанционной гамма-терапии до уровня 60 Гр в 2 этапа, по 30 Гр с интервалом в 21 день.

У больных с III стадией заболевания и наличием регионарных смещаемых метастазов осуществляют радикальную вульвэктомию и пахово-бедренную лимфаденэктомию. По показаниям ее дополняют подвздошной лимфаденэктомией и последующим дистанционным облучением зоны, подвергнутой вульвэктомии. При противопоказаниях к комбинированному лечению используют сочетанную лучевую терапию по радикальной программе.

А.В. Жарков (2001) обосновал роль **неoadьювантной полихимиотерапии** в комплексном лечении распространенных форм рака вульвы и показал, что этот вид лечения позволяет локализовать опухолевый процесс, провести оперативное лечение в радикальном объеме, своевременно его дополнить адьювантной химиотерапией и лучевым лечением тем пациенткам, которым ранее, как правило, проводилась только симптоматическая терапия.

У больных с запущенными процессами лучевую терапию проводят по индивидуальному плану и дополняют полихимиотерапией по схеме:

- 5-фторурацил - 500 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день;
  - винкристин - 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1-й день;
  - блеомицин - 15 мг внутримышечно или внутривенно, 5 дней подряд,
- или
- блеомицин - 10 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 2 раза в неделю, 2-3 недели;
  - метотрексат - 10 мг/м<sup>2</sup>, внутрь 2 раза в неделю, 2-3 недели. Курсы повторяют через 3 недели (Н. И. Переводчикова, 2000).

Поскольку наиболее частой морфологической структурой рака вульвы является плоскоклеточный рак, то для системной химиотерапии этой локализации применимы все рекомендации по моно- и полихимиотерапии РШМ.

#### **Прогноз.**

Общая 5-летняя выживаемость больных раком вульвы, по данным Я.В.Бохмана (1989), составляет 54,9% (при I стадии - 81,4%, II стадии - 56,6%, III стадии - 37,6%, IV стадии - 14,6%).

#### **Профилактика.**

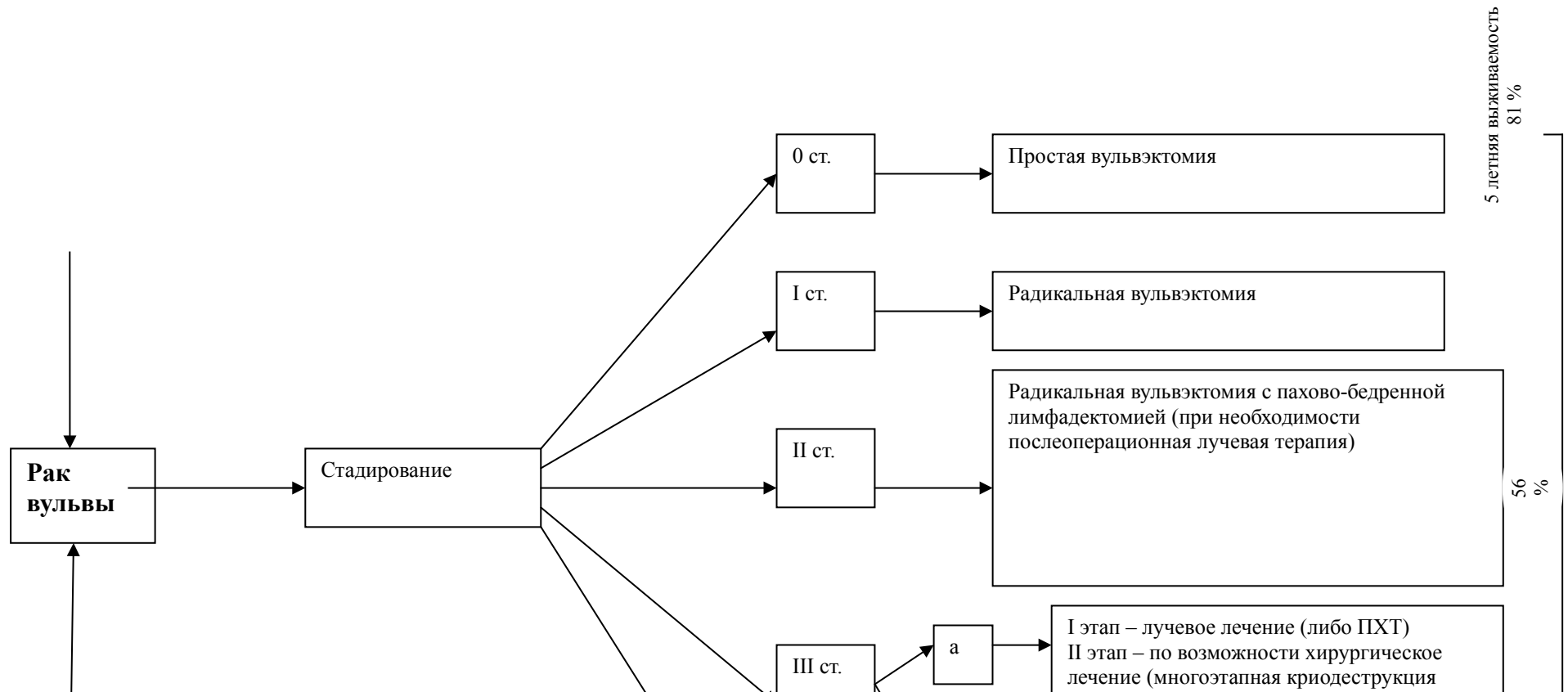
Рак вульвы редко развивается на фоне здоровых тканей. Ему предшествуют фоновые и предопухолевые заболевания. Выявление при проведении профилактических осмотров различных дистрофических процессов, уточнение гистологического строения измененных тканей дают возможность своевременно обнаружить различные виды предопухолевых заболеваний и начальные формы рака.

Для первичной профилактики рака вульвы целесообразны выявление и проведение криодеструкции кондилом и папиллом наружных половых органов. Наиболее реальный путь вторичной профилактики рака вульвы - своевременное хирургическое лечение дисплазии и *Ct. in situ*, часто развивающихся на фоне дистрофии.

Агрессивное клиническое течение, пожилой возраст пациенток, некомпенсированные сопутствующие заболевания создают серьезные трудности при выборе адекватного лечения, что отражается в невысоких отдаленных результатах излечения. В связи с этим, наиболее перспективными направлениями борьбы с этим заболеванием надо считать:

- применение адекватных консервативных методов лечения при фоновых и факультативных заболеваниях вульвы;
- расширение показаний для хирургического лечения при дисплазиях вульвы;
- выполнение адекватных оперативных вмешательств при диагностированном раке вульвы.

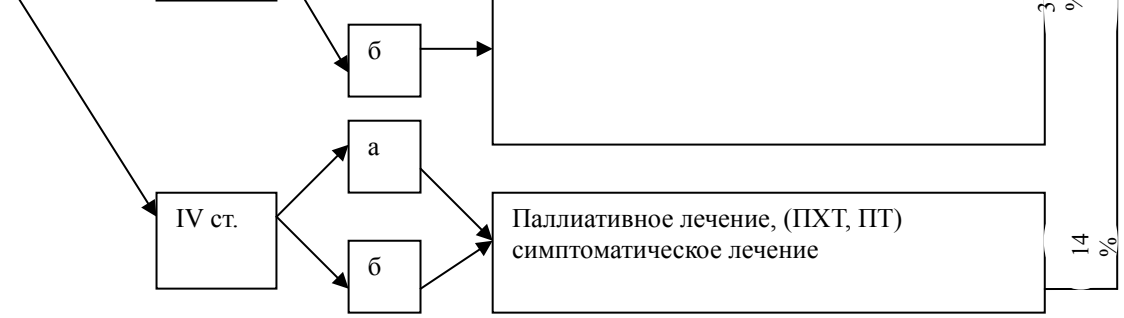
1. Суть проблемы.
2. Этиологические факторы.
3. Морфологическая структура.
4. Локализация.
5. Клиника, диагностика.



Общая выживаемость 54,9%



Лабораторные исследования:  
Бак. Исследования.  
ДНК – ВПЧ, ВПГ-2  
SCC – опухолевый маркер



## Предопухолевые заболевания шейки матки.

Известно, что рак шейки матки (РШМ) редко возникает в неизмененном эпителии шейки. Фоном для его возникновения в 90% случаев служат предопухолевые процессы и/или преинвазивный РШМ, которые имеют относительно длительный латентный период. Поэтому среди методов профилактики РШМ большую роль играет ранняя диагностика и лечение как фоновых, так и предопухолевых процессов шейки матки.

Эпидемиологическими исследованиями выделены **факторы риска** развития РШМ и его предшественников: раннее начало сексуальных отношений, частая смена половых партнеров, повышенная сексуальная активность, отсутствие половой гигиены, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение имеет папилломо-вирусная инфекция (ВПЧ), курение, иммунодефицит, использование оральных контрацептивов (имеется в виду не гормональное воздействие, а отсутствие барьерных методов, предохраняющих от инфекции).

Согласно **морфологической классификации ВОЗ** к патологическим процессам шейки матки относятся фоновые состояния, предрак (дисплазии), преинвазивный и инвазивный рак.

К **фоновым процессам** относятся: истинная эрозия, псевдоэрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы.

К **предраковым процессам** относятся: дисплазия (слабая цервикальная интерэпителиальная неоплазия СiN I, умеренная СiN II, тяжелая СiN III). К СiN III относится и преинвазивный рак в силу сходных биологических процессов и тактики лечения.

### Основные методы диагностики:

1. Клинические (анамнез, осмотр в зеркалах, бимануальное исследование). Патогномичные симптомы отсутствуют;
2. Кольпоскопические (К)
3. Цитологические (Ц)  
(РАР – smear test)
4. Гистологические (ПГИ)

имеют решающее значение в диагностике заболеваний шейки матки

### Дополнительные методы диагностики:

1. Бактериологические и бактериоскопические (хламидии, трихомонады, кандиды и др.);
2. Определение ДНК-ВПЧ, ВПГ-I,II. Типы ВПЧ 16,18,31 и 45 наиболее часто ассоциируются с инвазивным раком шейки матки. Тип 16 тропен к плоскоклеточной форме рака, а тип 18 – к железистой форме.
3. Кольпоцитология (уровень стероидных гормонов);
4. Клеточный и системный иммунитет;
5. Опухолевый маркер SCC (Squamous Cell Carcinoma).

Предраковые заболевания шейки матки, при которых определяется ВПЧ 16-го и 18-го типов, имеют наибольший риск перехода в инвазивный рак, на их долю приходится 45% от всех генитальных папилломовирусов.

Сложность диагностики вирусного инфицирования усугубляется тем, что кроме клинических и субклинических, существуют еще латентные формы ВИ.

### Формы инфицирования ВПЧ

#### Клинические (50%)

- папилломы
- бородавки
- о/к кондиломы

#### субклинические (30%)

- (кольпоскопия)
- пальцеобразные эпителиальные выросты с капиллярной сетью
- orange-peel-like
- brain-cortex-line

#### скрытые

- латентные (65%)
- ПЦР

Клинические формы проявляются в виде генитальных папиллом, о/к кондилом в виде петушиного гребня, бородавок.

Субклинические, которые можно диагностировать кольпоскопически в виде белесых пальцеобразных эпителиальных выростов с наличием в них капиллярной сети.

В литературе описаны изменения как «orange-peel-like» - апельсиновая корка или «brain-cortex-line» - вид коры головного мозга.

Латентные, т.е. скрытые формы вирусного инфицирования, могут быть с достаточной точностью выявлены только с помощью молекулярно-генетических методов. При невозможности проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) – желателно проводить цитологическое исследование, на наличие койлоцитарной атипии в шеечных мазках, которая является косвенным признаком вирусного инфицирования.

Нельзя снимать со счетов и наличие ВПГ II, который является коканцерогенным фактором, т.е. создающим благоприятные условия для злокачественной трансформации эпителия шейки матки. Среди экзогенных сопутствующих этиологических факторов также имеют значения инфицирование тирхмонадами, хламидиями, грибами типа кандиды, которые, как правило, тесно взаимосвязаны с наличием ВПЧ. Лечение основывается на сопоставлении клинических, эндоскопических, морфологических методов исследования и зависит от степени дисплазии, возраста женщины, локализации процесса (экзоцервикально, эндоцервикально, смешанная локализация, переход на стенку влагалища), и наличия этиологических факторов.

**Лечение** больных с ПЗШМ можно условно разделить на три этапа:

- 1) устранение этиологических факторов;
- 2) хирургическое лечение (физическое воздействие);
- 3) коррекция экосистемы влагалища.

При выявлении вирусной инфекции этиотропное лечение в основном направлено на повышение защитных сил организма, так как в настоящее время не существует эффективных методов лечения вирусной инфекции как таковой.

В обязательном порядке лечится половой партнер.

Для лечения используются следующие препараты:

- ацикловир (герпевир, зовиракс, виролекс) – по 0,2 г 5 раз в сутки в течение 10 дней и местно – в виде тампонов;
- интерферон -  $\alpha$  2 $\beta$  (лаферон), реальдирон – по 1 млн МЕ внутримышечно через 12 ч. в течение 10 дней;
- протезиолизид – по 15 к три раза в день (и местно – тампоны).

При обнаружении **хламидий** - используются макролиды и офлоксацины, в частности:

- азитромицин – по 1,0 или 0,5 г в сутки в течение 5 дней;
- эритромицин – первая доза 0,6 далее по 0,4 г каждые 6 ч 10-14 дней;
- рулид (рокситромицин) – по 0,15 г 2 раза в сутки в течение 7-14 дней;
- таривид (офлоксацин) – по 250-300 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней;
- перфлорксацин – по 400 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней.

Из других препаратов:

- доксициклин - по 0,2 г 2 раза в первый день, последующие 10-14 дней – по 0,1 г 2 раза в день.

При **трихомонадной инфекции** - следующие препараты:

- метронидазол – 2 г внутрь однократно или по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- тинидазол (фазижин) – по 500 мг в течение 4 дней;
- клотримазол (вагинальные свечи или мазь) – в течение 7 дней;
- клион Д (1 вагинальная таблетка) – в течение 10 дней;
- тиберал (орнидазол) – по 0,5 г внутрь 2 раза в течение 5 дней или 1,0 г внутрь однократно + 1 свечу на ночь однократно.

При инфицировании **Candida alb**:

- низорал – по 0,2 г 2 раза в сутки в течение 5-7 дней;
- миконазол или клотримазол (свечи, мазь), флуконазол – 150 мг;
- нистатиновую или левориновую мазь на тампонах,
- пимафуцин – однократно, вагинальные таблетки по 0,025 г в течение 10 дней;
- клион-Д – по 1 вагинальной таблетке в течение 10 дней.

При обнаружении **Gardnerella sp**:

- клиндамицин (далацин) – местно в виде крема;
- метронидазол – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (партнеру – 2,0 г однократно);
- доксициклин – по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7-10 дней (на первый прием 0,2 г);
- тинидазол – в 1-й и 2-й день – по 2 г однократно, на 3-й и 4-й день – по 0,5 г.

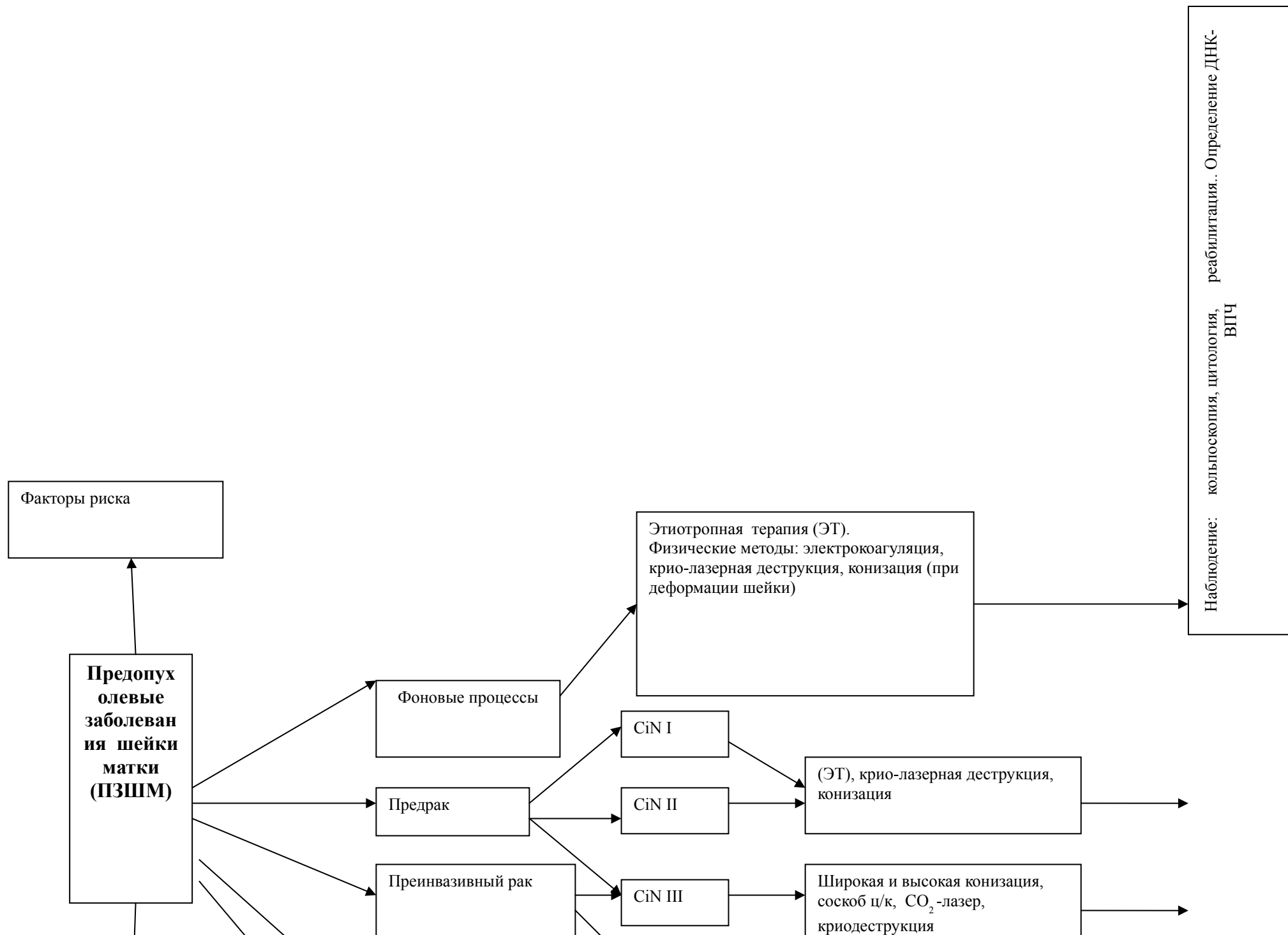
По окончании курса противовоспалительной терапии рекомендовано бактериоскопический и бактериологический контроль, изучение местного иммунитета. Для восстановления нормальной микрофлоры влагалища рекомендуется применение свечей “Вагилак” по 1 шт. на ночь в течение 10 дней.

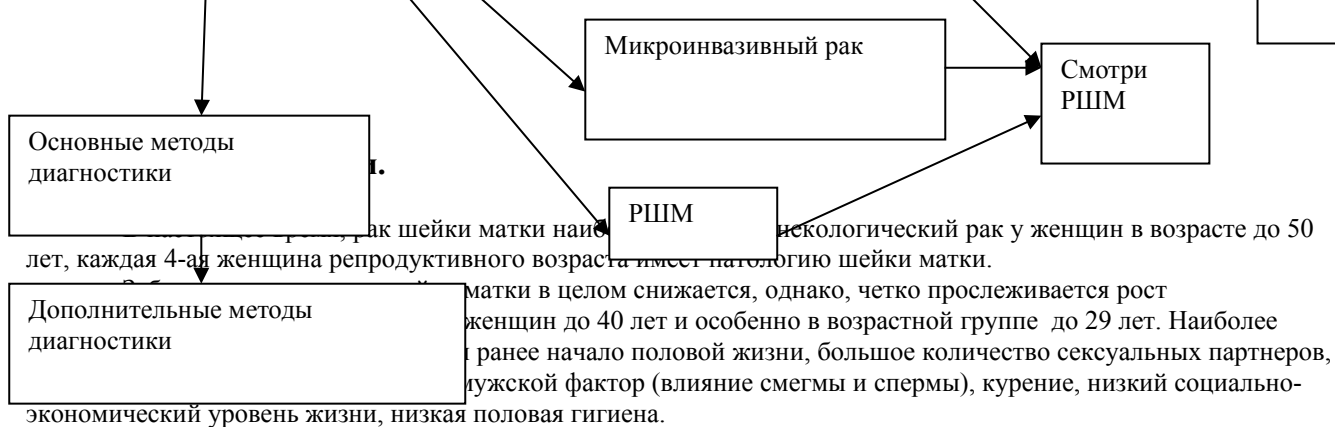
Для хирургического лечения ПЗШМ в основном применяются: крио-лазерная деструкция, конусовидная электроэксцизия.

Сравнительная характеристика указанных методов проводится ниже.

Конусовидная электроэксцизия	Криодеструкция	Лазерная деструкция
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Возможность радикального удаления патологически измененных тканей шейки матки и в цервикальном канале в пределах здоровой ткани.</li> <li>2) Возможность операции на деформированной шейке матки.</li> <li>3) Возможность гистологического исследования удаленного материала.</li> <li>4) Относительно небольшая частота осложнений.</li> <li>5) Сохранение физиологических функций, включая детородную.</li> <li>6) Высокий показатель безрецидивности.</li> <li>7) Срок заживления 45–50 дней.</li> <li>8) Существует риск формирования выраженных рубцов, синдрома «коагулированной шейки матки».</li> <li>9) Требуется местной анестезии.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Невозможность воздействия на требуемую глубину в цервикальном канале.</li> <li>2) Невозможность операции на деформированной шейке матки.</li> <li>3) Не дает материал для гистологических исследований.</li> <li>4) Относительно невысокая частота осложнений.</li> <li>5) Сохранение физиологических функций, включая детородную.</li> <li>6) Высокий показатель безрецидивности.</li> <li>7) Срок заживления 40–48 дней.</li> <li>8) Смещение зоны трансформации в цервикальный канал.</li> <li>9) Не требует анестезии</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Невозможность воздействия на требуемую глубину в цервикальном канале.</li> <li>2) Невозможность операции на деформированной шейке матки.</li> <li>3) Не дает материал для гистологических исследований.</li> <li>4) Относительно невысокая частота осложнений.</li> <li>5) Сохранение физиологических функций, включая детородную.</li> <li>6) Высокий показатель безрецидивности.</li> <li>7) Срок заживления 28–30 дней.</li> <li>8) Смещение зоны трансформации в цервикальный канал.</li> <li>9) Не требует анестезии.</li> </ol>

Неоспоримым условием для успешного лечения ПЗШМ должны быть точность диагностики и адекватность лечения. Лечение тяжелых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки должно проводиться в специализированных лечебных учреждениях с хорошо налаженной гистологической службой.





рак шейки матки наиболее распространенный гинекологический рак у женщин в возрасте до 50 лет, каждая 4-ая женщина репродуктивного возраста имеет патологию шейки матки.

Риск развития рака шейки матки в целом снижается, однако, четко прослеживается рост заболеваемости среди женщин до 40 лет и особенно в возрастной группе до 29 лет. Наиболее неблагоприятными факторами являются: раннее начало половой жизни, большое количество сексуальных партнеров, мужской фактор (влияние смегмы и спермы), курение, низкий социально-экономический уровень жизни, низкая половая гигиена.

**Этиология.**

Вирусам папилломы человека (ВПЧ) отводят главенствующую роль в индукции опухолевого роста. Наибольшей потенциальной онкогенной опасностью обладают типы 16, 18, 33, 45, 56, 58; меньшая степень онкогенности присуща типам 31, 35, 51, 52, а в т.н. «группу низкого риска» входят ВПЧ-6, 11, 42, 43, 44. Причем отмечено, что тип 16 наиболее часто выявляется при плоскоклеточном раке, а тип 18 – в ткани железистого.

**Клиника.**

Осмотр в зеркалах, бимануальное ректо-вагинальное исследование патогномичных симптомов в начальных стадиях РШМ не имеет. Позже клинические проявления отмечаются в виде контактных кровянистых выделений из влагалища, меноррагий, альгодисменореи, болей в малом тазу.

**Основные методы диагностики:**

- а) кольпоскопические (К)
  - б) цитологические (Ц)
  - в) гистологические (ПГИ)
- } имеют решающее значение в диагностике РШМ.

**С целью определения распространенности опухолевого процесса выполняются:**

- ультразвуковая эхография внутренних гениталий и других органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- при необходимости – компьютерная томография, экскреторная урография, радиоизотопное исследование функции почек, ирригоскопия.

**Морфологические виды опухоли:**

- а) плоскоклеточный ороговевающий рак - благоприятный прогноз,
- б) плоскоклеточный неороговевающий рак, аденокарцинома (G<sub>3</sub>) - неблагоприятный прогноз.

**Стадирование:**

TNM Категории	FIGO Стадии	Описание
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	0	Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
T1	I	РШМ ограничен шейкой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная опухоль диагностируется только микроскопически. Все макроскопически определяемые поражения (даже при поверхностной инвазии) обозначают как T1b/IB
T1a1	IA1	Стромальная инвазия до 3 мм в глубину и до 7 мм по горизонтальному распространению
T1a2	IA2	Стромальная инвазия более 3 мм и до 5 мм (включительно) в глубину и до 7 мм (включительно) по горизонтальному распространению Примечание: глубина инвазии от основания поверхностного или железистого эпителия должна быть не более 5 мм. Глубину инвазии обозначают как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного эпителиального выроста до самой глубокой точки инвазии. Поражение сосудистых структур, венозных или лимфатических капилляров не влияет на классификацию
T1b	IB	Клинически определяемый очаг поражения, ограниченный шейкой, или микроскопически определяемое поражение большего размера, чем T1a2/1A2
T1b1	IB1	Клинически определяемый очаг поражения до 4 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Клинически определяемый очаг поражения более 4 см в наибольшем измерении
T2	II	Опухоль шейки матки с распространением за пределы матки, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без инвазии параметрия
T2b	IIB	С инвазией параметрия
T3	III	РШМ с распространением на стенку таза и/или поражением нижней трети влагалища, и/или вызывающий гидронефроз и нефункционирующую почку
T3a	IIIA	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на

T3b	IIIb	стенку таза Опухоль распространяется на стенку таза и/или приводит к гидронефрозу и нефункционирующей почке
T4	IVa	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза Примечание: наличия буллезного отека недостаточно для классификации опухоли как T4. Поражение должно быть подтверждено результатами морфологического исследования биоптата.

N – регионарные лимфатические узлы

NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 - имеется поражение регионарных лимфатических узлов.

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 - нет признаков отдаленных метастазов.

M1 - имеются отдаленные метастазы.

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные.

Поражение других лимфатических узлов, таких как, парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы.

Частота метастазирования в регионарные л/узлы при размерах опухоли в пределах T1 составляет 10-25%, T2 – 25-45%, T3 – 30-65%.

Стадии 0 и IA<sub>1</sub>. Преинвазивная форма рака является промежуточным звеном в развитии следующего этапа - **микроинвазивного рака шейки матки (МРШМ)**. Выделение микроинвазивного варианта на этапах эволюции злокачественного процесса является значительным достижением в онкологии, осмыслением того, где и когда происходит качественный скачок, определяющий этап перехода опухолевого процесса из локального состояния в состояние начальной генерализации (регионарное метастазирование). Ранней формой инвазивного РШМ является микроинвазивный рак. Первыми морфологическими признаками микроинвазии опухоли в строму шейки матки служит микроскопическое обнаружение патологических выступов на границе эпителия и стромы. При прогрессировании болезни эти изменения определяются уже в строме. Чрезвычайно важными критериями, которые позволяют стадировать микроинвазивный РШМ, являются глубина и распространенность микроинвазии. Диагноз МРШМ устанавливается на основании гистологического исследования. Адекватным минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухоли в строму шейки матки, является конизация шейки матки. Сегодня вполне определено можно указать на два критерия, рекомендованные Всемирной ассоциацией гинекологов-онкологов, по которым строится **гистологическая концепция МРШМ**:

- стромальная инвазия на глубину до 3 мм (при объеме опухоли не более 100 мм<sup>3</sup>)
- отсутствие комплекса опухолевых клеток в лимфатических сосудах шейки матки (LVI -)

#### Лечение.

Приступая к лечению начальных форм рака шейки матки, необходимо иметь четкий убедительный гистологический диагноз. Наряду с этим, крайне важно получить максимально полную информацию о гинекологическом и наследственном анамнезе, знать планы пациентки в отношении репродукции. Все это в совокупности предопределяет основной принцип, по которому должна формироваться программа лечения при начальном раке шейки матки - оптимально-радикальное, но максимально функционально-щадящее лечение.

Варианты лечения при преинвазивном раке шейки матки:

- конусовидная электроэксцизия,
- ножевая ампутация,
- криодеструкция,
- лазерная деструкция,
- лазерная конусовидная эксцизия,
- ультразвуковая ампутация шейки матки.

При микроинвазивном раке шейки матки самым распространенным и надежным методом лечения является экстирпация матки без придатков у пациенток репродуктивного периода и с придатками у пациенток старше 50 лет. Наряду с этим, допустимы варианты органосохраняющего лечения (удаление только шейки матки) у молодых пациенток, желающих сохранить генеративную функцию. Однако подобный подход требует особо тщательного и точного выяснения параметров заболевания, внимательного изучения операционного препарата по линии разреза и упорных мероприятий по патогенетической профилактике. Такие пациентки требуют строгого динамического наблюдения с обязательным цитологическим и кольпоскопическим контролем.

При всей очевидной спорности подобных подходов в лечении МРШМ безусловно одно: в гинекологической практике развиваются и формируются новые технологические приемы, реализация которых в онкогинекологии - это дело времени.

Онкогинекологические принципы критериев излечения МРШМ включают в себя:

- тщательное изучение послеоперационного препарата, особенно зоны края разреза, выполнение серийно-ступенчатых срезов;
- обязательная характеристика состояния лимфатических сосудов удаленного органа;

- длительное динамическое наблюдение за пациенткой (не менее 5 лет) с цитологическим контролем.

Что касается гинекологических принципов – то, они формируются из концепции о роли инфекционных агентов (в частности ВПЧ) в этиологии рака шейки матки.

В связи с разнообразием морфологических структур РШМ, анатомических форм опухоли и вариантов распространения процесса формирование стандартов лечения этого новообразования представляется крайне затруднительным. Однако, анализируя отечественный и зарубежный опыт ведущих онкологических клиник, можно сформировать минимальные стандарты лечения опухолей данной локализации и обосновать некоторые аспекты усовершенствования отдельных вариантов комбинированного лечения.

Прямые показания к выполнению модифицированной расширенной экстирпации матки появляются при глубине инвазии опухоли в строуму шейки матки от 3 до 5 мм (более 3 мм), иначе говоря, при IA2 стадии. Хотя, модифицированная расширенная экстирпация матки разработана и предложена Я.В. Бохманом (1964) для рака тела матки, но именно эта операция является адекватным хирургическим вмешательством для части больных микроинвазивным РШМ с IA1 стадией (при обнаружении микрэмболов в лимфатических и кровеносных сосудах) и для всех больных с IA2 стадией заболевания.

При IA<sub>2</sub> пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет 90-95%.

В настоящее время наиболее распространенной и часто применяемой во всем мире операцией для лечения инвазивного рака шейки матки IB-IIA стадий является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная повсеместно как операция Вертгейма. Безусловно, за столетие, прошедшее с момента ее выполнения Вертгеймом, эта операция претерпела значительные технические изменения, но приоритет ее разработки, несомненно, принадлежит этому выдающемуся австрийскому гинекологу.

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, классифицированы по пяти типам (Piver M., Ratledge F., Smith J., 1974). Экстрафасциальная экстирпация матки обозначена как операция I типа. Модифицированная радикальная экстирпация матки (II тип) включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок. Радикальная экстирпация матки (III тип), описанная Meigs (1944, 1951), предусматривает удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза. В США при инвазивном РШМ чаще всего выполняется именно эта операция (Kenneth D., Hatch, Yao S. Fu, 1996). При расширенной радикальной экстирпации матки IV типа удаляются периуретральные ткани, резецируется верхняя пузырная артерия и три четверти влагалища. Операция V типа, которая обозначается как частичная экзентерация, предусматривает удаление дистальных отделов мочеочечников и мочевого пузыря и выполняется при прорастании опухоли в мочевоый пузырь.

Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ IB-IIa стадий является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Частота 5-летних излечений снижается на 50% при поражении лимфатических узлов таза и не превышает 25% при метастазах в поясничные лимфатические узлы. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1-3 метастазами, локализованными в лимфатических узлах таза с одной стороны. При размерах первичной опухоли менее 2 см частота 5-летних излечений составляет 90%, от 2 до 4 см - только 40%.

Использование повышенных доз облучения при проведении лучевой терапии ЛТ РШМ IB IIa стадий приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения. В связи с этим с начала 70-х годов интенсивно изучается возможность внедрения в клиническую практику химиотерапевтического (ХТ) лечения и его сочетания с ЛТ и/или хирургическим лечением. Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также было отмечено, что цитостатики уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ опухолевых клеток, находящихся в гипоксии.

Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками. Вместе с тем, возможности химиотерапии при данной опухолевой локализации ограничены в связи с резистентностью к лекарственному лечению плоскоклеточных форм рака, кроме того полученные мировыми учеными противоречивые результаты лечения указали на необходимость прекращения на современном этапе применения цитостатиков перед ЛТ [Н.А.Ермакова пр.он. ТЗ. N3,-2002].

На сегодняшний день общепризнанным стандартом в комбинированном лечении больных с местнораспространенным РШМ ст. IIB, III, IVA, является химиолучевое лечение (ХЛЛ).

В настоящее время нет единого мнения какой из режимов ХТ является стандартом в сочетании с ЛТ. Однако, учитывая умеренно выраженную токсичность и значительное уменьшение риска смерти больных при применении платиносодержащих схем, при проведении ХЛЛ предпочтительнее терапия с включением препаратов платины.

Дистанционная ЛТ на область малого таза проводится до суммарной очаговой дозы 45 Гр, через 2 недели брахиотропия до суммарной дозы на точку А – 85 Гр. Одновременно проводится ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацилом 4 г/м<sup>2</sup> (в/в), такой же цикл ХТ повторяется на 22-й день и затем одновременно с проведением брахиотропии.

Есть мнение о целесообразности назначения неоадьювантной химиотерапии (НХАТ) с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с



местнораспространенными формами РШМ. Проведение курса НАХТ позволяет в ряде случаев в последующем выполнять радикальные хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что, в конечном итоге, значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

Особый интерес вызывают публикации о применении внутриартериальной химиотерапии при местнораспространенных формах РШМ. Несмотря на немногочисленные по составу группы больных и применение разнородных комбинаций цитостатиков, проведенные исследования демонстрируют, что эффективность метода и выраженность общетоксических реакций сопоставимы таковыми при системном использовании цитостатиков.

Целесообразность назначения химиотерапии в послеоперационном периоде оправдана лишь в случае выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах с обязательным включением препаратов платины. Однако требуют уточнения вопросы о выборе дозы цитостатика, оптимальном числе проводимых циклов.

#### **Химио-лучевая терапия при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ.**

Данный контингент больных составляют пациентки с IV стадией, имеющие отдаленные метастазы или рецидивы заболевания после ранее проведенного радикального лечения. Прогноз - неблагоприятный, и поэтому для данной категории больных основным видом лечения является системная паллиативная химиотерапия, либо лучевой метод. Методы лекарственной терапии у данной группы больных по-прежнему находятся в фазе клинического изучения. На современном этапе условным стандартом при проведении химиотерапевтического лечения остаются схемы с препаратами платины. Производные платины (цисплатин, карбоплатин) наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологических онкологических групп (GOG), проведенных в 80-е годы. Основные трудности химиотерапии метастатического РШМ могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди других причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток, в связи с экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену плутатион-5-трансферазы. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает выраженный фиброз мягких тканей и облитерация сосудов малого таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение малого таза значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает нарушение функции, почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редулирования доз цитостатиков или использования дорогостоящих протекторов (этиол). Из новых цитостатиков заслуживают внимания иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксотер), гемцитин, нагельбин.

В настоящее время монокимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно используют лекарственные комбинации из двух и более цитостатиков.

В последнее время препараты платины чаще комбинируются с новым цитостатиком.

Результаты клинических исследований II фазы в США и Японии в 1998-1999 гг. выявили эффективность применения иринотекана в монотерапии метастатического РШМ.

Обнадёживающие результаты исследований последних лет о роли химиотерапии в лечении прогностически неблагоприятной группы больных местнораспространенным и метастатическим РШМ позволяет рассчитывать на значительное улучшение показателей лечения.

Поиск путей усовершенствования лучевой терапии больных с местно-распространенным РШМ за счет снижения повреждающего действия излучения на нормальные ткани привел к выводу о целесообразности применения расщепленного курса облучения (сплит-курса, прерывистого курса), представляющего собой модификацию непрерывного облучения (Е.Е. Вишневецкая, 1980). Его отличие от обычной методики заключается в наличии одного или двух перерывов в процессе проведения лечения. За время сравнительно небольшого интервала в 2-3 недели репарации в опухолевых клетках не происходит, а следующая за перерывом лучевая терапия оказывает большое повреждающее действие на раковые клетки. Это обусловлено возможностью их реоксигенации вследствие отмирания радиочувствительных элементов и вхождения в цикл деления непролиферирующих клеток (С.П. Ярмоленко с соавт., 1976; Peschel et al.). Нормальные же ткани за время перерыва восстанавливаются от лучевого повреждения, что делает возможным подведение на втором этапе необходимой дозы к опухоли без риска увеличения частоты лучевых реакций и повреждений.

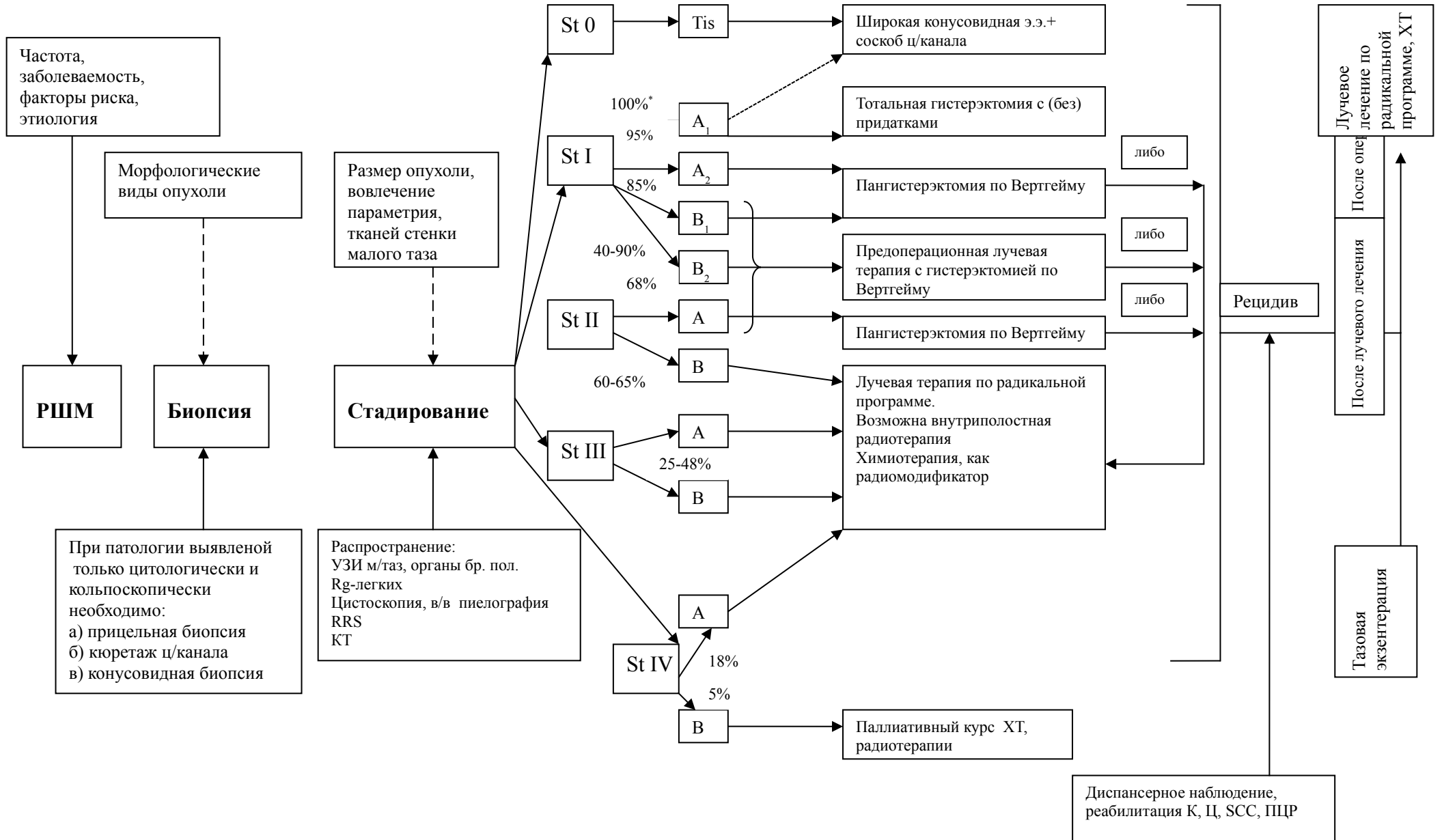
Дозой, способной обеспечить тотальную гибель опухолевой паренхимы, является 60 Гр. Предел 60 Гр определяется толерантностью окружающих опухоль нормальных тканей. Превышение этого уровня чревато развитием тяжелых лучевых поражений. Указанная канцерцидная доза при лечении РШМ достигается за счет сочетания дистанционной и внутрисполостной (контактной) гамма-терапии.

Обобщая анализ лечебной помощи больным РШМ, следует отметить, что с позиций обеспечения сохранения жизни, единственно своевременно выявляемой стадией заболевания можно признать только I. Поскольку среди госпитализированных больных она составляет не более 18%, то резерв совершенствования результатов лечебной помощи состоит в улучшении ранней диагностики. Довольно высокий удельный вес III и IV стадий позволяет оценить существующую ситуацию как относительно неблагоприятную, требующую смещения акцента на выявление опухолей в более ранних фазах.

В связи с многообразием методов лечения РШМ, трудностями выбора наиболее оптимального варианта из множества существующих и сложностями его осуществления больные указанной категории должны находиться в специализированных онкологических стационарах, располагающих необходимыми диагностическими, радиотерапевтическими установками и должным арсеналом цитостатических средств. Лечебные учреждения указанного профиля должны быть укомплектованы квалифицированными кадрами, обладающими опытом выполнения сложных оперативных вмешательств, навыками лучевой терапии и химиотерапевтических воздействий.

**Прогноз.** Решающим значением в отношении прогноза заболевания являются степень распространения процесса и агрессивность опухоли (дифференцировки). Пятилетняя выживаемость при IA стадии – составляет 98%, при IA<sub>2</sub>B<sub>1</sub> – 85%, IB<sub>2</sub> -68%, II стадии – 60-65%, III стадии – 25-48%, IVA ст. – 18%, IVB – 5%.

В связи с многообразием методов лечения РШМ, трудностями выбора наиболее оптимального варианта из множества существующих и сложностями его осуществления больные указанной категории должны находиться в специализированных онкологических стационарах, располагающих необходимыми диагностическими, радиотерапевтическими установками и должным арсеналом цитостатических средств. Лечебные учреждения указанного профиля должны быть укомплектованы квалифицированными кадрами, обладающими опытом выполнения сложных оперативных вмешательств, навыками лучевой терапии и химиотерапевтических воздействий.



\* - 5-летняя выживаемость

## **Передопухолевые состояния эндометрия.**

### **Эпидемиология.**

Результаты демографических исследований последних лет свидетельствуют о возросшей численности женского населения переступившего рубеж менопаузы. В этой связи в современном обществе неуклонно растет интерес к проблемам здоровья и социальной адаптации женщин перименопаузального возраста. Темпы роста заболеваемости РЭ значительно выше темпов роста других злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин указанного возраста. Основное решение проблемы профилактики РЭ – выявление и адекватное лечение предраковых состояний эндометрия (ПСЭ).

### **Этиология.**

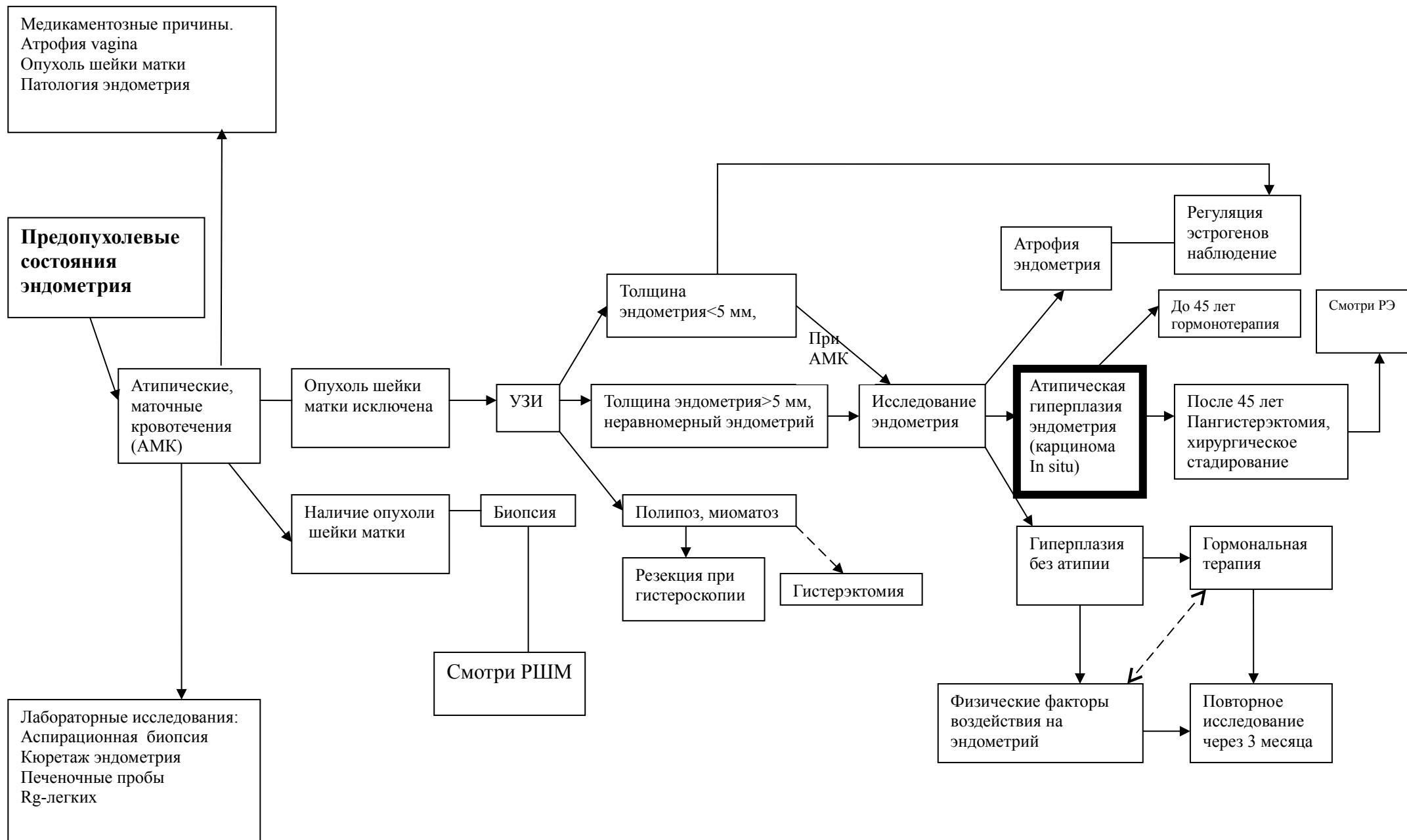
РЭ может возникать как в гиперпластическом эндометрии (в 30-70% случаев), так и в нормальном или атрофическом. Морфологи под предраком эндометрия подразумевают атипичию эпителиальных элементов, полиморфизм клеток и др. признаки. Железистая гиперплазия эндометрия сама по себе не является предраком, однако на фоне нейроэндокринных нарушений в менопаузе требует от клиницистов радикальных лечебных мероприятий.

### **Схема диагностических и лечебных мероприятий при патологических состояниях эндометрия.**

Самым настораживающим симптомом в отношении РЭ являются **атипичические маточные кровотечения** (АМК), особенно в менопаузе, которые в 90% случаев указывают на РЭ.

1. АМК могут быть обусловлены приемом антикоагулянтов, эстрогенной заместительной терапии. Поэтому эстрогены должны применяться вместе с прогестинами во избежание развития гиперплазии эндометрия. Применение тамоксифена может способствовать усугублению гиперплазии эндометрия, полипоза и возникновению аденокарциномы. Пациентам, получающим тамоксифен, необходимо контролировать состояние эндометрия (УЗИ, КЭ)<sup>1</sup>. При атрофии стенки вагины, обусловленной нехваткой эстрогенов в организме, возможно ее истончение, атрофические изменения следствием чего являются кровянистые выделения. Средний возраст наступления менопаузы – 51 год. Продукция эстрогенов уменьшается в периоде перименопаузы, что проявляется в виде патологических, ановуляторных кровотечений. Ановуляторные кровотечения можно подавить с помощью применения контрацептивных препаратов (у некурящих женщин). Кроме того, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) способствует прекращению «приливов», чувства страха, снимает быструю утомляемость. У пациенток с нарушенной функцией печени может быть нарушен метаболизм эстрогенов и как результат – кровотечение.
2. При любых атипичических кровянистых выделениях необходимо исключить патологию шейки матки – цервикальную карциному, осуществив эндоцервикальный соскоб.
3. УЗИ с введением жидкости в полость матки поможет определить толщину эндометрия, наличие полипов. Толщина эндометрия может меняться в зависимости от фазы менструального цикла. Толщина эндометрия > 5мм в менопаузе указывает на аденоматозную гиперплазию.
4. При толщине эндометрия < 5мм, нет указаний на наличие гиперплазии, что не исключает необходимости в дополнительном исследовании эндометрия, при АМК.
5. Патологические изменения эндометрия в виде полипоза или субсерозного миоматоза можно резецировать при помощи гистероскопии (прицельное выскабливание), либо гистерэктомия при необходимости.
6. Исследование эндометрия можно производить с помощью специального приспособления для внутриматочного забора материала типа «Пайпель» – либо – традиционным кюретажем эндометрия (КЭ).
7. Пациенты с цитологически выявленной атипичической гиперплазией эндометрия должны дообследоваться с помощью (КЭ). Центральное место среди предраковых состояний занимает атипичическая гиперплазия эндометрия (АГЭ). Большинство исследователей рассматривают ее как пограничное состояние между простой гиперплазией и начальной высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия. При АГЭ риск малигнизации равен 23-57,1%, по некоторым данным, может достигать 81% (при комплексной ее форме). Такой разброс цифр в значительной степени объяснялся несовершенством морфологической интерпретации предраковых и раковых состояний эндометрия. Нет единого мнения и относительно сроков перехода различных видов гиперплазии в рак, они колеблются от 1 года до 12 лет и более.
8. Лечение больных с атипичической железистой гиперплазией эндометрия претерпело за последние десятилетия существенную эволюцию. В течение многих лет клиницисты придерживались мнения о возможности наблюдения за этими больными, при этом лечение ограничивалось повторными диагностическими выскабливаниями и назначением симптоматических средств. В дальнейшем особенности лечебной тактики определялись установленной частотой перехода атипичической гиперплазии в рак эндометрия. Учитывая высокую степень канцерогенности, основным методом лечения атипичической гиперплазии эндометрия и начального неинвазивного рака до недавнего времени была экстирпация матки с придатками и в настоящее время у женщин в пре- и постменопаузе с диагнозом АГЭ считается предпочтительным хирургическое лечение в этом объеме. Вопрос о яичниках решается интраоперационно. При выявленной на операции патологии яичников, последние удаляются вместе с маткой. Гормональная терапия при гиперпластических процессах эндометрия представлена в таблице (по материалам И.Д.Хохловой, Е.А.Кудриной; ж-л ПАГ, 1996). (см.таблицу)
9. Наряду с гормонотерапией возможно воздействие на эндометрий физическими факторами: внутриматочный фонофорез раствором 12,5% оксипрогестерона капроната, лазерная коагуляция, криохирургический метод, выскабливание матки под контролем гистероскопа. Эффективность профилактики РЭ зависит от возможностей ранней диагностики и адекватного лечения гиперпластических состояний эндометрия. Адекватная патогенетическая терапия гиперпластических процессов эндометрия эффективна в 89,8% случаев.

<sup>1</sup> кюретаж эндометрия



## **Саркома матки.**

Саркома матки (СМ) - сравнительно редкая злокачественная опухоль соединительнотканного и мезенхимального происхождения, составляет от 1% до 3% злокачественных новообразований гениталий. К саркомам относятся все неэпителиальные злокачественные опухоли матки. Диагностика этого новообразования сложна, а в ранних стадиях развития не представляется возможным, т.к. отсутствуют патогномичные признаки заболевания. Из анамнеза и физикальных методов исследования в отношении СМ настораживает быстрый рост фиброматозной матки ее размягчение, менометроррагии. (Быстрым ростом миомы считают увеличение опухоли за год на размер, соответствующий 5-недельному сроку беременности). Саркоматозная трансформация миомы наблюдается  $\approx$  в 10% случаев.

**Диагностируется** с помощью УЗИ и после патогистологического исследования (ПГИ) удаленной опухоли. Эндометриальный кюретаж (ЭК) чаще всего малоинформативен.

Наибольшая часть из СМ представлена **лейомиосаркомами** (62%). Средний возраст больных – 50 лет, метастазирует чаще в легкие и печень. Гистогенез лейомиосаркомы известен – она возникает из элементов гладкой мускулатуры матки. Лечение должно начинаться с операции - экстирпации матки с придатками с последующей химиотерапией. Химиотерапия при лейомиосаркомах до последнего времени считалась бесперспективной. Однако в связи с агрессивностью сарком и их высокой способностью к гематогенному метастазированию с 90-х годов в качестве адьювантной терапии у больных лейомиосаркомами после операции стали использовать химиотерапию карминомицином (А. Ф. Ур-манчеева, 1993). Схема лечения карминомицином: 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в неделю, суммарная доза - 50 мг, всего- 6 лечебных курсов.

У больных во II и III стадиях производится и удаление верхней трети влагалища с целью предупреждения рецидивов в культе. Несмотря на низкую радиочувствительность лейомиосарком у больных с II и III стадиями болезни лучевая терапия все же целесообразна – равномерное дистанционное облучение таза с двух полей в дозе 50 Гр - проведение 6 курсов полихимиотерапии по схеме VAC, CAF.

Для IV стадии заболевания не имеется стандартных методов лечения, с паллиативной целью применяется химиотерапия. Повторение курса - через 3 недели. Проводят не менее 4 курсов. Схему VAC используют у больных, не переносящих адриамицина.

Название **эндометриальной стромальной саркомы** указывает на ее гистогенез. Эндометриальная стромальная саркома внешне напоминает экзофитную форму аденокарциномы эндометрия, чаще бывает в виде ограниченных полиповидных узлов на широком основании. Микроскопически состоит из круглых веретенообразных опухолевых клеток эндометриальной стромы.

Происхождение **карциносарком** и смешанных гетерологических мезодермальных опухолей остается недостаточно изученным. По новой гистологической международной классификации все опухоли матки, содержащие злокачественные элементы эпителиального и стромального происхождения, называют карциносаркомами.

**Смешанная мезодермальная (гетерологическая) опухоль** представляет собой крупные полипообразные узлы с кровоизлияниями и некрозом, темного цвета, мягкой консистенции, заполняет полость матки и цервикальный канал. В развитии этих опухолей большую роль играют гормональные расстройства; некоторые авторы связывают их с предшествующей лучевой терапией; часть авторов объясняют их стимуляцией эстрогенами эндометрия и мезодермальных клеток; другие связывают с рецидивирующими фиброматозными и аденомиоматозными полипами. Клиническое течение - крайне злокачественное. Метастазирование происходит бурно лимфогематогенным путем в тазовые лимфоузлы, гематогенно – в легкие, печень, мозг. Чаще возникают в период менопаузы. В отличие от лейомиосарком при карциносаркомах и эндометриальных стромальных саркомах опухоль располагается в эндометрии. Поэтому по гистологическому исследованию эндометриального соскоба можно на раннем этапе определить природу опухоли.

Для лечения больных с эндометриальными саркомами, смешанными мезодермальными опухолями и карциносаркомами предлагаются различные варианты, но учитывается, что эти опухоли чувствительны к лучевой терапии. Основными методами лечения являются хирургический, комбинированный и комплексный. При доброкачественных гетерологических мезодермальных опухолях показана экстирпация матки с придатками, при злокачественных - расширенная гистерэктомия по Вертгейму с пред- и послеоперационным облучением. Предоперационное облучение проводят в виде внутриволостной гамма-терапии разовой дозой 10 Гр, суммарной - 20 Гр, послеоперационное - дистанционным методом, в режиме обычного фракционирования дозы (Я. В. Бохман, 1993; Salazar, Bontiglio et al., 1978). Его осуществляют по тому же принципу и по той же методике, что и после радикальной операции по поводу рака шейки матки. Суммарные дозы облучения после операции составляют 45-50Гр.

В качестве вспомогательного к хирургическому и комбинированному методам лечения карциносарком матки относят гормонотерапию гестагенами.

Из химиотерапевтических препаратов при различных гистотипах диссеминированных форм стромальных сарком хорошо зарекомендовало применение карминомицина. Его доза - 6 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в неделю, суммарно – 30 мг/м<sup>2</sup> (50 мг). Циклы повторяют с интервалом от 3 до 5 недель в зависимости от общего состояния и показателей периферической крови.

В последние годы публикуют сообщения о применении полихимиотерапии при диссеминированных формах сарком с включением в схемы адриамицина и фторурацила.

**Схема CAF:**

- адриамицин - 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни;
- фторурацил - 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни;

- циклофосфан - 500 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно в 1-й день.

#### **Схема VAC:**

- винкристин - 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни;
- дактинамицин - 0,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 3, 5, 8, 10 и 12-й дни;
- циклофосфан - 400 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно в 1, 3, 5, 8, 10 и 12-й дни.

#### **Клинико-анатомическая классификация сарком тела матки.**

К сожалению отсутствуют официально принятые клинические классификации сарком матки, как в нашей стране, так и одобренные FIGO. Мы представляем классификацию сарком тела матки по стадиям, предложенную Я.В. Бохманом и соавт. (1989).

I стадия - опухоль ограничена телом матки.

Ia стадия - опухоль ограничена эндометрием (или миоматозным узлом)

Iб стадия - опухоль занимает эндометрий и миометрий.

II стадия - опухоль поражает тело и шейку матки, но не выходит за пределы матки.

III стадия - опухоль распространяется за пределы матки, но ограничена пределами таза.

IIIa стадия - прорастание серозной оболочки матки и/или метастазы в пределах матки.

IIIб стадия - инфильтраты в параметрии и/или метастазы в лимфатических узлах таза, и/или метастазы во влагалище.

IV стадия - опухоль прорастает в смежные органы и/или распространяется за пределы таза.

IVa стадия - прорастание в смежные органы

IVb стадия - отдаленные метастазы.

Для всех групп сарком общими отличительными признаками микроскопического строения являются: обилие клеточных элементов, скудность волокнистых структур, полиморфизм ядер и клеток, их атипия, большое количество митозов, богатство ткани сосудами, инфильтрирующий деструктивный рост новообразования.

При опухоли только тела матки производится простая экстирпация матки. При переходе опухоли на шейку матки, инфильтрации параметральной клетчатки целесообразно производить расширенную экстирпацию матки с лимфатическими узлами таза, с предварительной предоперационной лучевой терапией. В послеоперационном периоде - лучевая и полихимиотерапия.

При локализации процесса только в теле матки после радикальной операции рекомендуется лучевая терапия (дистанционное облучение таза в дозе 46-50 Гр и культя влагалища — 25-30 Гр). После лучевой терапии - курсы химиотерапии. При прорастании саркомы в серозную оболочку матки, при метастазах в яичниках показано удаление большого сальника. В последующем - лучевая и химиотерапия карминомицином.

При выполнении ранее нерадикальной операции (саркома выявлена в узле миомы и др.), показана релапаротомия с последующей химиотерапией.

Большое число нерадикальных хирургических вмешательств при лейомиосаркомах вызвано тем, что многие больные, страдающие этой опухолью, оперируются в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом "миома матки". Стандартными операциями при этом являются консервативные миомэктомии либо над влагалищные ампутации матки. Остается неудаленной шейка матки, являющаяся в последующем источником продолжения роста опухоли.

Клинические наблюдения показывают, что срочное гистологическое исследование всех удаленных миом на практике не всегда возможно, однако его следует проводить в том случае, если при тщательном осмотре удаленной опухоли до ушивания лапаротомной раны в ней будут выявлены такие макроскопические признаки, как некроз, отек и кровоизлияния.

Послеоперационное облучение при лейомиосаркоме проводится крайне редко ввиду низкой радиочувствительности опухоли.

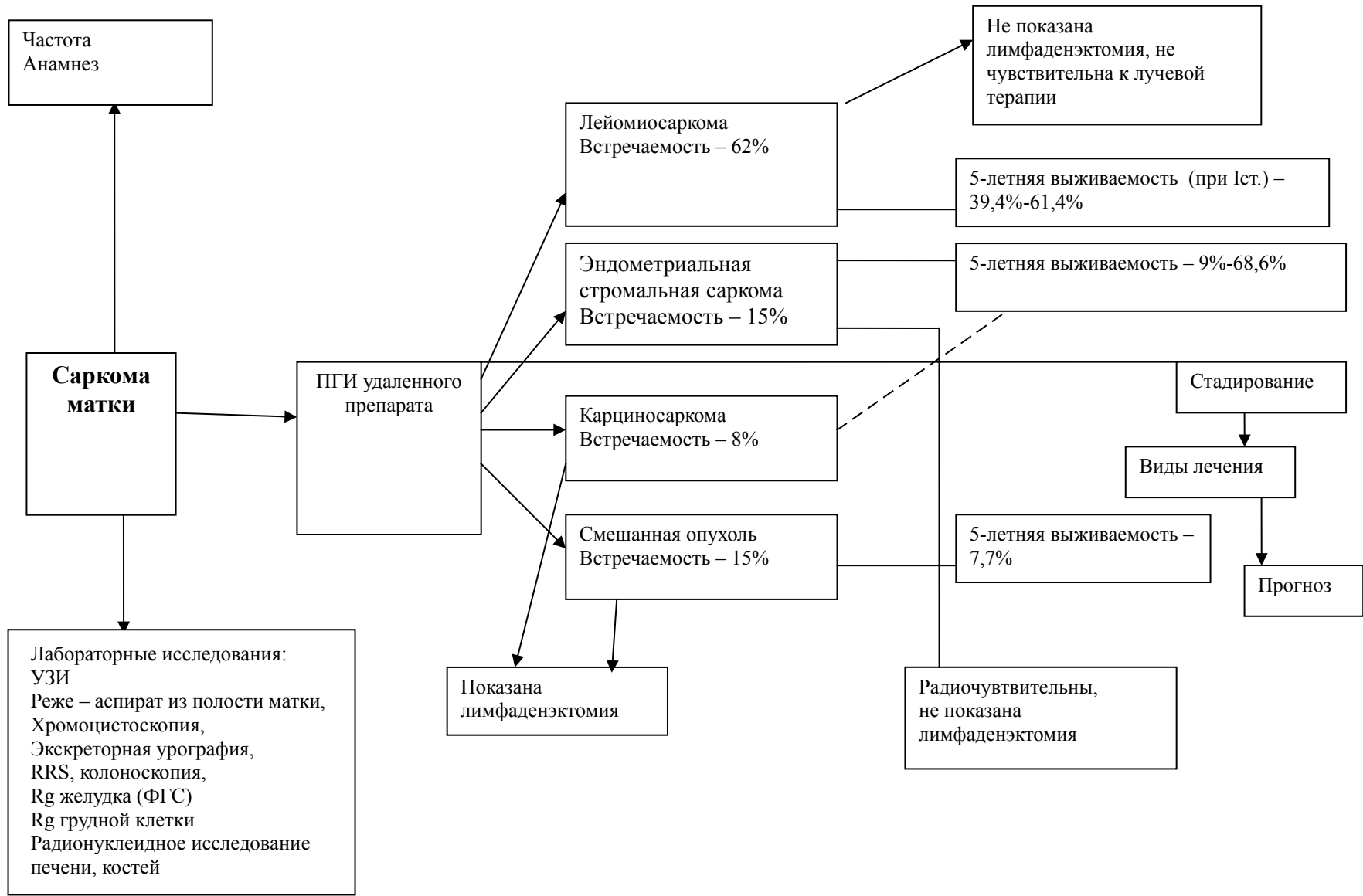
#### **Прогноз.**

Высокая 5-летняя выживаемость достигается при саркоме, расположенной в узле миомы (61,4%). По аналогии с эпителиальными опухолями матки — это начальная форма саркомы с хорошим прогнозом. Столь значительная частота ранних форм лейомиосарком объясняется особенностями их выявления у больных, оперированных по поводу миомы матки. Как раз при «случайном» обнаружении очагов саркомы в миоме отмечается наиболее благоприятный прогноз.

Многие авторы отмечают относительно благоприятное клиническое течение эндометриальных сарком матки по сравнению со смешанными мезодермальными опухолями.

Гистологические критерии злокачественности сарком не бесспорны. Тем не менее, прогностическое значение имеют число митозов в опухоли, уровень атипии клеток и стадия заболевания. На плохой прогноз указывают размеры первичной опухоли, превышающие 5 см в диаметре.

При знакомстве с сообщениями о саркомах следует помнить, что ни один из центров не имеет большого опыта в этой области. Все наблюдения носят ретроспективный характер.





## **Опухолевидное образование в малом тазу, исходящее из гениталий.**

Правильно выполненный гинекологический осмотр зачастую позволяет составить достаточно полное впечатление о пальпируемой в малом тазу или брюшной полости опухоли и отношении ее к матке и придаткам. Больным, у которых четкое представление о характере заболевания остается неясным, приходится применять дополнительные методы исследования. При этом дополнительные методы исследования используются в определенном порядке с учетом возрастающей сложности.

**Для определения генеза опухолевидного образования в малом тазу и ее связи с гениталиями из анамнеза следует уточнить:** характер менструального цикла (меноррагии, метроррагии, альгодисменорея, ациклические кровотечения); применение гормональных средств (с целью заместительной гормональной терапии (ЗГТ), либо с целью контрацепции); наличие болей, их локализация; повышение температуры, характер выделений из влагалища; возраст пациентки.

Пальпаторно можно обнаружить опухоль в малом тазу, если она выходит за его пределы. Наиболее трудно **дифференцировать опухоли яичника и хронические воспалительные процессы.** При дифференциальной диагностике обращают внимание на возраст больной. У молодых женщин, особенно недавно начавших половую жизнь, скорее можно предполагать воспалительный процесс. Только в 5% случаев рак яичников встречается в детском возрасте. У более пожилых важно тщательно изучать анамнез (наличие воспаления яичников в прошлом, частота обострений, характер лечения и его эффективность, изменение характера жалоб за последнее время). Длительное консервативное лечение больных с хроническими воспалительными процессами яичников и маточных труб, особенно в случаях возникновения воспалительных мешотчатых образований, нецелесообразно: во-первых, оно, как правило, неэффективно, так как в яичниках в этих случаях в значительной степени преобладают процессы фиброза и склероза; во-вторых, изменения при хронических аднекситах являются благоприятным фоном для развития бластоматозных процессов в яичниках и маточных трубах. Если хронические мешотчатые воспалительные образования не поддаются консервативной терапии в течение 2-3 недель то их лучше удалить, чтобы избежать диагностических ошибок. Наличие гнойных, обильных серозных выделений из влагалища могут указывать на аднекситогос воспалительного характера.

**Опухолевый маркер Са-125** в 80% случаев положительный при наличии карциномы яичника. Женщинам в пременопаузальном возрасте необходимо исключить эндометриоз придатков.

**При обнаружении опухоли в малом тазу** необходимо провести **УЗИ** – с помощью которого можно установить наличие самого опухолевого образования, его происхождение, определить его структуру (кистозное, солидное или смешанное образование). Наличие папиллярных разрастаний и усиление васкуляризации указывают на злокачественное новообразование. Наличие жидкости в Дугласовом пространстве необходимо дифференцировать с физиологической овуляцией и асцитической жидкостью при злокачественном процессе. Дифференцировать нормальную васкуляризацию органа от патологической можно с помощью Допплеровской системы.

**Тубоовариальная опухоль** обычно как следствие сальпингита, имеет тугоэластическую консистенцию, пальпируется по бокам от матки и стенок таза, нужно дифференцировать с раком маточной трубы.

**Диагностика простых (функциональных) кист яичника** обычно не представляет трудностей – достаточно бимануального исследования и сонографии. Определяется эластичной консистенции, округлое образование с четкими контурами. В случае их роста или появления симптоматики можно применить ЗГТ, которая приостановит образование новых функциональных кист и овуляцию. При неэффективности консервативного лечения необходима лапаротомия (лапароскопия). Объем операции зависит от возраста больной и интраоперационной интерпретации диагноза (визуальный осмотр, морфологическое исследование).

Установить диагноз **фибромиома матки**, обычно не составляет трудностей (бимануальное исследование, УЗИ). При фибромиомах больших размеров, малоподвижных, занимающих малый таз и брюшную полость диагноз можно поставить лишь при лапаротомии. До лапаротомии необходимо провести Rg желудка, кишечника, Са 125, зондирование полости матки. Однако под «маской» фибромиомы матки может скрываться злокачественное образование – саркома (смотри саркома). Быстрый рост матки должен настораживать всегда в плане саркомы. Предположить наличие саркомы матки можно с помощью УЗИ. Кюретаж эндометрия не всегда может быть информативным (смотри саркома матки). Нередко фибромиому матки трудно дифференцировать с опухолью яичника. Особенно сложной бывает дифференциальная диагностика при интралигаментарном расположении опухоли яичника, которая представляется с маткой как единое целое. В таких случаях опухоль яичника принимают за субсерозный фиброматозный узел. Поэтому в сложных для диагностики случаях нужно направлять женщину на дообследование (вплоть до диагностического чревосечения).

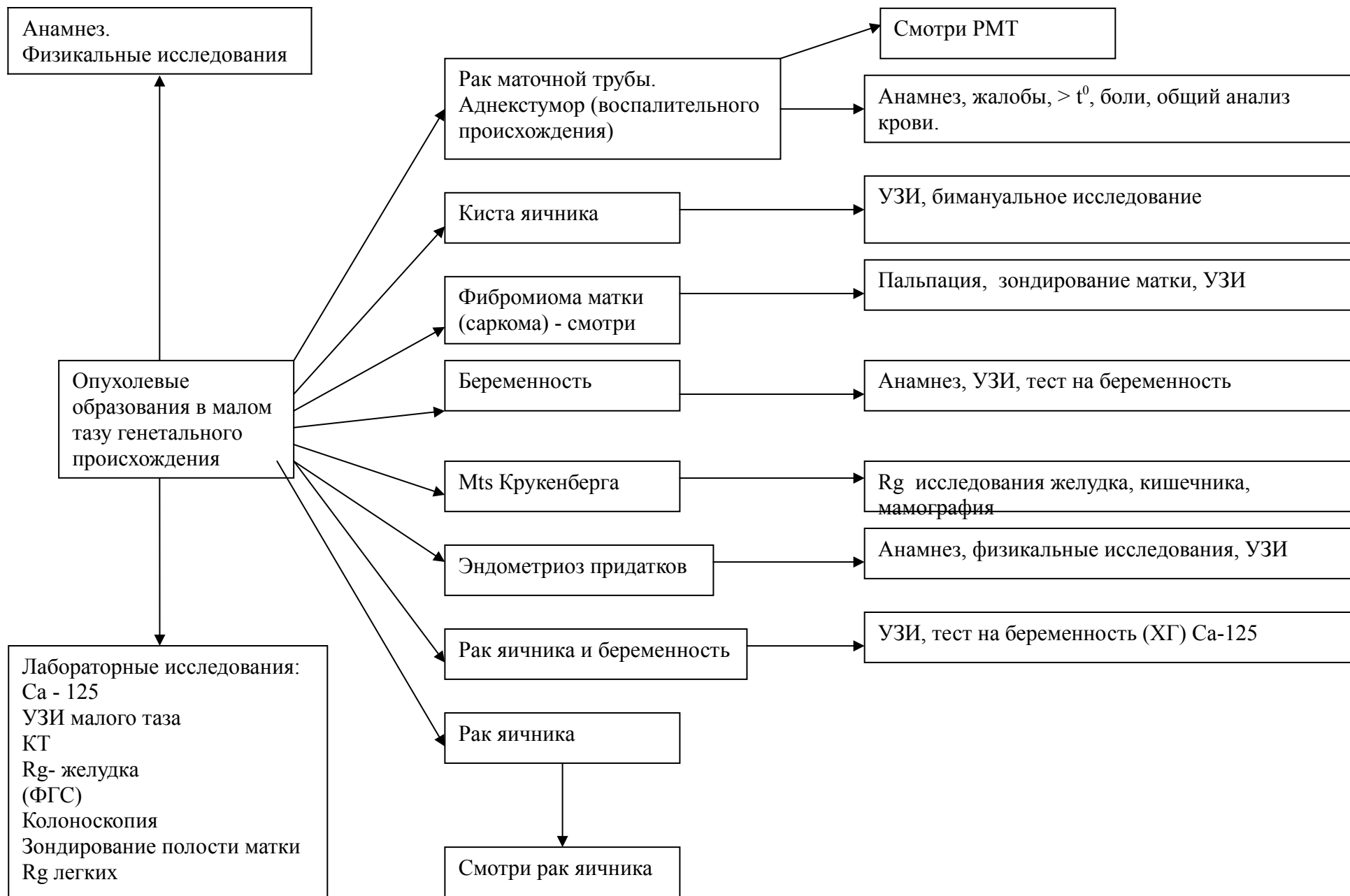
При наличии опухоли в малом тазу у **женщин фертильного возраста** необходимо выяснить менструальную функцию, провести УЗИ, тест на беременность.

Для исключения **метастатических опухолей яичника** (метастаз Крукенберга, метастаз из молочной железы). Необходимо тщательное исследование желудочно-кишечного тракта, маммография. Метастатические опухоли яичника обычно двухсторонние, расположены выше дна матки («они как бы тянутся к источнику»).

Опухолевое образование у пациенток с дисменореей, альгодисменореей указывают на **эндометриоз придатков**. Терапия с помощью аналогов гонадотропных - релизинг гормонов может привести к регрессии «шоколадных» кист, но чаще всего применяется аднексэктомия.

В случае, если опухоль в малом тазу **сочетается с беременностью**, и есть подозрение на малигнизацию, пробную лапаратомию необходимо произвести до 16-20 недель беременности, когда риск анестезии или замершей беременности минимален.

Опухоль придатков, состоящая из кистозного и солидного компонентов, у **женщин старше 40 лет** должна настораживать в отношении малигнизации и требует углубленной диагностики. Пробная лапаратомия, по возможности удаление опухоли, перитонеальная цитология, оментэктомия, биопсия парааортальных лимфоузлов – необходима для морфологической диагностики и стадирования рака яичника.



## **Рак яичника.**

Опухоли яичников (ОЯ) встречаются в любом возрасте, но преимущественно после 40 лет. Превалируют доброкачественные формы (75-80%). Злокачественные опухоли встречаются в 20-25% случаев. В климактерическом периоде эти цифры возрастают до 50%.

### **Эпидемиология.**

Из всего многообразия ОЯ как наиболее часто встречающихся у взрослых женщин особое клиническое значение имеют эпителиальные новообразования и среди них рак яичников (РЯ). Частота его на 100 000 женского населения значительно варьирует. В Европе и Северной Америке стандартизованные показатели заболеваемости этой опухолью являются самыми высокими (10 и более случаев на 100 000 женщин). В Центральной и Южной Америке, Африке и Азии эти показатели ниже (7 и менее на 100 000). Отмечено повышение заболеваемости РЯ в Индии и Сингапуре. В России ежегодно рак указанной локализации составляет 10,17 случая на 100 000 женского населения, в Украине – 14,8, занимая седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости и второе - среди гинекологических опухолей после РТМ. В большинстве индустриальных стран мира РЯ также имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой. Летальность больных на первом году после установления диагноза составляет 35%.

### **Этиология.**

Основной принцип формирования общей группы риска - выявление ряда факторов риска у женщин старше 40 лет, имеющих сочетание признаков гиперэстрогении с нарушениями жирового, липидного и углеводного обмена, трубное бесплодие, генетическое предрасположение.

В **клинической картине** злокачественных и доброкачественных ОЯ отсутствуют патогномичные признаки. Для РЯ характерно бессимптомное течение. Диагностируется РЯ в 80% случаев в III-IV стадиях. Ранняя диагностика – это чаще всего «находка» при обследовании с помощью УЗИ. Чаще всего РЯ встречается в климактерическом возрасте, занимает второе место после рака эндометрия. На ранних этапах заболевания проявления их скудны, жалобы не специфичны. Вначале процесс протекает без каких-либо нарушений общего состояния здоровья или функций половых органов. По мере его развития больные отмечают быструю утомляемость, слабость, потливость, ухудшение общего состояния, периодически возникающие или постоянные тупые ноющие боли внизу живота, иногда чувство распирания живота и увеличение его размеров. Затрудняется дыхание за счет появления выпота в брюшной плевральной полости. Нарушается менструальный цикл по типу дисфункциональных маточных кровотечений. Уменьшается количество выделяемой мочи. Возникают запоры.

В ряде случаев одним из признаков заболевания является увеличение живота. К сожалению, этот признак не всегда оценивается правильно.

### **Диагностика.**

По данным пальпации, консистенция злокачественных ОЯ неоднородная, кистозная с участками солидизации, поверхность бугристая. При попытке сместить опухоль ощущается болезненность. Подвижность опухолей часто ограничена из-за спаянности их со смежными органами. В поздних стадиях заболевания пальпируется увеличенный в размере и инфильтрированный большой сальник, обнаруживаются метастазы в пупок, надключичную область, (метастаз Вирхова) по брюшине заднего маточно-прямокишечного углубления.

**Скрининг** – Ca-125, вагинальное УЗИ – способствует раннему выявлению РЯ. Однако вопросы скрининга РЯ находятся в фазе начального изучения.

В США для оценки скрининга в целях раннего выявления РЯ Национальный раковый институт начал перспективное рандомизированное исследование, в котором планируется сопоставить результаты стандартного обследования женщин с ежегодным обследованием другой группы женского населения, включающим определение СА-125 и трансвагинальное УЗИ. Исследование запланировано на 10 лет. Должно быть обследовано 76 000 женщин в возрасте от 60 до 74 лет (Kramer, Gohagan, Prorok, Smart, 1993). В свою очередь Европейское международное сообщество с координационным центром в Лондоне запланировало рандомизированное исследование, в котором будут сравниваться результаты скрининга, включающего трансвагинальное УЗИ с последующей доплерометрией и определением СА-125, со стандартным клиническим обследованием. В исследуемую группу войдут 120 000 женщин постменопаузального возраста. Исследование дорогостоящее и у нас в стране на данном этапе неосуществимо.

Необходимость рентгеноскопии и рентгенографии органов желудочно-кишечного тракта при подозрении на ОЯ диктуется тем, что в ряде случаев за ОЯ принимается новообразование, исходящее из кишки, или же опухолевое изменение в яичнике является метастатическим. По отношению к другим злокачественным опухолям метастатические ОЯ составляют в среднем 20%. Они возникают в результате метастазирования злокачественных новообразований различной локализации лимфогенным, гематогенным или имплантационным путем. Наиболее часто встречается новообразование типа опухоли Крукенберга (метастазы опухолей желудочно-кишечного тракта – желудка, кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы). Сравнительно часты метастазы в яичниках и при раке молочной железы. Нередко ОЯ вовлекают в процесс толстую кишку.

Решить вопрос о злокачественном характере ОЯ помогают рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, с помощью которых можно обнаружить в ней метастазы, а в плевральной полости - выпотную жидкость.

Определенное значение в выявлении ОЯ имеет лапароскопия. Этот вид эндоскопического исследования по праву стал одним из ведущих методов в диагностике ОЯ. Он позволяет определить первичную локализацию некоторых опухолей придатков и матки; осуществить дифференциальную

диагностику патологических процессов в трубах, яичниках, матке и смежных органах; уточнить локализацию, размеры, анатомическую форму опухоли и взять биопсию для оценки ее гистологического строения.

Диагностическая лапаротомия показана как завершающий этап обследования, когда все другие менее травматичные методы не позволяют ни подтвердить, ни отвергнуть диагноз злокачественного новообразования яичника. Важным в этой процедуре является то, что в ряде случаев она не только способствует установлению правильного диагноза, но и дает возможность определить место опухолевого поражения и его характер, а также произвести радикальную операцию у подавляющего числа больных.

Согласно **Международной гистологической классификации**, разработанной экспертами ВОЗ, ОЯ подразделяют на следующие группы:

- эпителиальные;
- опухоли стромы полового тяжа;
- герминоклеточные опухоли;
- гонадобластома;
- опухоли мягких тканей, не специфичных для яичников;
- неклассифицированные опухоли;
- вторичные (метастатические) опухоли;
- опухолевидные процессы.

**Классификация** (FIGO и TNM, 2002 г.)

T - первичная опухоль

TNM категории	FIGO	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
T0		Первичная опухоль не определяется.
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
T1	I	Опухоль ограничена яичниками.
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшной полости.
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшной полости.
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается каким-либо из следующих факторов: разрывы капсулы, наличие опухолевых разрастаний на поверхности яичников, наличие злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах с брюшной полости.
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе трубы, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве с брюшной полости.
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве с брюшной полости.
T2c	IIC	Распространение в границах таза с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве с брюшной полости.
T3	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за границами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах.
и/или N1		
T3a	IIIA	Микроскопически подтверждены внутрибрюшинные метастазы за границами таза.
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за границами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении.
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за границами таза больше 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах.
и/или N1		
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы).

Примечание. Метастазы в капсуле печени классифицируются, как стадия III, метастазы в паренхиме печени классифицируются как M1/стадия IV. При выявлении в плевральной жидкости раковых клеток процесс классифицируется как M1/стадия IV.

N - регионарные лимфатические узлы

NX - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 - есть поражение регионарных лимфатических узлов.

M - отдаленные метастазы

MX - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 - нет признаков отдаленных метастазов.

M1 - есть отдаленные метастазы.

pTNM патогистологическая классификация

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

pN0 - гистологическое исследование тазовых лимфатических узлов обычно включает 10 и более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, но число лимфатических узлов меньше, чем нужно, следует классифицировать как pN0.

G - гистологическая дифференцировка

GX - степень дифференцирования не может быть установлена.

GB – приграничные опухоли.

G1 - высокая степень дифференцирования.

G2 - средняя степень дифференцирования.

G3 - низкая степень дифференцирования.

G4 - недифференцированная опухоль.

Группировка по стадиям

Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IC	T1c	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия IIC	T2c	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	t3b	N0	M0
Стадия IIIC	T3c	N0	M0
	T1a-T3c	N1	
Стадия IV	T1a-T3c	N0, N1	M1

Регионарными лимфатическими узлами для рака яичников являются: гипогастральные (обтураторные, внутренние подвздошные), общие подвздошные, наружные подвздошные, латеральные сакральные, парааортальные, паховые.

#### **Хирургическое лечение.**

При злокачественных ОЯ операциями выбора считаются экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. В последние два десятилетия объем оперативного вмешательства несколько расширился и некоторые исследователи призывают дополнительно проводить забрюшинную лимфаденэктомию. Роль последней сводится к уточнению распространенности опухолевого процесса у больных с клинически диагностированными I-II стадиями, поскольку, по данным, Joungh Decker et al. (1983), Berek, Nachez (1985), у 28% из них с предполагаемой I стадией и у 34% с предполагаемой II стадией заболевания диагностируются более распространенные формы опухолевого процесса.

При злокачественных эпителиальных (высокодифференцированных) ОЯ IA стадии, когда процесс локализован в одной гонаде, нет асцита, капсула опухоли интактна и цитологически в мазках из тазовой брюшины отсутствуют опухолевые клетки, возможна односторонняя аднексэктомия либо оофорэктомия с резекцией второго яичника и оментэктомией.

У больных с запущенными формами РЯ типичной операцией должна быть экстирпация матки с ОЯ и большим сальником. Из-за распространенности процесса операция может быть ограничена удалением только опухолево-измененных яичников или только большого сальника, инфильтрированной опухолью.

Адекватно выполненной операцией считается та, при которой максимальные размеры оставшихся не удаленными (по техническим причинам) метастазы не превышают 2 см.

Резекция сальника, в котором почти постоянно локализуются метастазы, является необходимой частью операции по поводу злокачественной эпителиальной ОЯ. Эта операция способствует уменьшению накопления асцитической жидкости.

Вопрос об удалении или оставлении шейки матки при злокачественных ОЯ следует решать индивидуально.

При полной неоперабельности больной целесообразно провести эвакуацию асцитической жидкости с помощью электроотсоса, осуществить биопсию ОЯ или сальника и при отсутствии лейкоцитоза или анемии перед зашиванием раны ввести в брюшную полость химиопрепарат через дренажную трубку.

Окончательно установить степень распространения процесса можно после лапаротомии, а морфологическую структуру и степень дифференцировки после ПГИ удаленного препарата.

#### **Химиотерапия.**

Подавляющее большинство цитостатиков применяют внутрь, внутривенно, внутримышечно и только некоторые вводят в серозные полости (брюшную, плевральную). Общие лекарственные воздействия с помощью цитостатических средств, направленные на подавление роста новообразований, относят к системной химиотерапии, все остальные, осуществляемые из расчета влияния повышенных концентраций препаратов на опухолевый очаг, - к регионарной и локальной.

Стандартными схемами полихимиотерапии (М.Б. Стенина, 2000) при РЯ являются:

- цисплатин + циклофосфан - 75/750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- карбоплатин + циклофосфан (AUC-5) 750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- цисплатин + доксорубин + циклофосфан 50/50/500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- цисплатин + паклитаксел – 75/175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели.

Считается, что объем терапевтических воздействий, достаточных для разрушения чувствительного опухолевого клона, составляет 6 курсов однако в этом вопросе пока единого мнения нет. Как правило, уже к 4-му курсу химиотерапии удается достичь максимального противоопухолевого эффекта, после чего проводят еще 2 консолидирующих цикла (С. А. Тюляндин, 1996, 1999; Levin, Hryniuk, 1993).

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при РЯ III-IV стадий, исследователи пришли к выводу, что использование варианта "операция + химиотерапия" значительно улучшает выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе было проведено лекарственное лечение (К. И. Жордания, 2000). Целесообразность такого варианта лечения обосновывается следующим:

- эффективность применения фармакологических препаратов повышается при удалении основной массы опухоли с ее слабым кровотоком;
- результативность химиопрепаратов коррелирует с высокой митотической активностью самих опухолей;
- наименьшие остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии, в то время как при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм;
- удаление основных опухолевых масс приводит к относительной нормализации иммунной системы.

В каждом случае требуется индивидуальный подход. Так, если лечебный эффект от курса к курсу не нарастает, полная регрессия опухоли не наступает, нормализации маркера СА-125 к 6-му циклу не происходит, то продолжительность лечения должна быть увеличена до 8 и даже 10 курсов при условии приемлемой токсичности. Напротив, если лечебный эффект оценивается как стабилизация, то после 6 курсов химиотерапии лечение следует прекратить и перейти ко второй линии химиотерапии.

Оценка эффективности химиотерапии РЯ основывается на данных, полученных при определении уровня опухолевого маркера СА-125, рентгено- или флюорографического исследования грудной клетки, УЗИ, КТ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства. Отсутствие признаков болезни свидетельствует о полной регрессии опухоли и необходимости дальнейшего динамического наблюдения за больной. В случае обнаружения повышенного уровня опухолевых маркеров либо выявления нерезервированных метастатических очагов показана химиотерапия второй линии.

В комплексе лечебных мероприятий, осуществляемых у больных злокачественными ОЯ, **лучевое лечение** проводится строго по показаниям. Как самостоятельный вид лечения оно не используется.

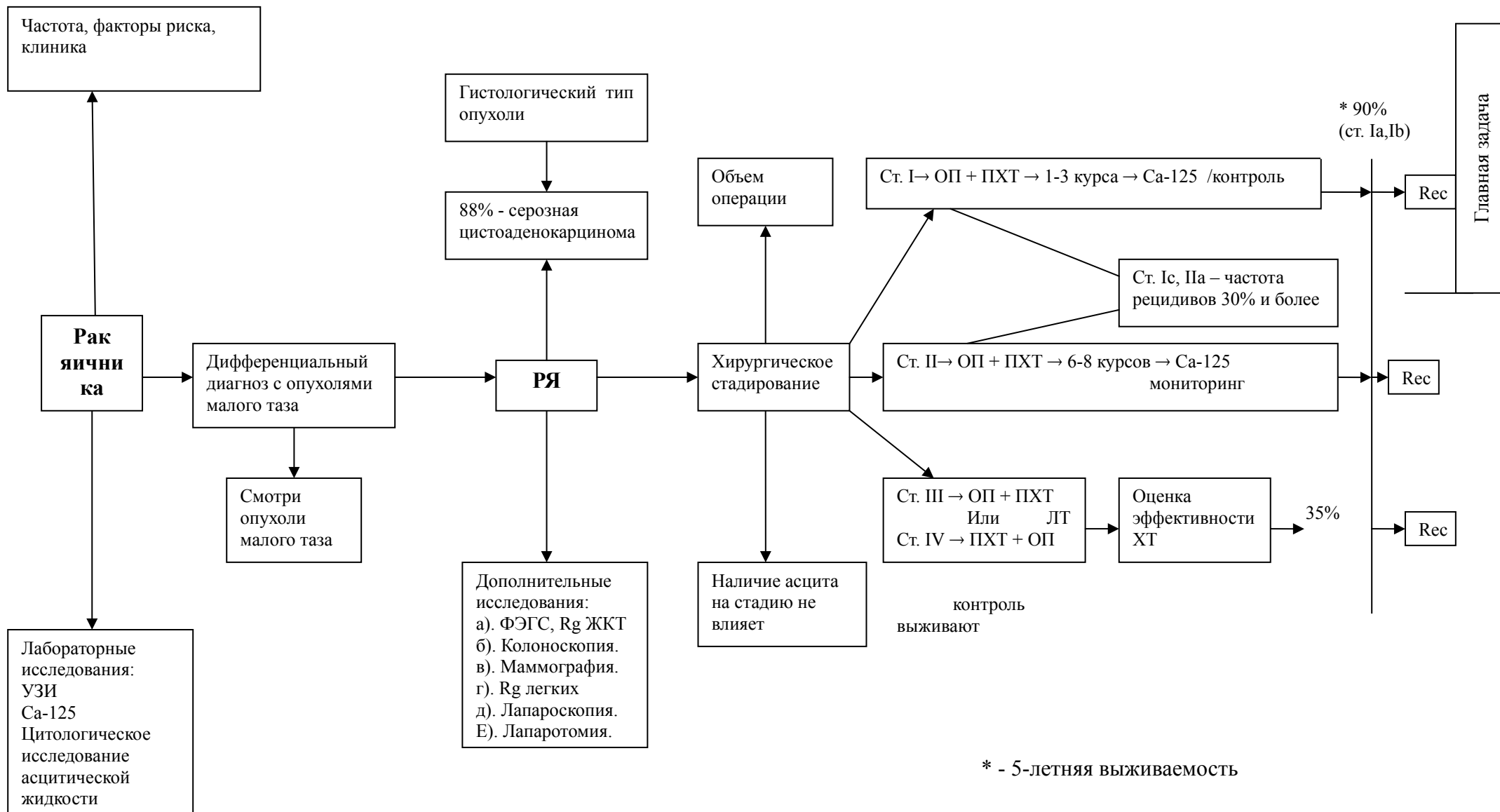
#### **Рецидив РЯ:**

1. Хирургическое лечение: возможно проведение вторичной циторедуктивной операции. Этот вид оперативного лечения может быть стандартным в случае:
  - локального рецидива, который появился спустя 12 месяцев или более после завершения химиотерапии;
  - удовлетворительного состояния пациентки (высокий индекс Карновского);
  - возможности полной резекции рецидива.
2. Системная химиотерапия:
  - в случае позднего рецидива опухоли (более 12 месяцев после первичного лечения) возможно повторение схемы, аналогичной той, которая проводилась в адьювантом режиме (СР или САР, или препараты платины с паклитакселом);
  - при раннем рецидиве (менее чем 8-12 месяцев после первичного лечения) рекомендуются препараты второй линии, такие как топотекан или эпозид.

**Ранняя диагностика** РЯ остается главной задачей в онкогинекологии, и усилия ученых всего мира в течение ряда десятилетий направлены на ее решение. Однако, несмотря на это, выживаемость больных с данной патологией остается на низком уровне. Основные причины недостаточной эффективности лечения больных злокачественными ОЯ кроются в запущенности опухолевого процесса к началу лечения в связи с бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях и отсутствии полноценных диагностических методик распознавания РЯ на начальных этапах его возникновения.

В ведущих клиниках мира, специализирующихся на лечении рака яичников, удается выполнить циторедуктивную операцию в оптимальном объеме у 75% и более больных. Показано, что наименьшая частота оптимальной циторедукции наблюдаются в гинекологических стационарах общего профиля. Поэтому жизненно важно, чтобы все больных с подозрением на рак яичников оперировались в специализированных стационарах у опытных онкологов-гинекологов.

**Прогноз.** Пятилетняя выживаемость при Ia,б стадиях составит 90%, при Ic, III стадии частота рецидивов через 12-24 месяца в 30% случаев. В целом пятилетняя выживаемость составляет 30%.





## **Рак маточной трубы.**

### **Эпидемиология.**

Злокачественные опухоли маточных труб (РМТ) наиболее редки среди других злокачественных опухолей женских половых органов, частота их колеблется между 0,13% и 1,8% и относятся к числу недостаточно изученных и трудно диагностируемых новообразований. Распознается РМТ до операции лишь в 2-10% случаев, и как правило, в поздних стадиях.

В США описано 3,6 случая данной патологии на 1 млн. женщин.

### **Этиология.**

Ряд авторов пытаются объяснить редкость возникновения РМТ низкой митотической активностью нормального эндосальпинкса. По другим данным причиной того, что тело матки и шейка матки чаще поражаются опухолью, чем маточные трубы, хотя они имеют одно эмбриональное происхождение (развиваются с мюллеровских ходов), является влияние экзогенных канцерогенов. Маточная труба больше защищена от влияния канцерогенов, потому что истмичный сфинктер препятствует проникновению жидкости из полости матки. С возрастом мышечная активность сфинктера снижается, как и перистальтика стенки трубы. При облитерации ампулярного конца трубы хронический застой секрета может рассматриваться и как фактор, препятствующий возникновению рака и как способствующий, ведущий к возникновению гиперпластических процессов эпителия.

В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова за 30 летний период лечилось 57 больных РМТ. Примерно у 1/3 больных в анамнезе имелись воспалительные заболевания маточных труб, а почти у каждой четвертой больной — первичное бесплодие.

Что касается **патогенеза** РМТ, то, учитывая гормонозависимость органа, допустимо предположить, что развитие опухолей происходит в условиях дисгормональных нарушений в системе «гипофиз — яичник», как и при возникновении опухолей яичника. Возрастные показатели больных РМТ также подчеркивают существующую зависимость между возрастным повышением уровня гонадотропинов в крови и увеличением частоты опухолей труб. Средний возраст равен 55,7 года, т.е. наибольшая частота РМТ приходится на возрастную категорию, что и рак эндометрия.

Раковая опухоль трубы чаще всего **локализуется** в средней и ампулярной третях трубы, которая пальпаторно определяется в виде ретортообразного тела, обычно кистозной консистенции, что объясняется растяжением трубы жидкостью, скапливающейся в ее полости. В начале развития опухоли поверхность образования обычно гладкая, по мере роста — бугристая.

Нередко возникающие надрывы стенок трубы, особенно при быстром росте опухоли, способствуют образованию плотных спаек с окружающими структурами.

**Гистологическая классификация** опухолей труб представлена следующими вариантами:

- сосочковая аденокарцинома,
- аденокарцинома,
- эндометриоидная аденокарцинома,
- железисто-солидный рак,
- низкодифференцированный рак.

**Клиническая картина** не характерна, из-за чего до операции правильный диагноз устанавливается редко. Однако изучение симптоматики показывает, что в 71,9% наблюдений одной из первых жалоб больных являются различного характера и интенсивности выделения из половых путей — кровянистые, сукровичные, гнойно-кровянистые, обильные водянистые, появляющиеся преимущественно в постменопаузе. Подобные выделения почти всегда заставляют женщину обратиться к врачу, и более чем в половине этих случаев производится диагностическое выскабливание из матки, в ряде случаев — повторное. Правда, далеко не всегда, даже в повторно произведенных соскобах, обнаруживается опухолевая ткань, и это обстоятельство служит причиной того, что женщину отпускают без дальнейших попыток уточнить причину выделений. Отсутствие онкологической настороженности продолжает, по-видимому, играть свою отрицательную роль.

Наряду с выделениями, у некоторых больных имеются боли в низу живота, носящие иногда схваткообразный характер. В отдельных случаях заболевание начинается остро с повышением температуры до высоких цифр.

В основном РМТ проявляется классической триадой симптомов: боль, лейкорей, метроррагия. Однако, сочетание этих признаков у одной больной наблюдается не чаще чем в 10-15% случаях. Это связано с тем, что превалирование того или иного симптома зависит от стадии развития опухоли.

### **Диагностика.**

При пальпации обнаруживается опухоль в малом тазу, в области придатков, обычно ограниченно смещаемая, удлинённой формы.

Важно учитывать преимущественно пожилой возраст больных и наличие выделений, производить тщательное ректовагинальное исследование. В качестве дополнительных методов исследования рекомендуется взятие аспирата из полости матки или получение соскоба для последующего морфологического исследования. При этом важно повторять исследования (взятие аспирата и/или соскоба), если при первом были получены отрицательные результаты. Японскими учеными установлено, что серологический тест на опухолевый маркер Са-125 достоверно увеличивается в зависимости от стадии заболевания. При I ст. он повышен в 20% случаев, во II — в 75%, в III — 89%, в IV — у 100% больных. Выполнение УЗИ, КТ также весьма желательно, так как результаты последних нередко помогают уточнить диагноз. Необходимо отметить, что ввиду редкости данной

патологии мы не встретили в литературе описание ультразвуковой картины, данных КТ, МРТ и других лучевых методов исследования.

Правильный диагноз при РМТ до операции, ставится крайне редко. По данным различных клиник – от 1 до 13%.

**Метастазирование** при РМТ такое же, как при раке яичников: распространяется путем прорастания или метастазирования опухоли в пределах таза (яичники, тело матки, париетальная и висцеральная брюшина таза, сальник). Поражаются различные группы лимфатических узлов: тазовые, поясничные, околоматочные. Метастазы в отдельные лимфоузлы (средостения, надключичные) и органы (печень, легкие) обнаруживаются, как правило, при генерализации опухолевого процесса. Диссеминация сопровождается асцитом.

#### **Клиническая классификация:**

I ст АВ – опухоль не прорастает серозу, нет асцита

IC – прорастание серозы, в асцитической жидкости наличие злокачественных клеток.

IIА – распространение опухоли на шейку, яичники.

IIВ – опухоль распространяется на органы малого таза.

IIС – распределение опухоли на таз + злокачественные клетки в асцитической жидкости.

IIIА – микрометастазы вне малого таза.

IIIВ – макрометастазы вне малого таза (2 см или <).

IIIC – макрометастазы > 2 см, поражение регионарных л/узлов

IV – отдаленные метастазы.

**Лечение** больных РМТ, судя по данным литературы и собственным наблюдениям, практически всегда комбинированное, состоящее или из двух компонентов, например по варианту «операция + облучение» или «операция + химиотерапия», или из трех, когда сочетаются все 3 лечебных воздействия у одной и той же больной. Следует, однако, подчеркнуть, что оптимального варианта лечения пока не предложено. Существенных отличий в планировании лечения больных РМТ и РЯ нет. Все же при раке маточных труб желательнее, при технической возможности, применять экстирпацию матки с придатками, а не надвлагалищную ампутацию. Удаление большого сальника обязательно. Если опухоль ограничена областью таза - послеоперационное равномерное облучение в дозе 46-48 Гр. Схемы полихимиотерапии такие же, как при раке яичников:

- цисплатин + циклофосфан - 75/750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- карбоплатин + циклофосфан (AUC-5) 750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- цисплатин + доксорубин + циклофосфан 50/50/500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели;
- цисплатин + паклитаксел – 75/175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели.

Возможно применение гормонотерапии (прогестагены + тамоксифен), доза подбирается индивидуально.

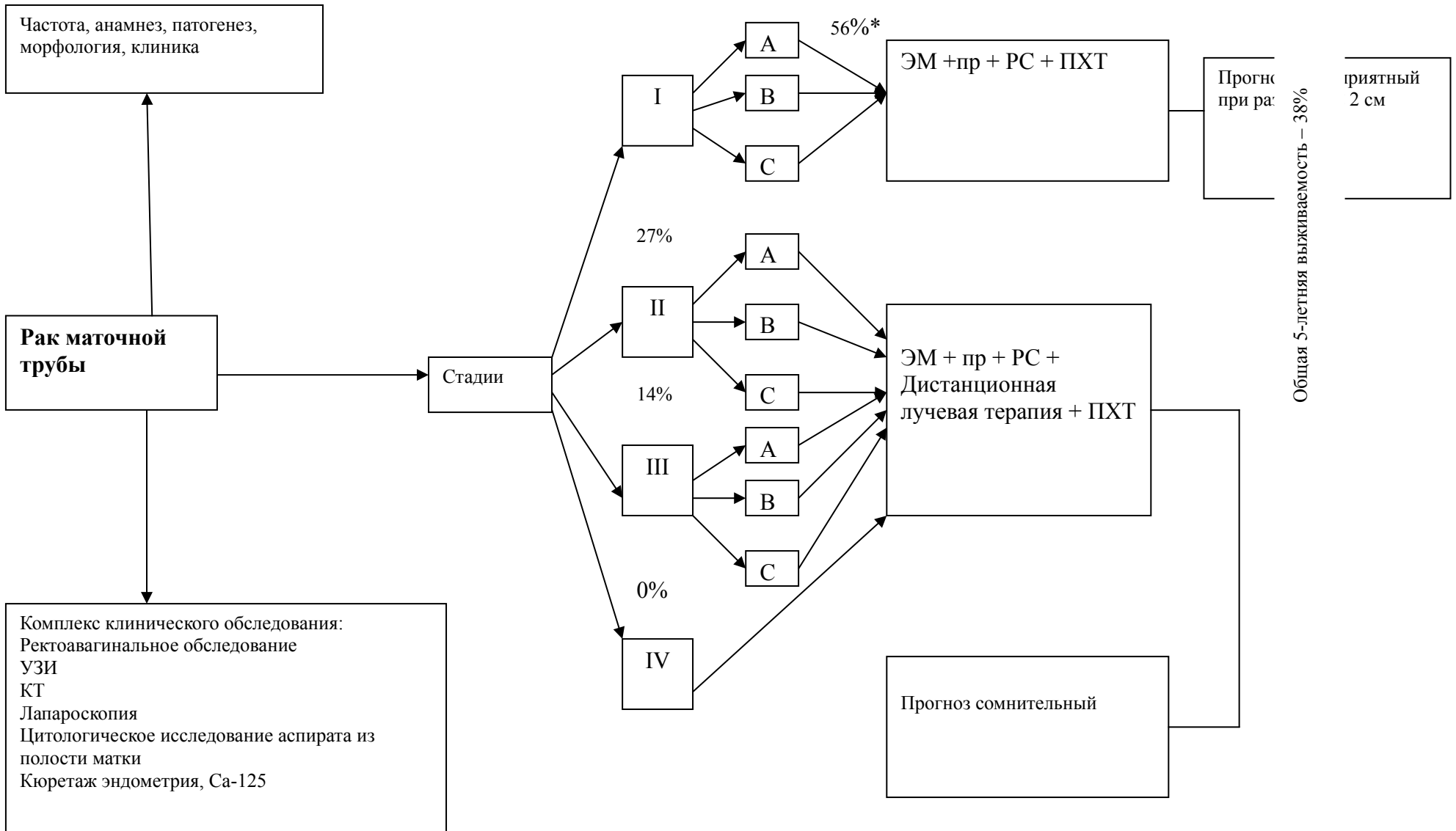
#### **Прогноз.**

5-летняя выживаемость колеблется от 10 до 44%.

Есть все основания считать, что при условии своевременной диагностики и использования оптимального варианта первичного лечения, которое должно состоять из операции радикального объема с последующей химиолучевой терапией, отдаленные результаты лечения могут быть улучшены. Вопрос о роли профилактической химиотерапии при лечении больных, находящихся в состоянии ремиссии после первичного лечения, должен быть изучен с помощью специального кооперированного рандомизированного исследования.

#### **Прогностические факторы.**

Изучение прогностических факторов РМТ всегда было трудным вопросом для клиницистов. До настоящего времени нет публикаций, освещающих многофакторный анализ данной проблемы. Основным прогностическим критерием являются стадия заболевания, степень дифференцировки, объем остаточной опухоли и лимфоцитарная инфильтрация. РМТ встречается настолько редко, что по единичным сообщениям определить значимые прогностические факторы не представляется возможным.



\* - 5-летняя выживаемость

## **Трофобластическая болезнь.**

Современная концепция трофобластической болезни (ТБ) позволяет рассматривать простой, пролиферирующий, инвазивный пузырный занос (ПЗ) и хориокарциному (ХК) как последовательную цепь биологически взаимосвязанных заболеваний.

**Трофобластическая болезнь** — сравнительно редкое заболевание. Судить об ее истинной частоте трудно главным образом потому, что в многочисленных сообщениях приводятся преимущественно госпитальные данные о числе зарегистрированных трофобластических опухолей по отношению к числу беременностей или родов или даже по отношению ко всем больным со злокачественными опухолями женских половых органов.

Наиболее полно отражен вопрос о заболеваемости ТБ в докладе экспертов ВОЗ. Составители доклада полагают, если на 1000 родов приходится один ПЗ, то во всем мире, при ежегодном рождении 126 млн. детей, можно ожидать 126000 случаев пузырного заноса, хотя на практике это число значительно выше. Приблизительно у двух из 100000 женщин вслед за родами и в той же пропорции после, абортов возникает хориокарцинома. В целом определено, что ежегодно по поводу инвазивного ПЗ и/или ХК требуется применение химиотерапии примерно у 40 000 больных. Однако в приведенном сообщении не рассматриваются еще 2 возможных исхода беременности, предшествующих ХК: произвольный выкидыш и эктопическая беременность. С учетом изложенного, общая заболеваемость ТБ в мире, вероятно, может достигать 150000 наблюдений в год.

Возраст больных ТБ преимущественно молодой, иногда даже не достигающий 20 лет, но заболевают и женщины 40 лет и старше. Известны отдельные наблюдения о развитии ХК в постменопаузальном периоде [Нечаева И. Д., Дильман В. М., 1976].

Следует отметить разноречивость данных литературы о возрасте больных с различными формами опухолей трофобласта. Существуют разногласия в отношении того, в каком возрасте риск развития хориокарциномы после предшествующего ПЗ выше. Одни указывают на повышение риска у женщин старше 40 лет, другие — у женщин моложе 30 лет.

Учитывая большую практическую и теоретическую важность определения терминов с целью стандартизации гистологической классификации и достижения взаимопонимания между специалистами, публикуя свои собственные материалы, приводим **рекомендации ВОЗ, касающиеся терминологии ТБ.**

Научная группа ВОЗ рекомендует использовать следующие гистопатологические определения.

**Пузырный занос (ПЗ).** Этот термин общий, включающий 2 разновидности, а именно — полный и частичный пузырный занос; общими морфологическими признаками для обеих форм являются отек отдельных или всех ворсин и гиперплазия трофобласта.

**Полный ПЗ.** Характеризуется отсутствием плода, выраженным отеком и увеличением плацентарных ворсин с отчетливой гиперплазией обоих слоев трофобласта. Отечные ворсины приводят к формированию центральной цистерны с одновременным сдавлением материнской соединительной ткани, которая из-за этого утрачивает васкуляризацию.

**Частичный ПЗ.** Отличается наличием плода, который, однако, имеет тенденцию к ранней гибели. Ворсины плаценты частично отекают, что ведет к образованию цистерны и частичной гиперплазии трофобласта, вовлекающей обычно только синцитиотрофобласт. Неповрежденные ворсины выглядят нормально, а васкуляризация ворсин исчезает вслед за гибелью плода.

**Инвазивный ПЗ** — опухоль или опухолевидный процесс с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта и сохранением плацентарной структуры ворсин. Возникает обычно в результате полного ПЗ, но бывает и на фоне неполного ПЗ. В хориокарциному (ХК) прогрессирует не часто; может метастазировать, но не проявляет прогрессии истинного рака, может даже спонтанно регрессировать.

**Хориокарцинома, связанная с беременностью (ХК).** Это карцинома, возникающая из обоих слоев трофобласта, т. е. из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Плод может родиться живым или мертвым, возможно, будет произведен аборт на разных сроках, или беременность будет эктопической, или предшественником ХК явится пузырный занос.

**Трофобластическая опухоль плацентарного места.** Опухоль возникает из трофобласта плацентарного ложа и состоит преимущественно из клеток цитотрофобласта. Она бывает низкой и высокой степени злокачественности.

**Реакция плацентарного места.** Термин относится к физиологическим находкам трофобластических и воспалительных клеток в области ложа плаценты.

**Гидропическая дегенерация.** Это состояние, при котором плацентарные ворсины расширяются, содержание жидкости в них и в строме увеличивается, но гиперплазии трофобласта не наблюдается. Указанное состояние следует отличать от ПЗ, и оно не связано с увеличением риска ХК.

### **Этиология.**

Понятие **факторов риска** применительно к проблеме ТБ неоднозначно. В проблеме трофобластической болезни рассматривается несколько категорий риска. Например, упоминают о риске возникновения ХК на фоне различных исходов предшествующих беременностей. Риск развития ХК, согласно данным группы экспертов ВОЗ, примерно в тысячу раз выше после пузырного заноса, чем после нормальной беременности. Риск развития инвазивного ПЗ неопределенный, но весьма вероятно, что после частичного ПЗ он значительно ниже, чем после полного ПЗ.

Возраст наступления беременности может определять риск развития ПЗ. Наиболее низок риск ПЗ при беременности в возрастной группе 20—25 лет, несколько выше риск в группе 15—20 лет и прогрессивно увеличивается после 40 лет, а ПЗ малигнизируется в 3-5% случаев.

#### **Клиническая картина.**

Отсутствие четкого статистически достоверного различия в длительности клинического периода заболевания среди групп умерших и излеченных больных может быть объяснено тем обстоятельством, что характерной особенностью ХК является стремительность развития. Поэтому даже небольшое промедление с началом лечения способствует метастазированию. Тем самым «ключ» к успешному разрешению проблемы трофобластической болезни «спрятан» в факторе времени.

Можно заключить, что если нельзя изменить длительность латентного периода, т. е. скрытого течения заболевания, то уменьшение срока его клинического проявления вполне может быть контролируемо. Необходимо только при кровянистых выделениях у женщин, имевших в недавнем прошлом беременность, независимо от ее исхода, производить диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки с обязательным последующим гистологическим исследованием соскоба, а также определять уровень ХГ в моче.

Дальнейшее углубленное изучение факторов риска в сопоставлении с видами предшествующей беременности позволило обосновать концепцию патогенетической неоднородности хориокарциномы.

#### **Диагностические и лечебные мероприятия:**

1. С лечебной и диагностической целью (а,б,в) показано выскабливание стенок полости матки. (ДВ) – (кроме а) - эктопической беременности).
2. При обнаружении простого ПЗ достаточно полностью эвакуировать занос из полости матки с последующим диспансерным наблюдением с помощью УЗИ, титра ХГ, Rg-легких. Малигнизируется ПЗ в 3-5% случаях.

#### **Химиотерапия.**

Основные показания к химиотерапии – высокий уровень ХГ по истечении 6-8 недель после удаления ПЗ. Больным повышенного риска (возраст старше 40 лет, большой срок беременности, предшествовавшее использование гестагенов) показана химиотерапия метотрексатом, дактиномицином или рубомицином.

- метотрексат – 0,4 мг/кг внутривенно или внутримышечно с 1-го по 5-й день.

Интервал между курсами – 2 недели;

- дактиномицин – 300 мкг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1-го по 5-й день.

Интервал между курсами – 2 недели;

- рубомицин – 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1-го по 5-й день.

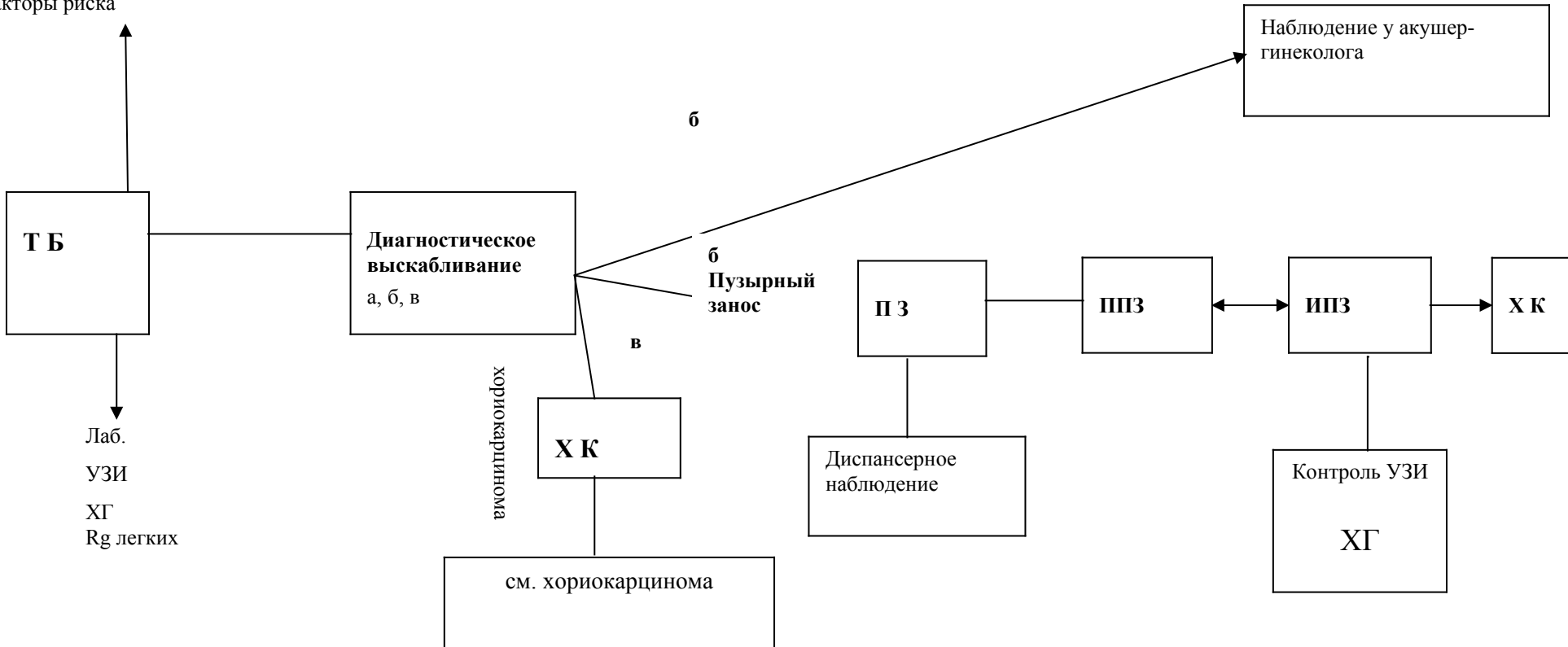
Интервал между курсами – 2-3 недели (Н.И. Переводчикова, 2001).

При пролиферативном (ППЗ) и инвазивном ПЗ (ИПЗ) – возможно метастазирование (в легкое, влагалище, головной мозг) – предполагается проведение курсов ХТ под контролем (УЗИ, титра ХГ), возможно прогрессирование в хориокарциному (в 38,5% случаях).

**Реабилитация** больных и возможность сохранения репродуктивной функции достигаются консервативным лечением ПЗ. После химиотерапии зачатие рекомендуется не ранее через 6 месяцев, когда полностью восстановится функция яичников от действия антибластомных средств.

# Трофобластическая болезнь (ТБ)

Частота, возраст, гистопатологические определения  
Факторы риска



## **Хориокарцинома.**

Проблемы **ранней диагностики и адекватного лечения** больных хориокарциномой матки занимают важное место в научной и практической деятельности онкологов-гинекологов. Несмотря на относительную редкость заболевания и значительные достижения в терапии диссеминированных форм опухоли, прогноз заболевания остается неутешительным, особенно для больных с массивными метастазами в легкие (смертность достигает 50%) и головной мозг (смертность - 90%). Если при этом учесть, что данным заболеванием страдают преимущественно молодые женщины в период наибольшей социальной активности, то актуальность проблемы становится очевидной.

Это заболевание достаточно редко среди всех злокачественных опухолей у женщин, поэтому акушеры-гинекологи не проявляют должной онкологической настороженности, что приводит к позднему выявлению заболевания со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Поздняя диагностика ХК матки, отличающейся от других опухолей агрессивным течением заболевания, проведенная неадекватная химиотерапия, отсутствие во многих клиниках даже рутинных методов обследования, позволяющих следить за динамикой заболевания в процессе лечения, часто способствуют возникновению резистентных форм опухоли и гибели больных.

По мере развития химиотерапии злокачественных опухолей приблизительно в середине 70-х годов произошло коренное изменение позиции клиницистов: в комплексном лечении ХК матки ведущую роль стали отводить лекарственной противоопухолевой терапии. С этого времени в клинике начали широко разрабатываться различные схемы комбинированной терапии опухолей трофобласта. При составлении схем и режимов комбинированной химиотерапии учитывали уже известную противоопухолевую активность каждого препарата при опухолях трофобласта и возможное усиление их действия в комбинации, а также побочные явления, которые они вызывают, чтобы, не получить перекрестной токсичности. ХК встречается у 2-х из 100 000 беременных женщин. Средний возраст  $\approx$  28-37 лет. К факторам риска относятся: наличие пузырного заноса (ПЗ) и промедление с началом лечения ХК.

### **Клиника.**

Как правило, на фоне беременности возникают патологические кровотечения, которые зачастую расцениваются, как угроза прерывания беременности, что приводит к запоздалой диагностике и промедлению начала лечения. Цианоз слизистой влагалища, наличие метастазов во влагалище в виде синюшных образований шейки, мягкая, разнородная консистенция матки, (в 25%) наличие двухсторонних кист (лютеиновых) яичников могут указывать на трофобластическую болезнь (ТБ).

### **Диагностика:**

УЗИ – отсутствие плода в матке, наличие гомогенной мелкокистозной ткани указывают на ТБ.

Рентгенография грудной клетки - наличие метастазов в легких.

Гистологический метод:

соскоб из полости матки – диагностика сложна, так как полученная ткань может напоминать нормальный трофобласт,

после удаления матки – диагностика не составляет трудности. Характерны 2 типа клеток: цито- и синцитиотрофобласт, клетки Ланганса.

Биологический и иммунологический методы. Хориогонический гонадопропин (ХГ) и трофобластический  $\beta$ -глобулин (ТБГ)-маркеры ХК. Уровень ХГ превышает 100.000 МЕ/мл.

### **Классификация:**

T<sub>1</sub> I ст. – поражение ограничено маткой, метастазов не имеется.

T<sub>2</sub> II ст. – поражение распространяется за пределы матки, но все еще ограничено половыми органами.

M<sub>1a</sub> III ст. – метастазирование в легкие.

M<sub>1b</sub> IV ст. – метастатическое поражение других органов.

### **Лечение.**

Для больных с I-II стадией заболевания в качестве первой линии химиотерапии: применяется метотрексат (по 20 мг/м внутривенно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 150-180 мг), дактиномицин (по 500 мкг внутривенно через день до суммарной дозы 3,5-4 мг). Курсы лечения повторяются каждые 2 нед. В качестве второй линии химиотерапии в случае возникновения резистентности опухоли к предыдущему лечению: цисплатин (по 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне терапии - в 1-й день), этопозид (по 150 мг внутривенно капельно на 2, 3, 4, 5, 6-й день). Курсы лечения повторяются каждые 2 нед.

Для больных III-IV стадией заболевания применяется схема ЦМДВ: цисплатин (по 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне антиэметичной терапии), метотрексат (по 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180-200 мг), дактиномицин (по 500 мкг внутривенно через день до суммарной дозы 4 мг), винкристин (по 1,5 мг внутривенно 1 раз в неделю до суммарной дозы 4,5 мг).

Курсы лечения повторяются каждые 2-3 нед. при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов.

При наличии метастазов в головной мозг следует проводить облучение головного мозга по схеме: на весь головной мозг - при разовых дозах 2-3 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 30 Гр и локальными полями на опухолевый очаг при разовой дозе 2 Гр до суммарной дозы 10 Гр. При проведении облучения с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию

После исчезновения всех проявлений заболевания (достижение полной ремиссии) и при завершении основного индукционного лечения рекомендовано проведение еще 1-2 курсов однотипной профилактической

химиотерапии.

Кроме того, существуют и другие подходы к лечению ХК. В зависимости от агрессивности течения заболевания выделено **два варианта течения**:

I вариант (IV) ХК без метастазов – лечение начинают с монокимиотерапии (МХТ) (Актиномицин Д), контроль ХГ. При неэффективности МХТ, применяют ПХТ (МХТ, Акт Д, Сf), при отсутствии эффекта - операция – экстирпация матки с (или без) придатками.

II вариант ХК с метастазами (гематогенно – легкие, влагалище, печень, головной мозг).

с благоприятным прогнозом (0-1 степень риска): лечение начинают с МХТ, при отсутствии эффекта – ПХТ - операция.

с неблагоприятным прогнозом (2-3 степень риска): лечение начинают с ПХТ, при отсутствии эффекта – операция.

### 1. Схемы для больных, относящихся к группе низкого риска (0-1 фактор)

МХ/ФА.

Метотрексат, 50 мг (или 1 мг/кг, но максимальная доза не более 70 мг), в/м, 4 раза через каждые 48 ч.

Фолиевая кислота, 6 мг, через 30 ч после каждой инъекции метот-рексата или его приема per os.

Курсы повторяются с недельным интервалом, т. е. на 1-й, 14-й, 28-й

день и т. д.

Дактиномицин 0,5 мг (или 12 мкг/кг), в/в, ежедневно в течение 5 дней.

### 2. Схемы для больных, относящихся к группе высокого риска (2 и более факторов).

СНАМОСА.

1-й день: гидроксикарбамид, 0,5 г;

2-й день: 10 ч — винкристин, 1,0 мг/м<sup>2</sup>; 15 ч — метотрексат, 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в одномоментно; метотрексат, 200 мг/м<sup>2</sup>, 12-часовое капельное вливание;

3-й день: 15 ч — фолиевая кислота, 15 мг, в/м или per os;

4-й день: 08 ч — фолиевая кислота, 15 мг, в/м или per os; 10 ч — циклофосфамид, 600 мг/м<sup>2</sup>; дактиномицин, 0,5 мг; 15 ч — фолиевая кислота, 15 мг, в/м или per os;

5-й день: 08 ч — фолиевая кислота, 15 мг, в/м или per os; 10 ч — дактиномицин, 0,5 мг;

6-й день: 10 ч — дактиномицин, 0,5 мг;

7-й и 8-й день: без лечения;

9-й день: доксорубин, 30 мг/м<sup>2</sup>, в/в, циклофосфамид, 400 мг/м<sup>2</sup>.

Интервалы между окончанием одного курса и началом следующего, как правило, составляют 10-15 дней.

ЕМА

Эта схема состоит из двух курсов. Первый курс (ЕМА) проводится в 1-й и 2-й дни. Второй курс — на 8-й день. Первый курс желательно проводить в стационаре, второй курс госпитализации не требует.

1-й день: эпопозид, 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, капельно; дактиномицин, 0,5 мг, в/в одномоментно; метотрексат, 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в одномоментно; метотрексат, 200 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно через 12 ч;

2-й день: эпопозид, 100 мг/м<sup>2</sup>, в/в в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, капельно в течение 30 мин; дактиномицин, 0,5 мг, в/в одномоментно; фолиевая кислота, 15 мг, в/м или per os 4 раза через каждые 12 ч спустя 24 ч после введения метотрексата 8-й день: винкристин, 1 мг/м<sup>2</sup>, в/в одномоментно, циклофосфамид, 600 мг/м<sup>2</sup>, в/в в изотоническом растворе натрия хлорида.

Эти курсы можно назначать в 1-й, 2-й, 8-й, 15-й, 16-й, 22-й дни и т. д.; без особых причин интервалы между курсами увеличивать не следует.

CV, МХ/ФА, цисплатин (ОМР).

При проведении данной схемы необходим тщательный контроль за массой тела больной и содержанием жидкости в организме.

1-й день: винкристин, 1 мг/м<sup>2</sup>, в/в; спустя 5 ч: метотрексат, 300 мг/м<sup>2</sup>, в/в капельно в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 12 ч;

2-й день: фолиевая кислота, 18 мг, в/м или per os через 24, 48 и 72 ч после начала капельного введения метотрексата;

3-й день: 1 л изотонического раствора натрия хлорида + 1 л 5% раствора декстрозы за 12 ч;

4-й день: цисплатин 120 мг/м<sup>2</sup>, в/в с маннитом 12,5 г, в/в, затем маннит 6 раз по 10 г каждый час и каждый час 1 л изотонического раствора натрия хлорида (+ 1 г КС1), чередуя с 5% раствором декстрозы (+1 г КС1), всего 3г магния сульфатом.

Интервал между курсами составляет обычно 10—14 дней.

Фактор риска	Количество баллов			
	0	1	2	3
Возраст, годы	До 39	Старше 39		
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	



Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии, (месяцы)	Менее 4	4-6	7-12	Более 12
Уровень ХГ, МЕ/л	Менее 10	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	Более 10 <sup>5</sup>
Группа крови		0 или А	В или АВ	
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки	Менее 3 см	3-5 см	Более 5 см	
Локализация метастазов	-	Селезенка, почка, легкие, влагалище	Желудочно-кишечный тракт, печень	Головной мозг
Количество метастазов		1-3	4-8	Более 8
Предыдущая химиотерапия			1 препарат	2 цитостатика или более

**Хирургический метод лечения** ХК применяют при:

резистентности опухоли к ХТ;  
угрожающем кровотечении;  
септическом состоянии.

Плановая ЭМ, как I этап может быть оправдана у больных старше 40 лет при отсутствии метастазов.

Профилактика рецидивов – **диспансеризация** больных ХК проводится в течение 5 лет и также включает:

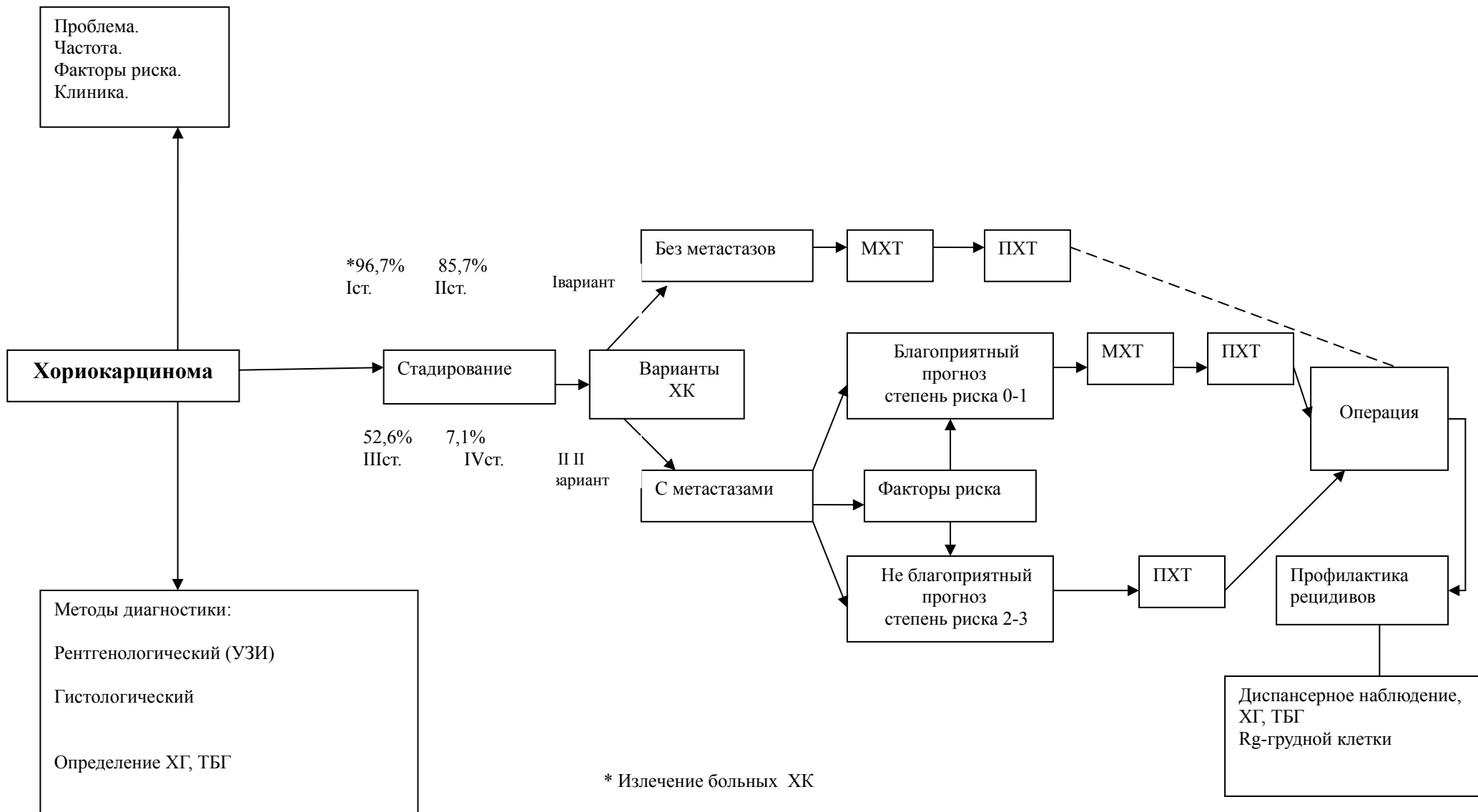
ведение менограммы,  
контрацепцию в течение 2 лет,  
общий осмотр с осмотром молочных желез,  
гинекологическое исследование,  
определение уровня ХГ и ТБГ в сыворотке крови ежемесячно на первом году, 1 раз в 3 месяца на 2 году, 1 раз в 4 месяца на третьем году и 2 раза в год на четвертом и пятом году. Затем 1 раз в год.

УЗИ органов малого таза и рентгенография или РКТ легких 1 раз в 2 месяца на первом году и далее 1 раз в год в течение диспансерного наблюдения.

Оптимальный срок для наступления желанной беременности - не менее 1 года после последнего профилактического курса химиотерапии, для пациенток с I-II стадией заболевания и 1,5 года - для пациенток с III и IV стадией. Кроме того, оптимальным вариантом предохранения от нежелательной и несвоевременной беременности для женщин, перенесших трофобластическую болезнь, является гормональная контрацепция (при этом регулируется и функция яичников, которая была нарушена вследствие перенесенного заболевания и проводимой химиотерапии).

#### **Прогноз.**

Излечение больных ХК по данным ОНЦ РАМН в I стадии – 96,7%, во II стадии – 85,7%, в III – 52,6%, в IV – 7,1%.



## **Морфологическая диагностика опухоли.**

Морфологическая диагностика злокачественного новообразования является необходимым условием для определения тактики лечения онкологического больного, получения и статистической обработки данных онкологической заболеваемости, научных исследований в области онкологии. На современном этапе развития онкологии, морфологическая диагностика важна не столько как факт верификации онкологического процесса, но и как основа для принятия обоснованного решения о тактике адекватного лечения заболевания с учетом прогностических и предсказательных морфологических факторов.

### **Значение морфологической диагностики:**

1. Подтверждение диагноза.
2. Необходимая информация для планирования неoadъювантной терапии (исследование материала пункционной или эксцизионной биопсии).
3. Интраоперационное определение объема резекции (исследование опухоли, окружающих тканей и краев резекции).
4. Основа для определения тактики адъювантной терапии.
5. Определение прогноза заболевания.
6. Оценка эффективности лечения (изучение патоморфоза опухоли после неадъювантной терапии).
7. Выявление первичной опухоли при изучении анонимного метастаза
8. Информация для статистических и научных исследований и обмена информации между медицинскими центрами

### **Задачи морфологической диагностики:**

1. Верификация опухолевого процесса.
2. Изучение распространенности первичной опухоли.
3. Выявление метастазов.
4. Изучение степени гистологической дифференцировки опухоли.
5. Изучение прогностических и предсказательных факторов на клеточном уровне.

### **Методы морфологической диагностики.**

- A. Цитологические:
  - мазок – отпечаток с поверхности опухоли;
  - соскоб с поверхности опухоли;
  - пункционная аспирационная биопсия.
  - микроскопия промывных вод, экссудатов, выделений;
- B. Гистологические:
  - трепан – биопсия опухоли;
  - щипцевая биопсия при эндоскопических исследованиях;
  - инцизионная и эксцизионная биопсия (открытая или видеоэндоскопическая);
  - гистологическое исследование операционного материала.
- C. Иммуногистохимические исследования.

С учетом вышеперечисленных задач, в каждом патологоанатомическом заключении должны быть даны ответы по всем этим пунктам, что является основой для установления стадии заболевания по международной системе TNM.



## Необходимая панель антител для верификации лимфом представленных мелкими лимфоцитами

Гистологический тип опухоли	CD20	CD5	CD10	CD23	Bcl-2	CD3/CD4	CyclinD1
В- лимфома из малых лимфоцитов/ХЛЛ	+	+	-	+	-	-	-
В- лимфома из клеток мантийной зоны	+	+	-	-	-	-	+
В- лимфома из клеток маргинальной зоны	+	-	-	-	-	-	-
В- лимфома из клеток центра фолликулов	+	-	+	-	+	-	-
Периферическая Т-клеточная лимфома	-	-	-	-	-	+	-

**Панель антител необходимых для диагностики опухолей**

## представленных крупными округлыми клетками

Гистологический тип опухоли	CD45	ЕМА/цитокератины	НМВ45	CD99, хромогранин А	Нейронспециф. энолаза	Миогенин, десмин	Лизоцим, CD68
Низкодифференцированный рак	-	+	-	-	-	-	-
Беспигментная меланома	-	-	+	-	-	-	-
Крупноклеточная лимфома	+	-	-	-	-	-	-
Гистиоцитарная саркома	-	-	-	-	-	-	+
PNET	-		-	+	+	-	-
Альвеолярная рабдомиосаркома	-	-	-	-	-	+	-
Злокачественная эпителиоидная шваннома	-	-	-	-	+	-	-
Синовиальная саркома	-	+	-	-	-/+	-/+	-

## Панель антител для диагностики опухоли представленной веретенообразными клетками

Гистологический тип опухоли	S-100	Нейрофила- менты.	Десмин	Гладкомыш- ечный. актин	Миогенин	EMA	НМВ45
Злокачественная шваннома	+	+	-	-	-	-	-
Лейомиосаркома	+/-	-	+	+	-	-	-
Рабдомиосаркома	-	-	+	-	+	-	-
Фибросаркома	-	-	-	-	-	-	-
Злокачественная тритон-опухоль	+	+	+	-	+	-	-
Синовиальная саркома	-/+	-/+	-	-	-	+	-
Веретенообразная меланома	+	+	-	-	-	-	+
Липосаркома	+	-	-	-	-	-	-

Основные данные, которые необходимо отразить в окончательном патогистологическом заключении:

- гистологический тип опухоли в соответствии с терминологией Международной гистологической классификации ВОЗ;

- степень гистологической дифференцировки опухоли;
- глубина инвазии и размер опухоли;
- соотношение с округляющими тканями;
- статус лимфатических узлов (исследовать не менее 6-10 лимфатических узлов, в зависимости от требований TNM классификации).

**Необходимая информация для стадирования по TNM классификации, которая отражается в патогистологическом диагнозе, в зависимости от локализации рака.**

<b>Локализация рака</b>	<b>Градация размера рака (в см.) в наибольшем измерении</b>	<b>Необходимое для исследования количество лимфоузлов</b>	<b>Основные гистологические варианты рака по классификации ВОЗ</b>
Губа, полость рта, язык, гортаноглотка	T <sub>1</sub> - менее 2 T <sub>2</sub> - от 2 до 4 T <sub>3</sub> - больше 4 T <sub>4</sub> - поражение соседних органов и тканей	Не менее 6 при раке губы и полости рта. Не менее 10 при раке языка и глотки.	- плоскоклеточный рак ороговевающий; - неороговевавший рак без лимфоидной стромы ; - неороговевающий рак с лимфоидной стромой (лимфоэпителиальный рак) для гортани и носоглотки.
Слюнная железа	T <sub>1</sub> - до 2 T <sub>2</sub> - от 2 до 4 T <sub>3</sub> - от 4 до 6 T <sub>4</sub> - распространение на соседние органы	Не менее 10 при операции Крайля	- аденокистозный рак; - аденокарцинома; - эпидермоидный рак; - рак в плеоморфной аденоме; - недифференцированный рак.
Пищевод	указывается глубина инвазии прорастания: T <sub>1</sub> - слизистой оболочки T <sub>2</sub> - мышечной оболочки T <sub>3</sub> - адвентиции T <sub>4</sub> - прилегающих тканей	Не менее 6	- плоскоклеточный рак; - аденокарцинома; - аденокистозный рак; - мукоэпидермоидный рак; - железисто-плоскоклеточный; - недифференцированный.



Желудок	указывается глубина инвазии прорастания: T <sub>1</sub> - слизистой оболочки T <sub>2</sub> - мышечной оболочки T <sub>3</sub> - адвентиции T <sub>4</sub> - прилегающих тканей	Не менее 15	- аденокарцинома : папиллярная, тубулярная, муцинозная, перстневидно-клеточная; - плоскоклеточный рак; - железисто-плоскоклеточный; - недифференцированный рак; - неклассифицируемый рак.
Толстая и прямая кишка	указывается глубина инвазии прорастания: T <sub>1</sub> - слизистой оболочки T <sub>2</sub> - мышечной оболочки T <sub>3</sub> - адвентиции T <sub>4</sub> - прилегающих тканей	Не менее 4 При отсутствии остаточной ткани лимфоузла опухоли более 3см считаются метастазом, а менее – продолженным ростом опухоли	-аденокарцинома; -слизистая аденокарцинома; -перстневидно-клеточный рак; -плоскоклеточный рак; -железисто-плоскоклеточный; -недифференцированный; -неклассифицируемый.
Анальный канал	T <sub>1</sub> - не более 2 T <sub>2</sub> - от 2 до 5 T <sub>3</sub> - более 5 T <sub>4</sub> - прорастание в прилежащие органы	Не менее 12 заднепрямых и тазовых, либо не менее 6 при паховой лимфаденэктомии	-плоскоклеточный; -базально-клеточный; -болезнь Боуэна; -болезнь Педжета.
Желчный пузырь	T <sub>1a</sub> - слизистая оболочка T <sub>1b</sub> - мышечной оболочки T <sub>2</sub> - околмышечную соединительную ткань T <sub>3</sub> - висцеральную брюшину, в печень, один соседний орган T <sub>4</sub> - основную ветвь воротной вены	Не нормируется	-аденокарцинома; -плоскоклеточный рак; -недифференцированный рак.

	или печеночной артерии		
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	T <sub>1</sub> - до2 T <sub>2</sub> - от 2 до 5 T <sub>3</sub> - более 5 T <sub>4</sub> - множественные опухоли с распространением на соседние органы	Не менее 3	-печеночно-клеточный рак: трабекулярный, тубулярный, ацинарный, светлоклеточный, смешанный, анапластический; -рак желчных протоков: железистый, слизистый; -смешанный (гепето- холангиоцеллюлярный) рак; -недифференцированный рак.
Поджелудочная железа (экзокринная часть)	T <sub>1</sub> - до2 T <sub>2</sub> - более 2 T <sub>3</sub> - за пределы поджелудочной железы, но без поражения чревного ствола на верхней брыжеечной артерии) T <sub>4</sub> - распространяется на чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию	Не менее 10	- аденокарцинома протоковая; - слизистый рак; - перстневидно-клеточный рак; - аденокантома; - анапластический рак; - смешанный протоново-эндокринный; - остеокластонодобный крупноклеточный рак; - цистаденокарцинома (слизистая и серозная); - внутрипротоковый папиллярно- слизистый рак; - инвазивный папиллярно-слизистый рак; - дольково-клеточный рак - смешанный дольково-эндокринный рак - солидный псевдопапиллярный
Легкие	T <sub>1</sub> - до 3 T <sub>2</sub> - более 3, с вовлечением главного bronха или прорастание висцеральной плевры, ателектаз,	Не нормируется	- плоскоклеточный; - аденокарцинома: ациллярная, попиллярная, бронхо-альвеолярная, со санзеобразованием;

	<p>обструктивный пневмонит с распространением на зону ворот легкого</p> <p>T<sub>3</sub>- любого размера с прорастанием любой из структур:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- грудной стенки;</li> <li>- диафрагмы;</li> <li>- медиастинальной плевры;</li> <li>- перикарда, главного бронха, ателектаз всего легкого</li> </ul> <p>T<sub>4</sub>- любого размера с прорастанием: средостения, сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода, позвонков;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- имеет опухолевые узлы в той же доле;</li> <li>- канцероматоз плевры.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- крупноклеточный рак;</li> <li>- мелкоклеточный.</li> </ul>
Кожа	<p>T<sub>1</sub>- до 2</p> <p>T<sub>2</sub>- от 2 до 5</p> <p>T<sub>3</sub>- более 5</p> <p>T<sub>4</sub>- прорастание в подлежащие структуры</p>	Не менее 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- плоскоклеточный рак;</li> <li>- базально-клеточный рак;</li> <li>- аденокарцинома потовых желез;</li> <li>- веретенклеточный рак;</li> <li>- интрозителиальный рак (болезнь Боуэна)</li> </ul>
Молочная железа	<p>T<sub>1</sub>- до 2</p> <p>T<sub>2</sub>- от 2 до 5</p> <p>T<sub>3</sub>- более 5</p> <p>T<sub>4</sub>- с распространением на грудную стенку с отеком, изъязвлением кожи, воспалительная форма рака</p>	Не менее 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- внутрипротоковый рак;</li> <li>- инвазивный протоковый рак преимущественно с внутрипротоковым ростом;</li> <li>- инвазивный протоковый;</li> <li>- воспалительный рак;</li> <li>- медулярный рак;</li> <li>- слизистый рак;</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- папиллярный рак;</li> <li>- тубулярный рак;</li> <li>- дольковый рак in situ;</li> <li>- инвазивный дольковый рак с преимущественно in situ компонентом;</li> <li>- инвазивный дольковый рак;</li> <li>- рак соска: болезнь Педжета, болезни Педжета с протоковой карциномой in situ, болезнь Педжета с инвазивной карциномой.</li> </ul>
Шейка матки	<p>T<sub>1</sub>- ограниченный рак, без распространения на тело матки;</p> <p>T<sub>1a</sub>- инвазия микроскопическая;</p> <p>T<sub>1a1</sub>- инвазия не более 3 мм в глубину и 7 мм по горизонту;</p> <p>T<sub>1a2</sub>- инвазия не более 5 мм, горизонтальное распространение до 7 мм;</p> <p>T<sub>1b1</sub>- инвазия до 4 см;</p> <p>T<sub>1b2</sub>- более 4 см;</p> <p>T<sub>2</sub>- распространение за пределы матки;</p> <p>T<sub>2a</sub>- без инвазии параметрия;</p> <p>T<sub>2b</sub>- с инвазией параметрия;</p> <p>T<sub>3</sub>- распространение на стенку таза на нижней трети влагалища;</p> <p>T<sub>4</sub>- вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря, на прямой кишке</p>	Не менее 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- плоскоклеточный рак in situ</li> <li>- плоскоклеточный рак: с ороговением, крупноклеточный рак без ороговения, мелкоклеточный рак без ороговения;</li> <li>- аденокарцинома канала шейки матки;</li> <li>- эндометриоидная аденокарцинома;</li> <li>- светлоклеточная аденокарцинома;</li> <li>- аденоидно-кистозный рак</li> <li>- железисто-плоскоклеточный рак</li> <li>- недифференцированный рак.</li> </ul>
Тело матки	<p>T<sub>1</sub>- опухоль ограничена телом матки</p> <p>T<sub>1a</sub>- поражения эндометрия;</p>	Не менее 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- аденокарцинома;</li> <li>- аденокарцинома с</li> </ul>

	<p>T<sub>1b</sub>- не более ½ миометрия;  T<sub>1c</sub>- более ½ миометрия;  T<sub>2</sub>- поражение шейки матки;  T<sub>2a</sub>- поражение эндоцервикса;  T<sub>2b</sub>-поражение стромы шейки матки;  T<sub>3</sub>- местное распространение;  T<sub>4</sub>- поражение мочевого пузыря, прямой кишки</p>		<p>плоскоклеточной метаплазией</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- адено-плоскоклеточный рак;</li> <li>- слизистый рак;</li> <li>- светлоклеточный рак;</li> <li>- плоскоклеточный рак;</li> <li>- недифференцированный рак;</li> <li>- серозно-папиллярный рак</li> </ul>
Яичники	<p>T<sub>1</sub>- ограничен яичниками  T<sub>2</sub>- с распространением на таз  T<sub>3</sub>- наличие внутрибрюшинных метастазов  T<sub>4</sub>- прорастание мочевого пузыря, прямой кишки</p>	Не менее 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- серозная цистаденокарцинома;</li> <li>- слизистая цистаденокарцинома;</li> <li>- эндометриоидная цистаденокарцинома;</li> <li>- светлоклеточный рак;</li> <li>- опухоль Бреннера;</li> <li>- недифференцированный рак</li> <li>- смешанные эпителиальные опухоли</li> <li>- неклассифицируемые эпителиальные опухоли</li> </ul>
Почки	<p>T<sub>1</sub> до 7, ограниченная почкой  T<sub>1a</sub> не более 4  T<sub>1b</sub> от 4 до 7  T<sub>2</sub> более 7, ограниченная почкой  T<sub>3</sub> распространяется на крупные вены или прорастает надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота  T<sub>3a</sub> распространяется прорастает надпочечник или околопочечные ткани, но в пределах фасции Герота  T<sub>3b</sub> распространяется по почечной или нижней полой вене ниже диафрагмы</p>	Не нормируется	<ul style="list-style-type: none"> <li>- почечноклеточный рак: светлоклеточный, альвеолярноклеточный, зернистоклеточный, солидно-тубулярный, веретенноклеточный, железистый, смешанный варианты;</li> <li>- нефробластические опухоли: нефробластома, мезобластическая нефрома</li> </ul>

	<p>T<sub>3c</sub> распространяется по почечной или нижней полой вене выше диафрагмы</p> <p>T<sub>4</sub> распространяется за пределы фасции Герота</p>		
Мочевой пузырь	<p>T<sub>is in situ</sub> в мышечный слой и</p> <p>T<sub>1</sub> прорастает подэпителиальную соединительную ткань</p> <p>T<sub>2</sub> прорастает в мышечный слой</p> <p>T<sub>2a</sub> в поверхностный мышечный слой</p> <p>T<sub>2b</sub> в глубокий мышечный слой</p> <p>T<sub>3</sub> прорастает околопузырные ткани</p> <p>T<sub>3a</sub> определяется прорастание микроскопически</p> <p>T<sub>3b</sub> определяется прорастание макроскопически</p> <p>T<sub>4</sub> распространение на предстательную железу, матку, влагалище, тазовую, брюшную стенку</p> <p>T<sub>4a</sub> распространение на предстательную железу или матку</p> <p>T<sub>4b</sub> распространение на стенку таза или брюшины</p>	<p>Исследуются все удаленные лимфоузлы и указывается размер метастазов:</p> <p>N<sub>1</sub>- метастаз до 2 см</p> <p>N<sub>2</sub>- метастаз от 2 до 5 см</p> <p>N<sub>3</sub>- метастаз более 5 см</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- переходно-клеточный: папиллярный рак in situ, рак с плоскоклеточной метаплазией, рак с железистой метаплазией</li> <li>- плоскоклеточный рак;</li> <li>- аденокарцинома;</li> <li>- недифференцированный рак</li> </ul>
Предстательная железа	<p>T<sub>1</sub> опухоль клинически не проявляется</p> <p>T<sub>2</sub> ограничена предстательной железой</p> <p>T<sub>2a</sub> поражает не более половины одной доли</p> <p>T<sub>2b</sub> поражает более половины доли</p>	Не нормируется	<ul style="list-style-type: none"> <li>- аденокарцинома</li> <li>- переходно-клеточный рак</li> <li>- плоскоклеточный рак</li> </ul> <p>Обязательно указание степени дифференцировки по шкале Глисона.</p>

	<p>T<sub>2c</sub> поражает две доли T<sub>3</sub> прорастает капсулу железы T<sub>3a</sub> экстракапсулярное распространение T<sub>3b</sub> прорастает семенные пезырьки T<sub>4</sub> распространяется на смежные органы</p>		
--	---	--	--

## **Рак почки**

### **Эпидемиология.**

Рак почки (РП) составляет около 3% всех опухолей человека и более 90% всех новообразований почки. Традиционно самая высокая заболеваемость РП наблюдается в Северной Америке и Северной Европе. В этих районах заболеваемость наблюдается 10-12 на 100 тыс. мужского населения и 5-8 на 100 тыс. женского населения соответственно. К примеру, в США ежегодно регистрируется 30 тыс. новых случаев заболевания РП и приблизительно 12 тыс. смертей от этого заболевания.

Соотношение возникновения РП у мужчин и женщин 2:1 и встречается чаще в возрасте между 50 и 70 годами.

### **Этиологические факторы:**

- Географические зоны (Северная Америка и Европа, восточные и центральные районы Франции)
- Частота возрастает с возрастом
- Наследственные формы РП (болезнь Хиппель-Ландау)
- Профессиональная вредность – работники коксовых печек и контакт с асбестом
- Ионизирующая радиация (радиотерапия, контрастные исследования почек)
- Применение гормональных препаратов

### **Патологическая анатомия.**

РП имеет, как правило, округлую форму, четкие контуры, ограничен капсулой. На разрезе – желтого цвета (редко серого или белого). Опухоль часто имеет зоны некроза и псевдокисты.

- Мультицентрические формы встречаются у 10%
- Билатеральные и синхронные опухоли выявляют у 0,5-3,5%
- Метахронные – у 1-11%

Особенностью РП при местном распространении является прорастание почечной и нижней полой вен в виде «языка».

Характерный для РП гематогенный и лимфогенный пути метастазирования в виду выраженной васкуляризации почки.

- В легких метастазы выявляются в 55% случаев
- В костях и печени – в 32%
- Надпочечники – 19%, головной мозг – 14%
- Парааортальные и парааортальные лимфоузлы – 34%.

### **Гистологическое строение:**

1. Эпителиальные опухоли  
90% злокачественных опухолей – аденокарцинома (гипернефрома, опухоль Гравитца, светлоклеточная карцинома, почечно-клеточный рак).

Выделяют гистологические варианты:

- Светлоклеточный альвеолярный рак
- Карцинома из веретенчатых и (или) плеоморфных клеток.
- Тубуло-папиллярный из базофильных клеток
- Карциномы из хромофобных клеток.

2. Неэпителиальные опухоли

- Саркома
- Первичная лимфома почки
- Первичный карциноид

3. Комбинированные опухоли

Опухоль Риопеля – сочетание фибромиолипомы, саркомы и аденокарциномы.

### **Классификация TNM:**

T – первичная опухоль

Tx – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T1a – опухоль не более 4 см

T1b – опухоль более 4 см, но не более 7 см

T2 – опухоль больше 7 см, ограниченная почкой

T3 – распространение опухоли на большие сосуды, надпочечник в пределах фасции Геррота

T3a – опухоль распространяется на надпочечник

T3b – массивное распространение на почечную и/или полую вены ниже диафрагмы

T3c – массивное распространение на почечную и/или полую вены выше диафрагмы

T4 – по местному распространением опухоль выходит за фасцию Геррота

N – регионарные лимфоузлы

Nx – не достаточно данных для оценки лимфоузлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфоузлов

N1 – в одном лимфоузле



N2 – в нескольких лимфоузлах

M – отдаленные метастазы

Mx - не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – наличие отдаленных метастазов

### Группировка по стадиям

Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0, N<sub>1</sub></sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV	T <sub>4</sub>	N <sub>0, N<sub>1</sub></sub>	M <sub>0</sub>
	Любая T	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>

### Клиническая картина.

Длительное время РП имеет латентный период. Первые симптомы могут диагностируются через 3-5 лет после появления опухоли.

#### 1. Урологические симптомы

Классическая триада – боль, гематурия, опухоль, которая пальпируется. Наблюдается 10% случаев.

Чаше эти симптомы встречаются изолированно.

- Гематурия наиболее часто наблюдается у больных РП (50%). Характеризуется внезапностью, отсутствием болевых ощущений, наличием червеобразных сгустков крови. Боль в почке может быть после гематурии.
- Боль в пояснице встречается у 50% пациентов. Может быть следствием прорастания опухоли в мышцы спины или связана с перерастяжением верхних мочевых путей вследствие тампонады.
- Пальпируемая опухоль – у 20% случаев, поздний симптом.
- Варикоцеле встречается в зависимости от локализации опухоли как с правой, так и с левой стороны.

#### II. Неурологические симптомы

- астения, анорексия, похудание более 30 кг
- артериальная гипертензия, потливость
- отеки нижних конечностей
- отдаленные метастазы как первое проявление заболевания: остеолитические изменения костей, патологические переломы, метастазы в легкие, печень
- паранеопластические симптомы:
  - а) эритроциты, чаще анемия
  - б) повышение СОЭ
  - в) гиперкальцемию
  - г) неметастатическая гепатомегалия (симптом Штауффера)
  - д) синдром Кушинга
  - е) амилоидоз

### Диагностика:

1. Сбор анамнеза и выявление вышеуказанных симптомов.
2. Осмотр – выявление метастазов в лимфоузлы (пальпация левой подключичной области). Пальпация печени (гепатомегалия)
3. Лабораторные исследования (анализ крови – анемия, увеличение СОЭ; биохимический анализ крови – гиперкальциемия, увеличение ЛДГ), оценка азотвыделительной функции почек (мочевина, креатинин).
4. Лучевые (обязательные методы обследования):
  - УЗИ. Около 40% симптоматических злокачественных опухолей почек выявляют во время УЗИ. УЗИ включает обследование обеих почек и органов брюшной полости. Опухоль почки по эхогенности не очень отличается от паренхимы. Иногда она гиперэхогенна по сравнению с паренхимой почки. Образования большого размера часто гетерогенны и содержат гипоэхогенные очаги некроза или кальцинаты. Преимущество УЗИ – возможность при доплерографии выявить распространение опухоли по ходу почечной и нижней полой вен. УЗИ ценный метод в определении изменений печени и лимфоузлов.
  - КТ – метод выбора для диагностики опухолей почек. Она дает возможность точно оценить местное распространение и наличие отдаленных метастазов. На изображениях опухоль по плотности подобна или несколько выше почечной паренхимы. Опухоль может быть гетерогенной за счет некротических очагов низкой плотности. Введение контраста повышает плотность опухоли.
  - МРТ – дает возможность оценить степень распространения опухоли по ходу вен. Ценный метод для определения границ опухолевого тромба. Этот метод может заменить каваграфию.
  - Экскреторная урография – отражает изменение контура почки опухолью, деформацию или дефекты

наполнения чашечно-лоханочного комплекса. Ценность метода заключается в оценке анатомо-функционального состояния контратеральной почки

- Почечная ангиография имеет важное значение при обследовании билатеральных опухолей или единственной почки.
- Этот метод используют также для дооперационной эмболизации опухолей больших размеров.
- Кавография – определяет степень распространения опухоли по ходу НПВ.
- Рентген органов грудной полости – обязательный метод обследования возможных метастатических изменений легких и средостения.

#### **Дифференциальная диагностика:**

1. Кистозные изменения почек
  - Доброкачественные серозные кисты
  - Поликистоз почки
  - Абсцесс почки
  - Гематома почки
2. Опухоли
  - Псевдоопухоли (горбатая почка, гипертрофия губы синуса почки, почечный дисэмбриогенез)
  - Ангиомиолипома
  - Онокцитома

#### **Лечение.**

##### **I. Хирургические методы**

а) Расширенная радикальная нефрэктомия – предполагает удаление почки вместе с жировой капсулой, надпочечником, регионарными лимфоузлами (последнее носит прогностический характер).

Для проведения такого вмешательства необходим широкий доступ, который достигается передним подреберным трансабдоминальным и торакофреноабдоминальным доступами.

б) Органосохраняющая операция. Показания: билатеральные опухоли или единственная почка.

Возможные объемы оперативного вмешательства: энуклеорезекция, резекция почки, операция *ex vivo*.

в) Удаление опухоли почки с вовлечением нижней полой вены.

Нефрэктомия дополняется каватомией с удалением опухолевого тромба. Распространение опухолевого тромба выше печени требует применения аппарата искусственного кровообращения.

г) Хирургическое удаление метастазов возможно в случае технической резектабельности (удаление метастазов в легких, печени, головном мозге, трубчатых костях с остеометалосинтезом).

##### **II. Медикаментозные методы**

а) Химиотерапия – малоэффективна. Обнадёживающие результаты применения сочетания гемцитабина с препаратами платины.

б) Активная иммунотерапия – стимуляция роста иммунокомплексных клеток. Чаще используют рекомбинантные  $\alpha$ -интерферон и интерлейкин-2.

в) Имунохимиотерапия – сочетание рекомбинантного  $\alpha$ -интерферон (интерлейкина) с химиотерапевтическими препаратами – винбластин, 5-ФУ.

г) Гормонотерапия применяется редко. Как правило, используются антиэстрогены, андрогены, гестагены.

##### **III. Лучевая терапия**

Опухоли почки радиорезистентны. Возможно применение с паллиативной целью при метастазах в кости, головной мозг.

#### **Прогноз.**

Общее 5-летняя выживаемость составляет 5 лет:

T1-T2 - 80-95%

T3a - от 40% до 50%

T3b - от 30% до 50%

T4 - 15%

Средняя выживаемость пациентов с отдаленными метастазами – 1 год.

#### **Факторы плохого прогноза:**

- клинические: температура, похудание > 10 %
- биологические: увеличение СОЭ, гиперкальциемия, увеличение ЛДГ
- отдаленные метастазы при поражении регионарных лимфоузлов, опухоли больших размеров.

#### **Наблюдение.**

Необходимо наблюдать после нефрэктомии 10 и более лет.

## **Рак предстательной железы**

### **Заболеваемость и распространение.**

В мире ежегодно диагностируется более 500 тыс. случаев рака предстательной железы (РПЖ). В США – более 180 тыс., в европейских странах – около 85 тыс.

РПЖ в США занимает 1 место среди онкологической заболеваемости мужчин, в европейских странах – 2-3 место. Пик заболеваемости – 70-72 года.

Прогнозируется, что распространенность РПЖ возрастет в следующие 30 лет в 2 раза.

Смертность от РПЖ занимает 2 место среди причин смерти у мужчин. Около 25% мужчин погибают на первом году наблюдения после установления диагноза.

### **Этиологические факторы:**

- 1) Раса и миграция населения
- 2) Питание (еда богатая белками и жирами, низким содержанием Вит. А, В)
- 3) Промышленные загрязнения
- 4) Наследственность (РПЖ у родственников)
- 5) Болезни, передающиеся половым путем
- 6) Возраст (мужчины пожилого и старческого возраста)
- 7) Патогенный андроген-эстрогенный фон

### **Патогенез.**

Предстательная железа – гормонозависимый орган. Основная роль в развитии и функционировании железы принадлежит тестостерону и его активному метаболиту дегидротестостерону. Патологическое влияние эндогенных андрогенов, которые вырабатываются в яичках (95%) и надпочечниках (5%), на трансформирование гормоно-чувствительные и гормонозависимые клетки предстательной железы лежит в развитии и прогрессировании РПЖ.

### **Патологическая анатомия.**

РПЖ относится к солидным опухолям, который представлен в основном аденокарциномой (90%) (мелко-, крупноацинарная, криброзная, солидотрабекулярная). Также встречаются переходноклеточные, плоскоклеточные и недеференцированные формы РПЖ.

Для характеристики степени дифференцировки используют шкалу Глисона (сумма баллов от 0 до 5), которая имеет прогностическое значение.

Опухолевые узлы чаще располагаются по периферической части предстательной железы: у 53% - прилежат к передней стенке прямой кишки, у 40% - в боковых частях железы, у 7% - по передней поверхности предстательной железы.

Гистологическая классификация имеет клиническое значение, т.к. только аденокарцинома чувствительна к гормонотерапии.

### **Клиническая картина.**

Клиническое течение заболевания может длительное время быть схожим с доброкачественной гиперплазией ПЖ и проявляться:

- ирритативные симптомы – частые позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, спастические или болевые ощущения в промежности;
- обструктивные симптомы – затруднение при мочеиспускании, наличие прерывистой или тонкой струи мочи, задержка мочи.

Среди других симптомов следует иметь в виду:

- болевые ощущения в костях таза и поясничного отдела позвоночника как возможных единственных проявлений генерализованного ПЖ;
- отеки нижних конечностей, которые имеют асимметричный характер. Отеки распространяются не только на голень, но и на бедро, лобок, мошонку, половой член;
- симптомы почечной недостаточности;
- проявление со стороны прямой кишки, тенезмы, боль при дефекации.

### **Диагностика.**

Учитывая длительную латентный период, бессимптомное течение диагностика в целом запоздалая: на долю локализованных форм приходится 31,5%, местнораспространенные и генерализованные выявляются у 68,5%.

Ранняя диагностика должна проводиться после 50 лет.

- ПЖ относится к т.н. «визуальным» локализациям, поэтому самым важным обследованием является пальцевое ректальное исследование ПЖ. Характерно для РПЖ наличие асимметричных плотных, даже каменистых структур с ограниченной подвижностью и размытостью контуров железы.
- Определение в сыворотке крови уровня простатического специфического антигена (ПСА) – биологического маркера ПЖ.

ПСА – гликопротеид, составная часть простатического секрета. В физиологических условиях только 0,1% может быть выявлен в крови. При нарушении гемато-простатического барьера в сыворотке крови обнаруживаются его повышенные уровни. ПСА не является опухолевоспецифическим маркером. Он может быть повышенным при воспалительных процессах доброкачественной гиперплазии, злокачественных

изменениях ПЖ. В норме его уровень, в зависимости от возраста, не должен превышать 6,5 нг/мл. Но следует отметить, что уровень при неопухолевых заболеваниях ПЖ (простатит, ДГПЖ) конечно не превышает 10-16 нг/мл, что заставляет искать у пациента злокачественные изменения.

- Трансректальное УЗИ предстательной железы – позволяет оценить размеры, структуру железы, отношение к тазовым органам и тканям.
- Основные сонографические проявления РПЖ: наличие в толще железы одного или нескольких узлов неправильной формы со сниженной или повышенной эхогенностью, реже изоэхогенностью, которые как правило находятся **периферически**.
- УЗИ органов брюшной полости и почек выполняют для выявления изменений в печени и состоянии почек и верхних мочевых путей.
- Рентгенографическое исследование костей таза и поясничного отдела позвоночника.
- Остеосцинтиграфия.
- КТ или МРТ используются для оценки местного распространения опухоли ПЖ и наличие измененных лимфоузлов.
- Рентгенография органов грудной полости.
- Выделительная урография – дает возможность оценить функциональное состояние почек, верхних и нижних мочевых путей.
- Пункционная биопсия простаты может быть выполнена из трансректального и перенеального доступов. На современном этапе используется секстантная трансректальная биопсия ПЖ под УЗИ контролем.

#### **Классификация TNM:**

T – первичная опухоль

Tx – первичная опухоль не может быть оценена

T1 – клинически бессимптомная опухоль, не пальпируемая или случайно обнаруженная при обследовании

T1a – опухоль случайно выявляется гистологически в 5% или в меньшем количестве резецированной ткани

T1b – опухоль случайно выявляется гистологически и занимает более 5% резецированной ткани

T1c – опухоль выявлена при пункционной биопсии, например, по поводу повышенного уровня ПСА.

T2 – опухоль ограничена предстательной железой

T2a – опухоль поражает одну часть железы

T2b – опухоль поражает обе части железы

T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы железы

T3a – экстракапсулярное распространение

T3b – опухоль распространяется на семенные пузырьки

T4 – неподвижная опухоль или распространяется на соседние органы: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, стенку таза

N – регионарные лимфоузлы

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов

No – лимфоузлы не определяются

N1 – наличие метастазов в периферических лимфоузлах

M – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных о наличии отдаленных метастазов

Mo – отдаленные метастазы не определяются

M1 – наличие отдаленных метастазов

M1a – нерезиональный лимфоузел

M1b – кости

Mс – другая структура

#### *Группировка по стадиям*

Стадия I	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	G <sub>1</sub>
Стадия II	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	G <sub>2, 3-4</sub>
	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
	T <sub>1c</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
Стадия III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
Стадия IV	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
	Любая T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	Любая G
	Любая T	Любая N	M <sub>1</sub>	Любая G

Стадия, установленная при комплексной диагностике, имеет решающее значение при выборе лечебной

тактики и определяет прогноз заболевания.

#### Лечение.

Согласно рекомендации Европейской ассоциации урологов лечение должно проводиться в зависимости от стадии заболевания следующим образом.

1. Отсроченное лечение (тактика длительного наблюдения) – оправдано у пациентов пожилого и старческого возраста с бессимптомным течением, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, все пациенты не имеющие побочное влияние активного лечения. Может быть использовано как с локализованными (T1-2NxM0), так и с местнораспространенными формами (T3-4NxM0) РПЖ.

5- и 10-летнее раковоспецифическое выживание составляет 90% и 74% соответственно и вероятность жизни без лечения – 40% и 30% соответственно.

#### 2. Радикальная простатэктомия

Под радикальной простатэктомией понимают хирургическое удаление предстательной железы между уретрой и мочевым пузырем с резекцией обоих семенных пузырьков, а также выполнение тазовой лимфаденэктомии, которая имеет только прогностическое значение. Хирургические доступы: позадилобный и промежностный.

#### Показания:

- Вероятность прожить после операционного лечения 10 и более лет. Возраст не больше 70 лет.
- Локальный РПЖ (T1a, T1c, T1b, T2a, T2bNxMo)
- Местнораспространенный РПЖ (T3a-bNxMo) после неoadъювантной гормонотерапии
- ПСА не более 15 нг/мл.

Радикальная простатэктомия является первым методом выбора лечения РПЖ.

Смертность после радикальной простатэктомии не превышает 0,3%, недержание мочи, которое сохраняется после 1 года – у 7,7% пациентов, эректильная дисфункция встречается в 29-100% случаев. Применение невро-сберегающей процедуры, особенно у молодых пациентов, позволяет сохранить половую функцию.

#### 3. Лучевая терапия

Этот метод лечения может быть использован по радикальной программе у больных с локально и местнораспространенным заболеванием и с паллиативной целью при диссеминированном РПЖ.

В случае локального заболевания (T1-2NxMo) может быть достигнуто полное излечение, сопоставимое с радикальной простатэктомией. Как правило, для локального контроля, уменьшение стадии заболевания при местнораспространенном РПЖ (T3NxMo) перед лучевой терапией используют неoadъювантную гормонотерапию.

Кандидатами для этого вида лечения могут быть пациенты пожилого возраста с противопоказаниями к хирургическому, больные, желающие сохранить половую функцию. Используют дистанционную телегамматерапию в статическом и ротационном режиме в дозе 70 Гр на область предстательной железы и пути лимфооттока.

Для предотвращения гинекомастии перед гормонотерапией профилактически используют облучение сосков (10-12 Гр).

С целью угнетения синтеза андрогенов проводят облучение гонад.

Среди новых методов лечения хорошо себя зарекомендовала брахиотерапия – интерстициальное введение в предстательную железу и облучение гранулами радиоактивного <sup>125</sup>I.

При метастазах в кости кроме облучения предстательной железы проводится также облучение зоны заинтересованности.

При гормонорезистентных формах такое лечение дополняется парантеральным введением радиофармпрепаратов (изотопы <sup>32</sup>P и др.).

5-летняя выживаемость после лучевой терапии в среднем 87%, 10-летняя – 77%. На выживаемость влияет стадия заболевания, дооперационный уровень ПСА, степень дифференциации опухоли.

#### 4. Гормональная терапия – основное лечение значительной части больных РПЖ

В основе гормонотерапии лежит влияние на патогенетические механизмы развития заболевания. С этой целью применяют антиандрогены, аналоги ЛГ-РГ, эстрогены, гестагены, билатеральную орхиэктомию, комбинированную андрогенную блокаду.

В первой линии гормонотерапии оптимально назначение стероидных (ципротерона ацетат) или нестероидных (флутамид, бикалутамид) антиандрогенов и аналогов ЛГ-РГ (золадекс, диферелин).

Кроме лечебного эффекта оценивается также целесообразность выполнения двусторонней орхиэктомии – «золотого стандарта» гормонотерапии.

Применение хирургической или медикаментозной кастрации (аналоги ЛГ-РГ) предпочтительно у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний.

Ни один из методов монотерапии не позволяет достаточно полно блокировать эндогенные андрогены, поэтому предпочтительным является комбинированное применение препаратов:

- ЛГ-РГ (или двухсторонняя орхиэктомия) + антиандрогены – максимальная андрогенная блокада (МАБ)
- низкие дозы эстрогенов + нестероидных антиандрогенов – низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия (НЭАТ)

- кортикостероиды + эстрогены.

Во второй линии гормональной терапии эффективным является применение эстрогенов, комбинации с химиотерапией, кортикостероидами, нестероидных антиандрогенов.

При гормонорезистентном РПЖ проводится полихимиотерапия.

Возможные варианты стандартного лечения РПЖ (по данным «Практических рекомендаций», Preferred Oncology Network of America, 1996)

Стадии	I	II	III	IV
Наблюдение	+	+	+	-
Лучевая терапия	+	+ *	+ *	+
Радикальная простатэктомия	+	+ *	-	-
Орхиэктомия	-	++	++	+
Самостоятельная медика-ментозная гормонотерапия	-	+	+	+

+ - метод лечения рекомендуется;

++ - оптимальный метод лечения;

-- метод лечения не рекомендуется;

\* - после неoadъювантной гормонотерапии (МАН)

## Опухоли яичек

### Эпидемиология.

Опухоли яичек составляют около 2% всех злокачественных новообразований мужчин и встречаются чаще в возрасте от 17 до 84 лет.

Заболеваемость, к примеру, в США составляет 6 человек на 100 тыс. мужского населения, в Скандинавских странах и Великобритании – 8 человек. Мужчины белой расы в 6 раз заболевают чаще.

**Этиология** – неизвестна.

### Факторы риска:

- крипторхизм – риск развития опухоли в 40-60 раз выше по сравнению с ортотопическим. Поздняя орхопексия (после 2 лет) не предупреждает от развития опухоли не только в незведенном, но и в противоположном яичке
- операции по поводу паховых грыж
- гипоплазия яичек
- бесплодность
- травма мошонки
- эпидпаротит, осложненный орхитом

У 5% пациентов с опухолью яичка на протяжении 10-20 лет может возникнуть опухоль противоположного яичка.

**Патологическая анатомия** - сложна и разнообразна.

Различают герминогенные, развивающиеся из семенного эпителия, и негерминогенные, исходящие из стромы яичка.

#### 1. Герминативные опухоли (95%):

##### а) семинозные (40-50%)

- чистая семинома
- сперматогенная семинома
- апластическая семинома

##### б) несеминозные (около 50%)

- эмбриональный рак
- терабластома
- хорионэпителиома
- опухоль желточного мешка
- смешанные опухоли

#### 2. Негерминативные опухоли яичка (4-5%)

- лейдигиома
- сертелиома

Часто опухоли имеют неоднородную структуру, объединяют два или три вида опухолей. Правое яичко страдает чаще. У 3% больных наблюдается двухстороннее поражение яичка.

До 60% первичных больных имеют уже регионарные и отдаленные метастазы. Опухоли яичка достаточно быстро метастазируют в забрюшинные лимфоузлы (периферические для яичка). Метастазы в паховые лимфоузлы выявляются в случаях пахового крипторхизма или прорастании опухоли в кожу мошонки. Отдаленные метастазы чаще поражают легкие, печень, головной мозг.

### Классификация TNM:

T – первичная опухоль (степень распространения оценивается после радикальной орхиэктомии – pT)

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pTo – первичная опухоль не определяется (например, гистологический рубец в яичке)

pTis – внутриканальцевая неоплазия

pT1 – опухоль ограничена яичком, может проникать не далее белочной оболочки

pT – опухоль яичка распространяется на вагинальную оболочку

pT3 – опухоль яичка распространяется на семенной канатик

pT4 – опухоль распространяется на мошонку

N – регионарные лимфоузлы

Nx – не достаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов

No – лимфоузлы не определяются

N1 – наличие метастазов в периферических лимфоузлах

M – отдаленные метастазы

Mx – недостаточно данных о наличии отдаленных метастазов

Mo – отдаленные метастазы не определяются

M1 – наличие отдаленных метастазов

M1a – метастазы в нерегионарные лимфоузлы или легкие

M1b – отдаленные метастазы, кроме метастазов в нерегионарные лимфоузлы или легкие

S- сывороточные опухолевые маркеры

Стадии подразделяются соответственно наличия и уровня повышения сывороточных опухолевых маркеров

Sx – определение недоступно или не проводилось

S0 – уровень в пределах нормы

	ЛДГ		ХГТ		АФП
S1	<1,5 N	и	< 5000	и	< 1000
S2	1,5-10 N	или	5000-50000	или	1000-10000
S3	> 10 N	или	> 50000	или	> 10000

N обозначает верхнюю границу нормы показателя ЛДГ

### Группировка по стадиям

Стадия 0	PTis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S0, Sx
Стадия I	pT <sub>1-4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	Sx
Стадия IA	pT <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S0
Стадия IB	pT <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	pT <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	pT <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	Любая pT/Tx	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	S1-3
Стадия II	Любая pT/Tx	N <sub>1-3</sub>	M <sub>0</sub>	Sx
Стадия IIA	Любая pT/Tx	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	Любая pT/Tx	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	S1
Стадия IIB	Любая pT/Tx	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	Любая pT/Tx	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	S1
Стадия IIC	Любая pT/Tx	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	S0
	Любая pT/Tx	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	S1
Стадия III	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1</sub> , M <sub>1a</sub>	Sx
Стадия IIIA	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1</sub> , M <sub>1a</sub>	S0
	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1</sub> , M <sub>1a</sub>	S1
	Любая pT/Tx	N <sub>1-3</sub>	M <sub>0</sub>	S2
Стадия IIIB	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1</sub> , M <sub>1a</sub>	S2
	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1</sub> , M <sub>1a</sub>	S3
Стадия IIIC	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1b</sub>	Любая S
	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1b</sub>	Любая S
	Любая pT/Tx	Любая N	M <sub>1b</sub>	Любая S

### Клиническая картина.

Часто течение опухоли яичка бессимптомно.

- Основной симптом – увеличение яичка и пальпируемое уплотнение в нем. Встречается у 80% больных.
- Безболезненное яичко, только у 10-15% больных наблюдается боль, что связано с большими размерами и прорастанием в канатик.
- Постепенное увеличение
- Гормональные нарушения, проявляющиеся гинекомастией, снижением половой активности
- Боли в пояснице и пальпируемое образование в брюшной полости в случае ретенции опухолевого яичка или метастазирования опухоли в забрюшинные лимфоузлы. При этом в яичке может быть очаг небольшого размера, неопределяемый при пальпации.
- Легочная симптоматика, обусловленная метастазами

### Диагностика.

Опухоли яичка относятся к визуальным локализациям .

- Осмотр – асимметрия мошонки и увеличение яичка
- Пальпация – наличие опухолевого узла в яичке
- УЗИ органов мошонки – наличие гетерогенного образования в яичке в 95% свидетельствует о злокачественном характере роста опухоли
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – может выявить увеличение парааортальных или паракавадных лимфоузлов, возможные метастазы в печень, изменение верхних мочевых путей в следствие механического давления метастазов опухоли.
- Исследование уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови – альфафетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина (βХГТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).  
Тератома, эмбриональный рак, опухоли желточного мешка ассоциируются в 60-80% с повышением одного или нескольких опухолевых маркеров
- КТ и рентгенография органов грудной полости – проводятся для определения распространенного процесса и планирования дальнейшего лечения.
- Аспирационная пункция яичка – проводится для морфологического исследования (цитологического).
- Пробное антибактериальное и противовоспалительное лечение – используется для дифференциальной диагностики с воспалительным процессом органов мошонки.

### Дифференциальная диагностика:

- Острый орхит



- Хронический неспецифический орхит
- Гранулематозный орхит.

**Лечение.**

При всех гистологических формах опухолей яичка наиболее эффективно комплексное и комбинированное лечение.

Лечение во всех случаях должно начинаться с выполнения односторонней высокой паховой орхифуникулэктомии под общим наркозом. В зависимости от гистологической структуры и стадии предлагаются различные варианты лечения:

- Семиномы чувствительны к облучению. При всех стадиях адьювантно проводят лучевую терапию 25-30 Гр на пути регионарного метастазирования со стороны пораженного яичка. Может применяться полихимиотерапия (ПХТ) по схемам ВЕР, ЕР.
- Несеминозные опухоли – в зависимости от стадии и состояния больного: неoadьювантный и адьювантный курс ПХТ по схемам ВЕР или ЕР.
- Профилактическая или лечебная забрюшинная лимфаденэктомия – стандарт лечения больных с опухолями яичка. Оперативный доступ – срединный.
- Операции по удалению отдаленных метастазов (легкие, головной мозг, печень) выполняются при их технической резектабельности.

**Прогноз.**

Прогноз определяет гистологическая структура и стадия процесса. Благоприятный прогноз может ожидаться при типичных семиномах. При эмбриональном раке, тератобластоме – прогноз несколько хуже. Опухоли неоднородного строения, хорионэпителиомы имеют неблагоприятный прогноз.

**Наблюдение.**

Диспансеризация больных проводится каждые 2-3 месяца.

Обязательное УЗ исследование органов брюшной полости, определение уровня АФП и  $\beta$ ХГТ в сыворотке крови. Рентгенография органов грудной клетки – 1 раз в 6 месяцев.

## **Рак мочевого пузыря**

### **Эпидемиология.**

Рак мочевого пузыря (РМП) среди злокачественных опухолей у мужчин составляет 4-4,5%, у женщин – 1-1,2%. Самая высокая заболеваемость наблюдается в индустриально развитых странах. К примеру, в США заболевает ежегодно более 50 тыс. человек, в России – около 12 тыс. человек, в Франции – 9 тыс. человек.

РМП чаще возникает у мужчин. Соотношение заболевших мужчин и женщин 4,2:1.

По возрастному составу среди больных РМП преобладают лица старше 60 лет.

### **Этиологические факторы:**

- Профессиональные – красильное, резиновое производство
- Курение. Риск заболеть у курящих в 2-3 раза выше.
- Лекарственные вещества (например, применение циклофосфида, фенаcetина)
- Состояние, сопровождающиеся хроническим уротазом
- Шистоматоз
- Радиактивное облучение
- Семейная предрасположенность
- Нарушение обмена триптофана в организме
- Питьевая вода – риск заболеть РМП при употреблении хлорированной воды возрастает в 1,8 раза.

### **Патологическая анатомия.**

95% всех опухолей мочевого пузыря (МП) имеют эпителиальную природу.

### **Гистологические формы:**

- Переходноклеточный рак - 54%
- Недифференцированный рак - 39%
- Плоскодифференцированный рак - 14%
- Аденокарцинома - 2%.

Около половины опухолей МП локализуются в области шейки и мочепузырного треугольника. Далее в порядке уменьшения идут боковые, передняя стенка, верхушка. Нередко встречаются две или более опухолей МП.

### **Морфологические типы новообразований:**

- 1) папиллярный (сосочковый)
- 2) инфильтративный
- 3) папиллярно-инфильтративный
- 4) рак in situ (выраженный полиморфизм клеток поверхностного эпителия).

### **Пути распространения:**

Лимфогенный – тазовые лимфоузлы.

Частота лимфогенного метастазирования резко увеличивается со степенью инфильтрации стенки: 12% - при поражении мышечного слоя и 74% - при вовлечении паравезикальной клетчатки.

Отдаленные метастазы встречаются у около 7% первичных больных: печень, легкие, кости.

### **Классификация TNM:**

- T – первичная опухоль
- Tx – не достаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 – первичная опухоль не определяется
- Ta – неинвазивная папиллярная карцинома
- Tis – carcinoma in situ: «плоская опухоль»
- T1 – опухоль распространяется субэпителиальную соединительную ткань
- T2 – опухоль распространяется на мышцу
- T2a – поверхностная мышца (внутренняя половина)
- T2b – глубокая мышца (внешняя половина)
- T3 – распространение опухоли на околопузырную клетчатку
- T3a – микроскопически
- T3b – макроскопически
- T4 – распространение опухоли на граничащие органы: простату, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
- T4a – опухоль распространяется на простату, матку, влагалище
- T4b – опухоль распространяется на стенку таза, брюшную стенку
- N – регионарные лимфоузлы
- Nx – не достаточно данных для оценки лимфоузлов
- N0 – нет признаков поражения регионарных лимфоузлов
- N1 – в одном лимфоузле не больше 2 см
- N2 – в одном лимфоузле не более 2 см, но не больше 5 см или в нескольких лимфоузлах не больше 5 см
- N3 – метастаз более 5 см
- M – отдаленные метастазы
- Mx – не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – отдаленные метастазы не определяются

M1 – наличие отдаленных метастазов

### Группировка по стадиям

Стадия 0a	Ta	N0	M0
Стадия 0is	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Стадия III	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
Стадия IV	Любая T	N1, 2, 3	M0
	Любая T	Любая N	M1

### Клиническая картина.

Гематурия – основной синдром (90%). Может быть микро- или макроскопической. Степень выраженности гематурии не отображает размеры опухоли.

Дизурия – встречается у 25-34% больных при локализации опухоли в шейке или инфильтративных формах заболевания.

Боли – ощущения, не связанные с актом мочеиспускания, свидетельствующие о запущенном заболевании. Боли отдают в промежность, крестец, низ живота.

Инфекция часто присоединяется к инфильтративным опухолям с распадом. Нередко возникает пиелонефрит.

Почечная недостаточность – результат вторичных изменений со стороны верхних мочевых путей при локализации опухоли в области устьев мочеточников.

### Диагностика.

- Ранние симптомы:
  - бессимптомная гематурия – чаще диагностируется при обычном анализе мочи
  - императивные позывы к мочеиспусканию.
- Физикальное исследование имеет при ранних стадиях ограниченное значение, кроме исключения сопутствующей патологии. В более поздних стадиях – при бимануальной пальпации возможно определить опухоль в просвете пузыря.
- Цистоскопия.  
Опухоли МП относятся к визуальным локализациям. Метод определяет характер, размеры, топiku опухоли. Кроме того, возможен забор материала для морфологического исследования.
- УЗИ – малоинвазивный, информативный метод, позволяющий определить распространенность опухоли за пределы МП, состояние верхних мочевых путей.
- Внутривенная урография – оценка анатомофункционального состояния почек и верхних мочевых путей, выявление дефекта заполнения МП.
- КТ – ценный метод для оценки инвазивных опухолей МП, метастазов в тазовые, забрюшинные лимфоузлы.
- ТУР-биопсия опухоли мочевого пузыря.

### Лечение.

Особенностью клинического течения РМП является частое рецидивирование опухоли у 35-85% больных после проведенного лечения, что связано с мультифокальностью зачатков опухолевого процесса. Поэтому проблема лечения РМП сложна и до конца не решена.

#### 1. Хирургическое:

- ТУР – эндоскопическое удаление визуально видимых образований МП. Показан при папиллярных неинвазивных опухолях МП (Ta, T1).
- Резекция – парциальное удаление стенки МП с опухолью. Оправдана у больных с папиллярными опухолями, расположенными на подвижной части МП – купол, задняя и боковые стенки.  
ТУР и резекция МП должны обязательно дополняться адьювантной терапией.
  - После ТУР поверхностных опухолей используют внутривезикулярную иммуно- (интерферон, вакцина БЦЖ) или химиотерапию (митомицин, адриобластин, тио-гэф).
  - После резекции может быть адьювантно использоваться лучевая терапия
- Цистэктомия (цистпростатэктомия) – удаление МП и простаты единым блоком. Показания – при местнораспространенном раке МП (T1-4N0M0), также при рецидивных опухолях.  
После выполнения цистэктомии существуют следующие методы отведения мочи:
  - внешнее – уретерокутанеостомия, операция Брикера, Кока;
  - внутреннее – двусторонняя уретеросигмостомия, операция Атта, Майнца II;
  - непрерывное – создание резервуара из тонкой или толстой кишки с низким градиентом давления, с пересадкой в него мочеточников, чем достигается наилучшая социальная и

медицинская реабилитация.

2. Лучевая терапия – стандартный метод лечения РМП. Проводится как за радикальной программой так и с палиативной целью.

Результаты тесно связаны с подведенной дозой и правильным отбором больных. Чем выше доза, тем выше ожидаемый результат. Сумарная очаговая доза должна быть не менее 60-65 Гр, при разовой 1,8-2,0 за фракцию. Более благоприятный прогноз имеют у больных с папиллярными образованиями, чем с солидными.

3. Химиотерапия.

Системная полихимиотерапия может проводиться в неоадьювантном и адьювантном режимах.

Основным показанием для этого вида лечения являются инвазивные формы РМП. Наиболее распространенные схемы лечения: М-VAC, CAP, сочетание гемцитабина с препаратами платины. Кроме внутривенного введения химиопрепаратов существует внутриартериальное селективное подведение препаратов непосредственно к сосуду питающему опухоль.

**Наблюдение.**

На первом году наблюдение после проведенного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес, на втором – 1 раз в 6мес, в дальнейшем – 1раз в год до 10 лет.

Обязательные методы исследования :

- цистоскопия
- цитологическое исследование мочи
- УЗИ органов брюшной полости
- Рентгенография органов грудной полости

**Прогноз.**

Прогноз определяет стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, развитие рецидивов.

Пятилетняя выживаемость для всех стадиях составляет в среднем 43%.

## Рак полового члена

### Эпидемиология.

Рак полового члена – это рак кожи органа. Среди раковых заболеваний у мужчин он составляет 0,3-1% в Европе и Северной Америке, 10-18% - в странах Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки.

### Этиологические факторы.

- В 60-80% случаев он развивается у мужчин с врожденным фимозом, что подтверждает гипотезу о канцерогенной роли смегмы, застаивающейся в препуциальной полости
- Около 30-40% больных раком полового члена имели предраковые заболевания этого органа:
  1. кожный рог (гиперкератозное поражение)
  2. облитерирующий кератитический баланит
  3. лейкоплакия (гиперкератическое поражение препуция)
  4. остроконечные кондиломы (поражение кожи группой вирусов папилломы человека)
  5. бовеноидный папулез (папулоподобное образование)
  6. саркома Капоши
  7. опухоль Бушке-Ливинштейна (гигантская кондилома)

### Патологическая анатомия.

Макроскопически опухоль может иметь эндофитную (язвенную, узловатую, воронковидную) и экзофитную (папиллярную, грибовидную) формы, однако все они со временем могут изъязвляться.

Чаще всего гистологически рак полового члена является плоскоклеточным (с ороговением, реже без ороговения). Более редко встречается базальноклеточная форма, очень редко – мозговик, скирр, меланокарцинома.

Новообразование распространяется с головки или венечной борозды на головку и внутренний листок крайней плоти. На кавернозные тела, мочеиспускательный канал, предстательную железу, прямую кишку процесс переходит только в крайне запущенных случаях без лечения.

Метастазирование:

- регионарное - пахово-бедренные и подвздошные лимфоузлы. У 50% больных увеличенные и плотные лимфоузлы являются реакцией на воспалительный процесс, почти всегда имеющийся в опухолевом очаге, а не метастазами. Метастатические лимфоузлы со временем спаиваются с кожей и могут распадаться с образованием язвы.
- отдаленные метастазы в печени, легких и других органах возникают редко.

### Классификация TNM:

T – первичная опухоль

T<sub>x</sub> – не достаточно данных для оценки первичной опухоли

T<sub>0</sub> – первичная опухоль не определяется

T<sub>is</sub> – carcinoma in situ

T<sub>a</sub> – неинвазивная бородавчатая карцинома

T<sub>1</sub> – опухоль распространяется субэпителиальную соединительную ткань

T<sub>2</sub> – опухоль распространяется на губчатое или пещеристое тело

T<sub>3</sub> – распространение опухоли на уретру или предстательную железу

T<sub>4</sub> – распространение опухоли на соседние органы

N – регионарные лимфоузлы

N<sub>x</sub> – не достаточно данных для оценки лимфоузлов

N<sub>0</sub> – нет признаков поражения регионарных лимфоузлов

N<sub>1</sub> – метастазы в одном поверхностном паховом лимфоузле

N<sub>2</sub> – метастазы в нескольких поверхностных лимфоузлах

N<sub>3</sub> – метастазы в глубоких паховых лимфоузлах или лимфоузлах таза

M – отдаленные метастазы

M<sub>x</sub> - не достаточно данных для определения отдаленных метастазов

M<sub>0</sub> – отдаленные метастазы не определяются

M<sub>1</sub> – наличие отдаленных метастазов

### Группировка по стадиям

Стадия 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия II	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия III	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0-2</sub>	M <sub>0</sub>
Стадия IV	T <sub>4</sub>	N <sub>x-3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>x-4</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>x-4</sub>	N <sub>x-3</sub>	M <sub>1</sub>

**Клиника.**

- В ранних стадиях рак полового члена протекает бессимптомно. Опухоль возникает в закрытой полости при фимозе, вначале не вызывает никаких ощущений, больной ее не замечает
- Безболезненное образование, которое прощупывается под крайней плотью.
- На головке полового члена может быть участок гиперемии, эрозии, язвы, трещины, бородавки, ворсинчатого образования, узла. Новообразование может быть покрыто сероватой пленкой, сухой корочкой, мокнущим за счет выделения серозной жидкости.
- Присоединении инфекции, изъязвления, развитие воспалительного процесса. Появляется жжение, зуд, иногда боль, неприятные ощущения при мочеиспускании, гнойные выделения, затруднение или, изредка, задержки мочеиспускания.
- При распаде опухоли могут образовываться свищи уретры, через которые выделяется моча при мочеиспускании, возникают гнойные и мочевые затеки, иногда кровотечения в результате эрозии сосудов.
- Интоксикация, сепсис, кахексия.

**Диагностика.**

- Хотя рак полового члена относится к визуальным локализациям диагностика затруднена в связи с развитием процесса чаще всего в закрытом мешке крайней плоти. После обнажения головки установить диагноз по характерной картине образования не тяжело.
- С целью уточнения диагноза выполняется соскоб из опухолевого очага для цитологического или биопсия из глубины опухоли для гистологического исследования
- Пальпация паховых лимфоузлов может выявить их увеличение и изменение консистенции. - УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфоузлов
- Рентгенография органов грудной полости
- Дифференциальную диагностику следует проводить с: сифилисом, туберкулезом, язвенным баланопоститом, лейкоплакией, эритроплакией, гиперкератозом, папилломатозом, стриктурой мочеиспускательного канала.

**Лечение.**

Выбор метода зависит от размеров опухоли, ее локализации, стадии заболевания. Оно может быть хирургическим, лучевым, медикаментозным, комбинированным. Сложность проблемы лечения рака полового члена состоит в том, что при стремлении к радикальному удалению опухоли необходимо сохранить функционирующий орган.

## 1. Хирургический лечение.

В зависимости от распространенности процесса может быть выполнен следующий бъем оперативного лечения:

- А) Криодеструкция
- Б) Круговое сечение крайней плоти
- В) Резекция головки
- Г) Частичная или полная ампутация полового члена
- Д) Эмаскуляция.

## 2. Лучевая терапия.

С целью облучения наиболее часто применяется близкофокусная рентгенотерапия (БФТ). ЛТ и ХТ применяются обычно в ранних стадиях заболевания и дают примерно одинаковые результаты.

При стадиях рака T<sub>1-2</sub> целесообразно перед операцией провести БФТ первичного очага и одновременно дистанционное облучение (ТГТ) области регионарных лимфоузлов.

В этих случаях может быть выполнена органосохраняющая операция.

## 3. Химиотерапевтическое лечение.

Для полихимиотерапии применяют блеомицином, винбластином, цисплатином, адриамицином, метатрексатом в качестве самостоятельного метода или в комбинации с облучением. Если при этом не удастся получить желаемого результата, выполняют резекцию, ампутацию органа или криодеструкцию патологического очага. Обязательно гистологическое исследование удаленной опухоли.

У больных с заболеванием в стадии T<sub>3</sub> при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах назначается комбинированное лечение: предоперационное облучение и/или ХТ и хирургическая операция в соответствующем объеме на первичном очаге и паховая лимфаденэктомия или операция Дюкена.

При стадии T<sub>4</sub> проводится паллиативное симптоматическое лечение.

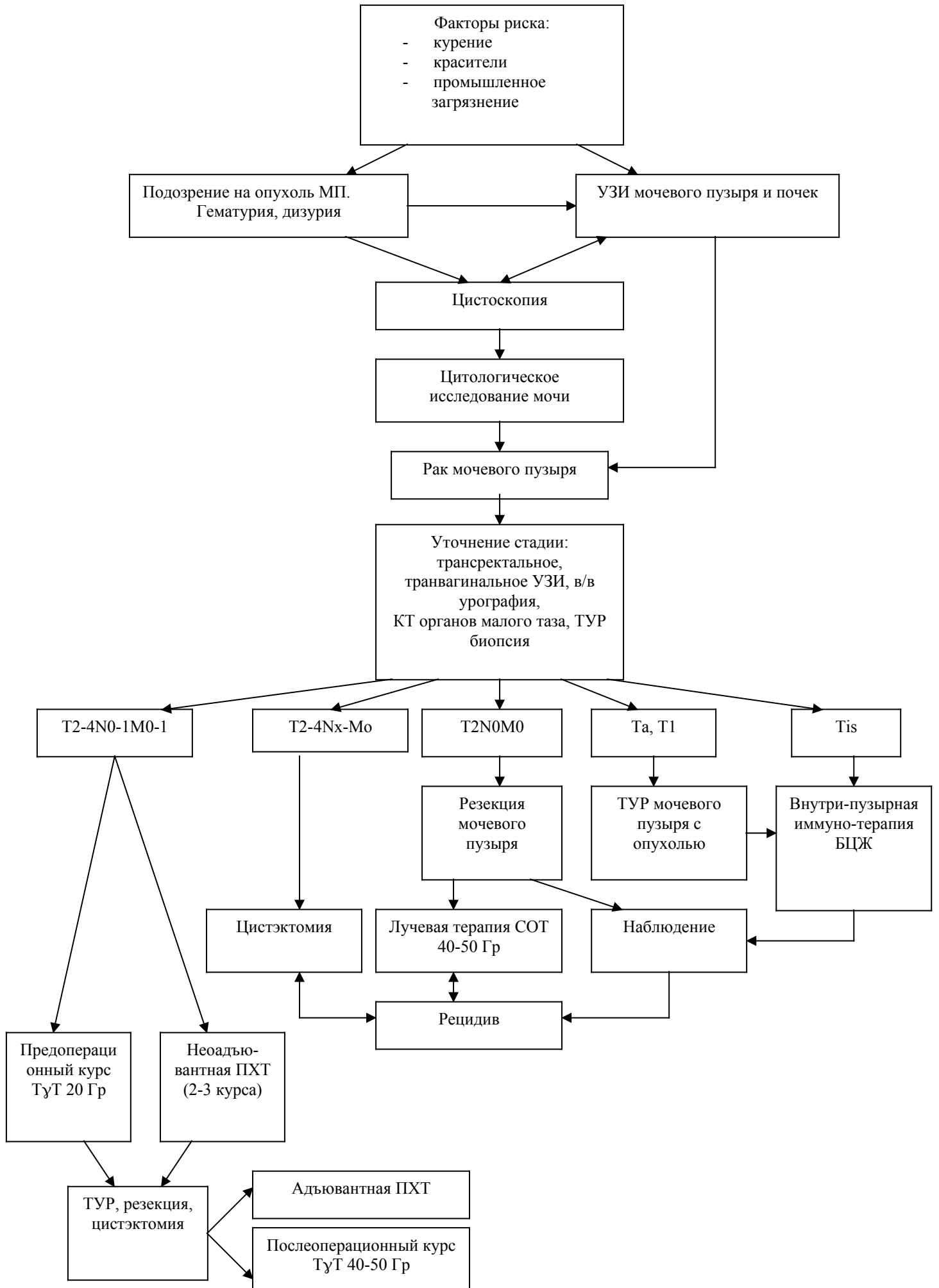
**Прогноз.**

Прогноз зависит от стадий заболевания: в ранних – при адекватном лечении – благоприятный, в поздних – неблагоприятный.

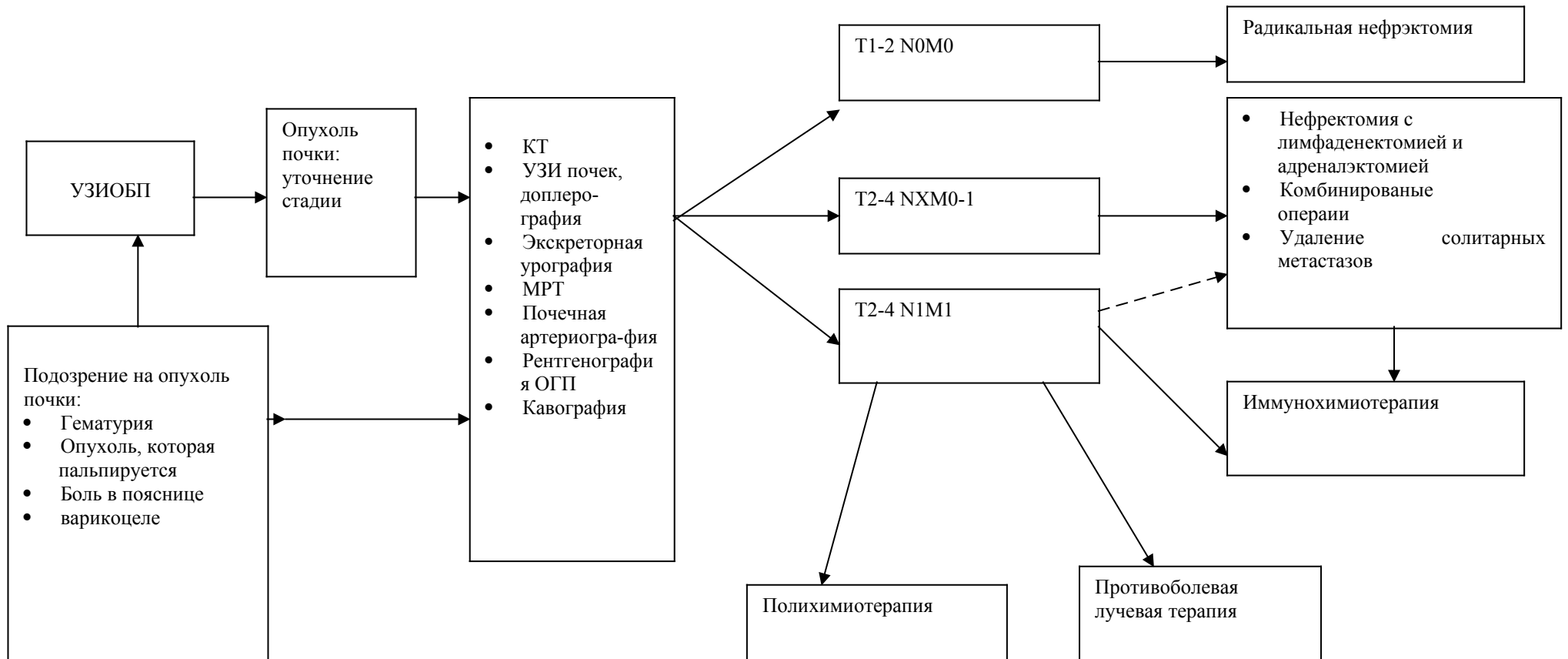
Пятилетнее выживание при I стадии превышает 90%, II – 60-70%, III – 25-30%, IV – до 5%.

Профилактика заключается в ранней диагностике и рациональном лечении предопухолевых заболеваний (папилломатоз, лейкоплакия, эритроплакия (болезнь Кейра), гиперкератоз (кожный рог), своевременное устранение фимоза, соблюдение правил личной гигиены (ежедневный туалет препуциального мешка).

# Рак мочевого пузыря

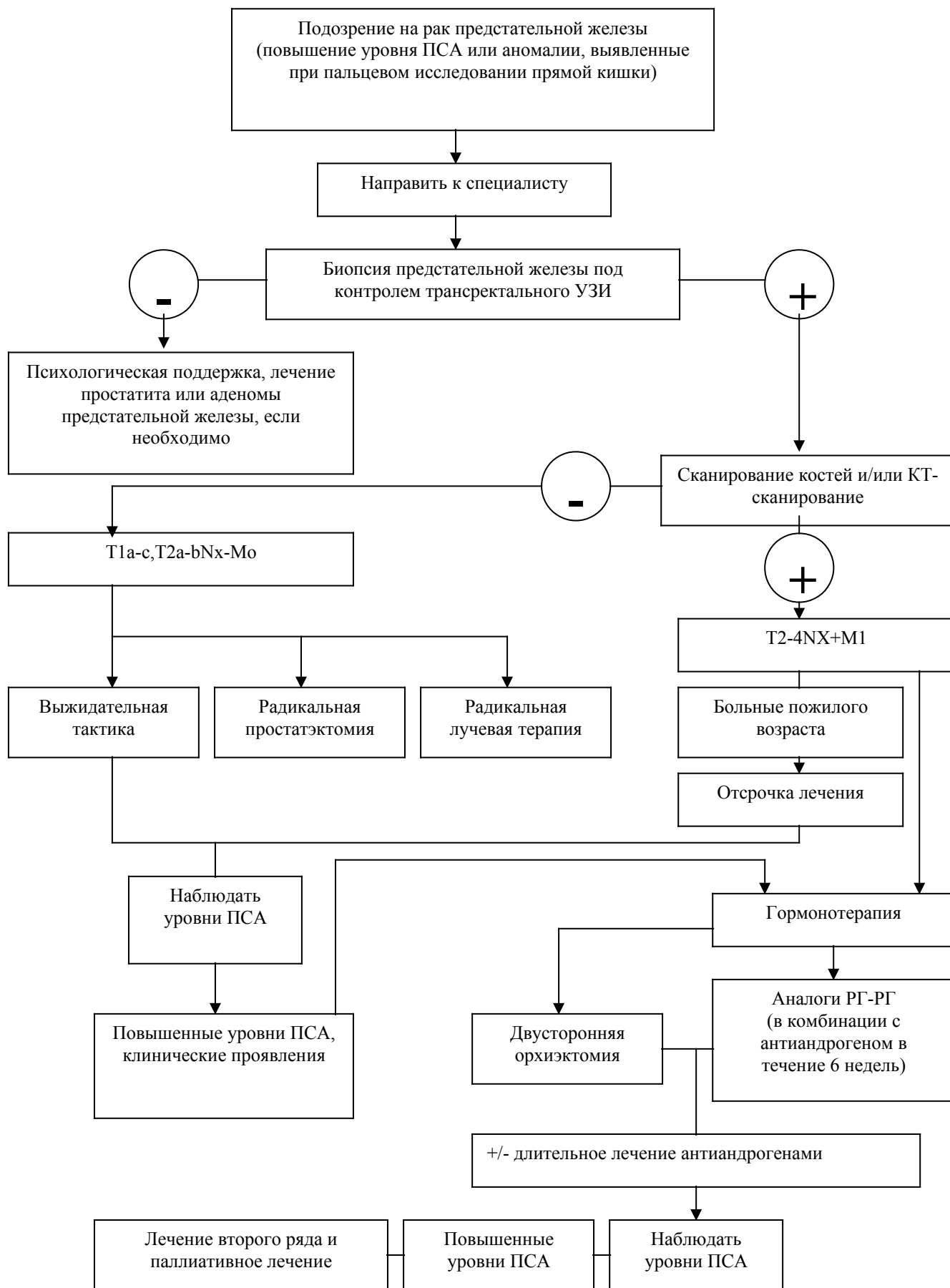


## Рак почки

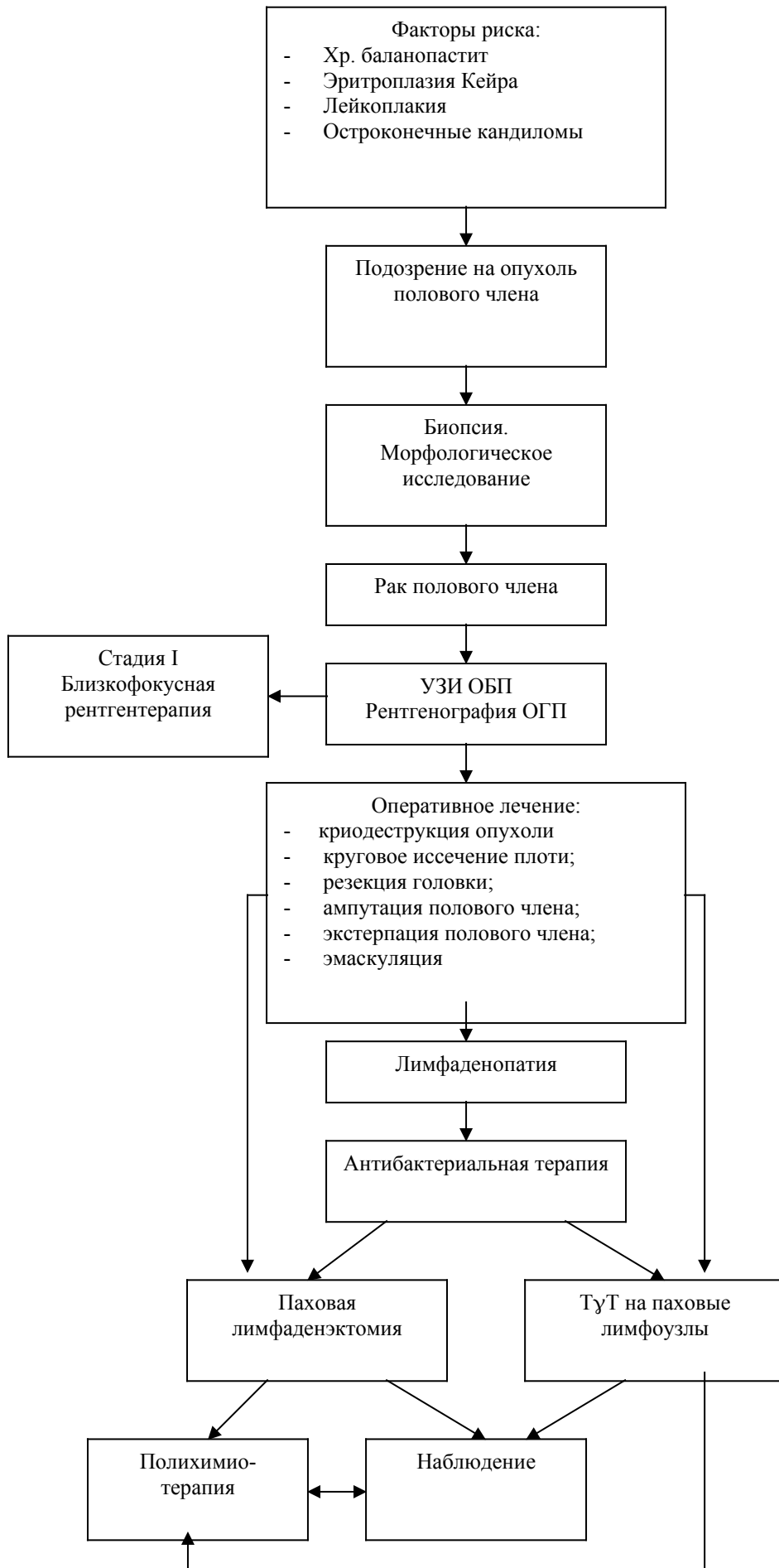




## Рак предстательной железы



## Рак полового члена



## **Болезнь Ходжкина (злокачественная лимфома Ходжкина)**

### **Заболеваемость:**

Заболеваемость болезнью Ходжкина в Европе составляет 2,2 на 100 000 населения, смертность – 0.7 на 100 000 населения. Заболеваемость в Украине среди взрослого населения составляет 1,44 на 100 000.

### **Диагноз.**

Гистологический диагноз следует устанавливать согласно ВОЗ классификации на основании эксцизионной биопсии лимфатического узла, при этом желательно иметь достаточно материала для приготовления как свежемороженых, так и фиксированных в формалине препаратов.

Классическая болезнь Ходжкина включает в себя варианты:

- нодулярного склероза
- смешанно-клеточный вариант
- лимфоидного истощения
- обогащенный лимфоцитами классический вариант

### **Определение стадии и группы риска.**

Необходимые обследования для определения стадии заболевания включают в себя:

- КТ органов брюшной полости
- рентгенографию или КТ органов грудной полости
- биопсию костного мозга

Проведение лапаротомии для определения стадии заболевания не рекомендуется. Проведение PET или галлиевого сканирования также может рассматриваться как опция дополнительно к КТ

Дополнительные методы обследования:

- общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы
- биохимический анализ крови с определением ЛДГ, щелочной фосфатазы,

альбумина и ЛДГ.

### **Факторы риска при болезни Ходжкина:**

- В-симптомы: повышение температуры выше 38 С, профузная ночная потливость, потеря веса более чем на 10% за последние 6 мес
- большая опухолевая масса: опухоль более 10 см в диаметре или тень средостения более чем 1/3 диаметра грудной клетки
- поражение экстранодальных зон
- массивное поражение селезенки,
- СОЭ более чем 50 мм/час или 30 мм/час в сочетании с В-симптомами,
- поражение более 3 зон лимфатических узлов,
- возраст старше 60 лет
- анемия
- уровень лактатдегидрогеназы выше нормы
- низкий уровень альбумина в сыворотке крови
- гистологический вариант лимфоидного истощения

Стадирование проводится согласно классификации Ann-Arbor с указанием наличия В-симптомов.

### **Система стадирования НЗЛ по Ann-Arbor:**

Стадия I – поражение одного региона лимфоузлов или одного экстранодального органа или участка (IE);

Стадия II – поражение двух или более регионов лимфоузлов по одну сторону диафрагмы, или локализованное поражение экстранодальных органов или участков (IIE), или лимфатических узлов одного или более регионов по одну сторону диафрагмы;

Стадия III – поражение лимфатических узлов или органов по обе стороны диафрагмы, которое также может сопровождаться локализованным поражением экстранодального органа или участка (IIIE), или селезенки (IIIS), или их одновременным поражением (IIISE);

Стадия IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или более отдаленного экстранодального органа с одновременным поражением лимфоузлов или без такового

В: лихорадка, профузная потливость, прогрессирующая потеря веса

А: без вышеуказанных симптомов

Для оценки группы риска развития рецидива и выбора корректной терапии необходимо определить наличие большой опухолевой массы (bulky-disease), вовлечение в патологический процесс селезенки и экстранодальных зон.

### **План лечения.**

Лечение зависит от стадии заболевания и факторов риска:

- Клиническая стадия I или II без факторов риска: 2-4 курса ABVD (или эквивалентный режим) в комбинации с лучевой терапией на очаги поражения в дозе 30-36 Гр.

- Клиническая стадия I или II с наличием одного или более факторов риска 4 курса ABVD (или эквивалентный режим) в комбинации с лучевой терапией на очаги поражения в дозе 30-

36 Гр.

• Клиническая стадия III или IV: 8 курсов ABVD (или BEACOPP, или MOPP/ABV).  
Лучевая терапия в дозе 30-36 Гр проводится только на зоны большой опухолевой массы (больше чем 7,5 см в диаметре) или зоны резидуальной опухоли после химиотерапии.

Режим ABVD:

Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1,15 дни

Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1,15 дни

Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1,15 дни

Дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1,15 дни

Курсы повторяются при восстановлении уровня лейкоцитов бодем чем  $3 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов бодем чем  $100 \times 10^9/\text{л}$

Режим COPP/ABV

Циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 8-й дни

Винкристин 2 мг внутривенно 1-й и 8-й дни

Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-14 дни

Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-14 дни

Доксорубин 35 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 8-й день

Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 15-й дни

Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 15-й дни

Курсы проводятся каждые 8 недель

Режим BEACOPP

Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 8 день

Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни

Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Циклофосфамид 650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Винкристин 2 мг внутривенно 1-й день

Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Стандфорд V

Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 15-й дни

Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й и 15-й дни

Мустарген 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Винкристин 2 мг внутривенно 1-й и 8-й дни

Блеомицин 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 8-й и 22-й дни

Этопозид 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 15-й и 16-й дни

Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в таблетках через день

Курсы проводятся каждые 4 недели

При рефрактерности к стандартному лечению или развитию рецидива заболевания терапия выбора является высокодозовая химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток.

Перед высокодозовой химиотерапией проводятся 1-3 курса „сальвадж-терапии” второй/третьей линии по схемам:

ESHAP:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Этопозид 40-60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Метил преднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

DHAP:

Дексаметазон 40 мг в таблетках 1-4 дни

Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> x 2 введения внутривенно 1-й день

ISHAP:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Идарубин 3-5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Метилпреднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

## Деха-ВЕАМ

Дексаметазон 8 мг в таблетках 3 раза в день 1-10 дни

Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2-й день

Мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3-й день

Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни

Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни

### **Оценка ответа.**

Оценку ответа (рестадирование) необходимо проводить после 4 курсов ПХТ, а также после последнего курса химио или химиолучевой терапии. Рекомендуется проводить клиническое обследование, лабораторное обследование (по параметрам, указанным выше) и радиографическое исследование тех зон, которые были вовлечены в процесс. Больным, у которых ответ на терапию согласно радиографического обследования, неполный, следует провести биопсию пораженного участка/лимфатического узла для определения активности процесса. Возможно проведение повторных радиографических исследований.

### **Критерии ремиссии:**

#### **Полная ремиссия (ПР):**

1. Полное исчезновение всех клинических признаков заболевания, а также симптомов, связанных с основным заболеванием; нормализация биохимических показателей (например, ЛДГ)

2. Нормализация размеров лимфоузлов и всех лимфоидных органов.

3. Если размеры лимфоузлов до начала терапии составляли более чем 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до 1,5 см. Если размеры пораженных лимфоузлов составляли от 1,1 до 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до менее чем 1 см. или же уменьшение размеров лимфоидных органов в сумме более чем на 75%)

4. Если в момент установления диагноза было зарегистрировано увеличение селезенки на основании данных КТ (УЗИ), то при установлении полной ремиссии необходимо получить данные за уменьшение размеров селезенки, а также отсутствие данных за увеличение при пальпации. Однако, не требуется полной нормализации размеров селезенки, так как признаки спленомегалии могут быть следствием анатомических особенностей пациента, использования гранулоцитарных стволовых факторов или иметь другие причины. Отсутствие нодального поражения селезенки. Уменьшение в размерах других органов, которые были увеличены при установлении диагноза лимфомы, таких как печень, почки и т.д.

5. Если в момент установления диагноза зарегистрировано вовлечение в процесс костного мозга, то при рестадировании необходимо получить данные об отсутствии поражения костного мозга по данным аспирата и биопсии, выполненных в тех же местах, что и при первоначальном исследовании. Размеры биоптата должны быть не менее 20 мм. Нет необходимости выполнения иммунофенотипирования, молекулярных или цитогенетических исследований.

#### **Полная ремиссия неподтвержденная (ПРн):**

Определение ЧРн относится к больным, у которых обнаружены критерии 1 и 3 из определения ПР, однако, обнаруживается одна из следующих особенностей:

1. Размер резидуальных лимфоузлов более чем 1,5 см по максимальному диаметру или уменьшение более чем на 75%

2. \*Сомнительные данные при исследовании костного мозга: повышение количества или скоплений лимфоцитов, однако, без признаков атипии)

#### **Частичная ремиссия (ЧР):**

Характеризуется одним из нижеперечисленных критериев:

1. >50% уменьшение в диаметре шести лимфатических узлов наибольших размеров или лимфоидных зон. При этом необходимым условием является:

а) оценка как минимум в двух перпендикулярных размерах;

б) по возможности они должны быть в разных зонах тела больного

в) сюда должны быть включены медиастинальная и ретроперитонеальная зоны. Отсутствие увеличения в размерах других лимфатических узлов, печени или селезенки

2. Уменьшение в размерах узлов в селезенке или печени по меньшей мере на 50%.

3. Состояние костного мозга не имеет значения при оценке частичной ремиссии, так как этот показатель относится к неизмеряемым. Однако, если имеется поражение костного мозга, то необходимо указать принадлежность типа патологических клеток (например, мелкие лимфоциты с расщепленным ядром и т.д.)

4. Отсутствие поражения новых участков.

#### **Стабильное течение заболевания (СС):**

Заключение о стабильном течении заболевания можно сделать в отношении больных, у которых:

- не наступило ни полной ни частичной ремиссии
- нет признаков прогрессирования заболевания

**Рецидив заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ПР или ПРн:

1. Появление новых очагов поражения или увеличение более чем на 50% старых очагов поражения.
2. >50% увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла.

**Прогрессирование заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ЧР или наблюдалось отсутствие ответа на терапию):

1. >50% увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла.
2. Появление новых очагов поражения во время терапии или по ее окончании.

**Наблюдение.**

После завершения лечения контроль показателей периферической крови и осмотр пациентов осуществляется каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет, после чего 1 раз в год.

Контроль лабораторных показателей и рентгенологический контроль осуществляется через 6, 12 и 24 месяца после завершения терапии, в последующем – по мере необходимости.

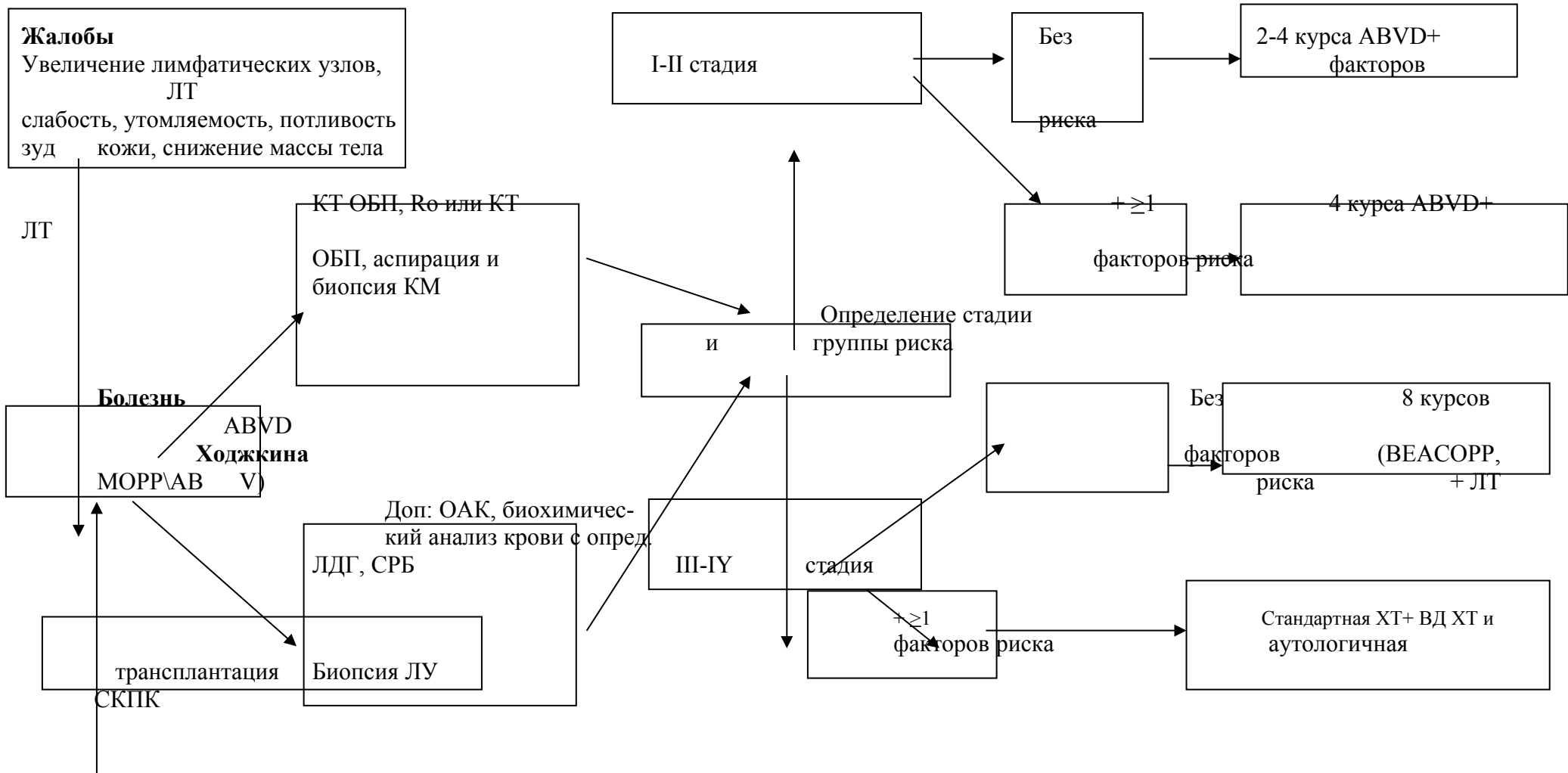
КТ и другие специальные обследования проводятся по завершению всего лечения. В последующем выполнение КТ рекомендуется только для оценки резидуальной опухолевой массы.

У больных, которые получили лучевую терапию на область шеи необходимо проводить оценку функции щитовидной железы 1 раз в год в течение 5 лет после завершения терапии.

Женщинам в менопаузе, особенно в возрасте до 25 лет, которые получили лучевую терапию на область грудной клетки, необходимо проводить клинический скрининг в связи с возможным развитием рака молочной железы, а женщинам в возрасте 40-50 лет – выполнять маммографию.

**Список литературы:**

1. A revised European-American classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group., Blood, V.84, N5, pp 1361-1393.
2. Minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease, 2003- ESMO.



## **Неходжкинские злокачественные лимфомы (впервые выявленные) из группы промежуточного и высокого риска**

### **Заболеваемость:**

Крупноклеточные лимфомы (НЗЛ) составляют около 30% всех неходжкинских злокачественных лимфом. Уровень заболеваемости повышается с возрастом: в возрасте 35-39 составляет 0.3 на 100 000 населения, а в возрасте 80-84 лет – 26.6 на 100 000 населения.

Согласно REAL-классификации к лимфомам промежуточной и высокой группы риска относятся:

Агрессивные лимфомы (промежуточная группа риска):

- Фолликулярная крупноклеточная (степень III)
- Диффузная крупноклеточная лимфома
- Зрелые (периферические) Т-клеточные лимфомы
- Лимфома из клеток мантийной зоны
- Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- Анапластическая крупноклеточная лимфома

Очень агрессивные лимфомы (высокая группа риска)

- лимфома Беркитта
- Т-лимфобластная

### **Диагноз.**

Диагноз устанавливается на основании экцизионной биопсии лимфатического узла, при этом желательно иметь достаточно материала для приготовления как свежемороженых, так и фиксированных в формалине препаратов.

Установление диагноза на основании пункционной биопсии допускается только в том случае, когда пациент требует немедленного начала терапии или же в той клинической ситуации, когда состояние больного расценивается как некурабельное.

### **Определение стадии и группы риска.**

Необходимые обследования для определения стадии заболевания включают в себя:

- КТ органов брюшной полости,
- рентгенографию или КТ органов грудной полости,
- аспирацию и биопсию костного мозга.
- спинномозговую пункцию

При проведении диагностической спинномозговой пункции рекомендуется проводить профилактическое введение цитозара и метотрексата больным из группы высокого риска (которые имеют более чем два фактора неблагоприятного прогноза согласно международному прогностическому индексу, например, вовлечение костного мозга, яичек, позвоночника или основания черепа).

Дополнительные методы обследования:

- общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы
- биохимический анализ крови с определением уровня ЛДГ и мочевины
- маркеры вирусного гепатита В и С, а также ВИЧ – инфекции.
- для В-клеточных лимфом также рекомендуется выполнение электрофореза белков сыворотки крови.

Стадирование проводится согласно классификации Ann-Arbor с обязательным указанием наличия большой опухолевой массы (bulky disease).

### **Система стадирования НЗЛ по Ann-Arbor:**

Стадия I – поражение одного региона лимфоузлов или одного экстранодального органа или участка (IE);

Стадия II – поражение двух или более регионов лимфоузлов по одну сторону диафрагмы, или локализованное поражение экстранодальных органов или участков (IE), или лимфатических узлов одного или более регионов по одну сторону диафрагмы;

Стадия III – поражение лимфатических узлов или органов по обе стороны диафрагмы, которое также может сопровождаться локализованным поражением экстранодального органа или участка (IIIIE), или селезенки (IIIS), или их одновременным поражением (IIISE);

Стадия IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или более отдаленного экстранодального органа с одновременным поражением лимфоузлов или без такового

В: лихорадка, профузная потливость, прогрессирующая потеря веса

А: без вышеуказанных симптомов

Для оценки группы риска и определения прогноза заболевания рекомендуется использование международного прогностического индекса (МПИ).

### **Факторы риска:**

- Возраст старше 60 лет
- Стадия II или III
- Экстранодальные очаги
- Общее состояние по шкале ECOG >2



- Уровень ЛДГ выше нормы

Каждому фактору риска соответствует 1 балл. В зависимости от количества баллов формируют 4 группы риска:

Количество баллов	Группа риска	% полных ремиссий	5-летняя выживаемость без заболевания	5-летняя общая выживаемость
0 или 1	Низкая	87%	70%	73%
2	Низкая/промежуточная	67%	50%	51%
3	Промежуточная/высокая	55%	49%	43%
4 или 5	Высокая	44%	40%	26%

#### План лечения.

Терапия, направленная на полное излечение: стандартным лечением для агрессивных неходжкинских лимфом является режим СНОР или другой эквивалентный антрациклин-содержащий режим. Курсы проводятся каждый 21-й день, общая продолжительность терапии: 6-8 циклов.

Для больных из группы низкого и промежуточного риска возможно проведение максимально 6 курсов химиотерапии. Рекомендуется последующее облучение зон bulky disease.

Не рекомендуется редуцировать дозы цитостатических препаратов во избежание нейтропении. Для профилактики развития фебрильной нетропении показано назначение гемопоэтических ростовых факторов.

- I-II стадия заболевания: 3-4 курса СНОР (или любой другой антрациклин-содержащий режим). Курсы повторяются каждые 3 недели. После завершения химиотерапии проводится облучение вовлеченных областей в дозе 30-36 Гр.
- III или IV стадия заболевания: 6-8 курсов СНОР (или любой другой эквивалентный антрациклин-содержащий режим). Курсы проводятся каждый 21-й день. После завершения химиотерапии проводится облучение зон большой опухолевой массы в дозе 30-36 Гр.

#### Режим СНОР:

Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день  
 Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день  
 Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день  
 Преднизолон 50 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни

- Больным молодого возраста при наличии факторов неблагоприятного прогноза после стандартной инициальной терапии показано проведение высокодозовой химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток

- При резистентности к стандартной терапии и при рецидиве заболевания показано проведение высокодозовой химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток

- Перед высокодозовой химиотерапией проводится 1-3 курса „сальвадж-терапии” второй/третьей линии по схемам:

#### ДНАР:

Дексаметазон 40 мг в таблетках 1-4 дни  
 Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни  
 Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> x 2 введения внутривенно 1-й день

#### ЕШАР:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день  
 Этопозид 40-60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни  
 Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией  
 Метил преднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

#### ISНАР:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день  
 Идарубин 3-5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией  
 Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией  
 Метилпреднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

#### Деха-ВЕАМ

Дексаметазон 8 мг в таблетках 3 раза в день 1-10 дни  
 Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2-й день  
 Мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3-й день  
 Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни  
 Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни

### **Оценка ответа.**

Оценку ответа (рестадирование) необходимо проводить после 4 курсов ПХТ, а также после последнего курса химио или химиолучевой терапии. Рекомендуется проводить клиническое обследование, лабораторное обследование и радиографическое исследование тех зон, которые были вовлечены в процесс. Больным, у которых ответ на терапию согласно радиографического обследования, неполный, следует провести биопсию пораженного участка/лимфатического узла для определения активности процесса. Возможно проведение повторных радиографических исследований.

### **Критерии ремиссии:**

#### **Полная ремиссия (ПР):**

1. Полное исчезновение всех клинических признаков заболевания, а также симптомов, связанных с основным заболеванием; нормализация биохимических показателей (например, ЛДГ). Нормализация размеров лимфоузлов и всех лимфоидных органов.

2. Если размеры лимфоузлов до начала терапии составляли более чем 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до 1,5 см. Если размеры пораженных лимфоузлов составляли от 1,1 до 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до менее чем 1 см. или же уменьшение размеров лимфоидных органов в сумме более чем на 75%)

3. Если в момент установления диагноза было зарегистрировано увеличение селезенки на основании данных КТ (УЗИ), то при установлении полной ремиссии необходимо получить данные за уменьшение размеров селезенки, а также отсутствие данных за увеличение при пальпации. Однако, не требуется полной нормализации размеров селезенки, так как признаки спленомегалии могут быть следствием анатомических особенностей пациента, использования гранулоцитарных стволовых факторов или иметь другие причины. Отсутствие нодального поражения селезенки. Уменьшение в размерах других органов, которые были увеличены при установлении диагноза лимфомы, таких как печень, почки и т.д.

4. Если в момент установления диагноза зарегистрировано вовлечение в процесс костного мозга, то при рестадировании необходимо получить данные об отсутствии поражения костного мозга по данным аспирата и биопсии, выполненных в тех же местах, что и при первоначальном исследовании. Размеры биоптата должны быть не менее 20 мм. Нет необходимости выполнения иммунофенотипирования, молекулярных или цитогенетических исследований.

#### **Полная ремиссия неподтвержденная (ПРн):**

Определение ЧРн относится к больным, у которых обнаружены критерии 1 и 3 из определения ПР, однако, обнаруживается одна из следующих особенностей:

1. Размер резидуальных лимфоузлов более чем 1,5 см по максимальному диаметру или уменьшение более чем на 75%

2. \*Сомнительные данные при исследовании костного мозга: повышение количества или скоплений лимфоцитов, однако, без признаков атипии)

#### **Частичная ремиссия (ЧР):**

Характеризуется одним из нижеперечисленных критериев:

1. >50% уменьшение в диаметре шести лимфатических узлов наибольших размеров или лимфоидных зон. При этом необходимым условием является:

а) оценка как минимум в двух перпендикулярных размерах;

б) по возможности они должны быть в разных зонах тела больного;

в) сюда должны быть включены медиастинальная и ретроперитонеальная зоны;

г) отсутствие увеличения в размерах других лимфатических узлов, печени или селезенки.

2. Уменьшение в размерах узлов в селезенке или печени, по меньшей мере на 50%.

3. Состояние костного мозга не имеет значения при оценке частичной ремиссии, так как этот показатель относится к неизмеряемым. Однако, если имеется поражение костного мозга, то необходимо указать принадлежность типа патологических клеток (например, мелкие лимфоциты с расщепленным ядром и т.д.)

4. Отсутствие поражения новых участков.

#### **Стабильное течение заболевания (СС):**

Заключение о стабильном течении заболевания можно сделать в отношении больных, у которых:

- не наступило ни полной ни частичной ремиссии
- нет признаков прогрессирования заболевания

#### **Рецидив заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ПР или ПРн

1.Появление новых очагов поражения или увеличение более чем на 50% старых очагов поражения

2.>50% увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла

#### **Прогрессирование заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ЧР или наблюдалось отсутствие ответа на терапию)

1.>50% увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла

2.Появление новых очагов поражения во время терапии или по ее окончании

#### **Наблюдение.**

Физикальный осмотр: каждые 3 месяца в течение первых 2 лет наблюдения, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет и в последующем 1 раз в год. Особое внимание следует обращать. Рекомендуется проводить клиническое обследование, лабораторное обследование (как перечислено выше) и радиографическое исследование тех зон, которые были вовлечены в процесс (уточнить корректность перевода). Больным, у которых ответ на терапию согласно радиографического обследования, неполный, следует провести биопсию пораженного участка/лимфатического узла для определения активности процесса. Возможно проведение повторных радиографических исследований.

После завершения лечения контроль показателей периферической крови и осмотр пациентов осуществляется каждые 3 месяца в течение первых двух лет наблюдения, затем каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет, после чего 1 раз в год.

Контроль лабораторных показателей (общий анализ крови, ЛДГ) и рентгенологический контроль осуществляется через 3, 6, 12 и 24 месяца после завершения терапии, в последующем – по мере необходимости.

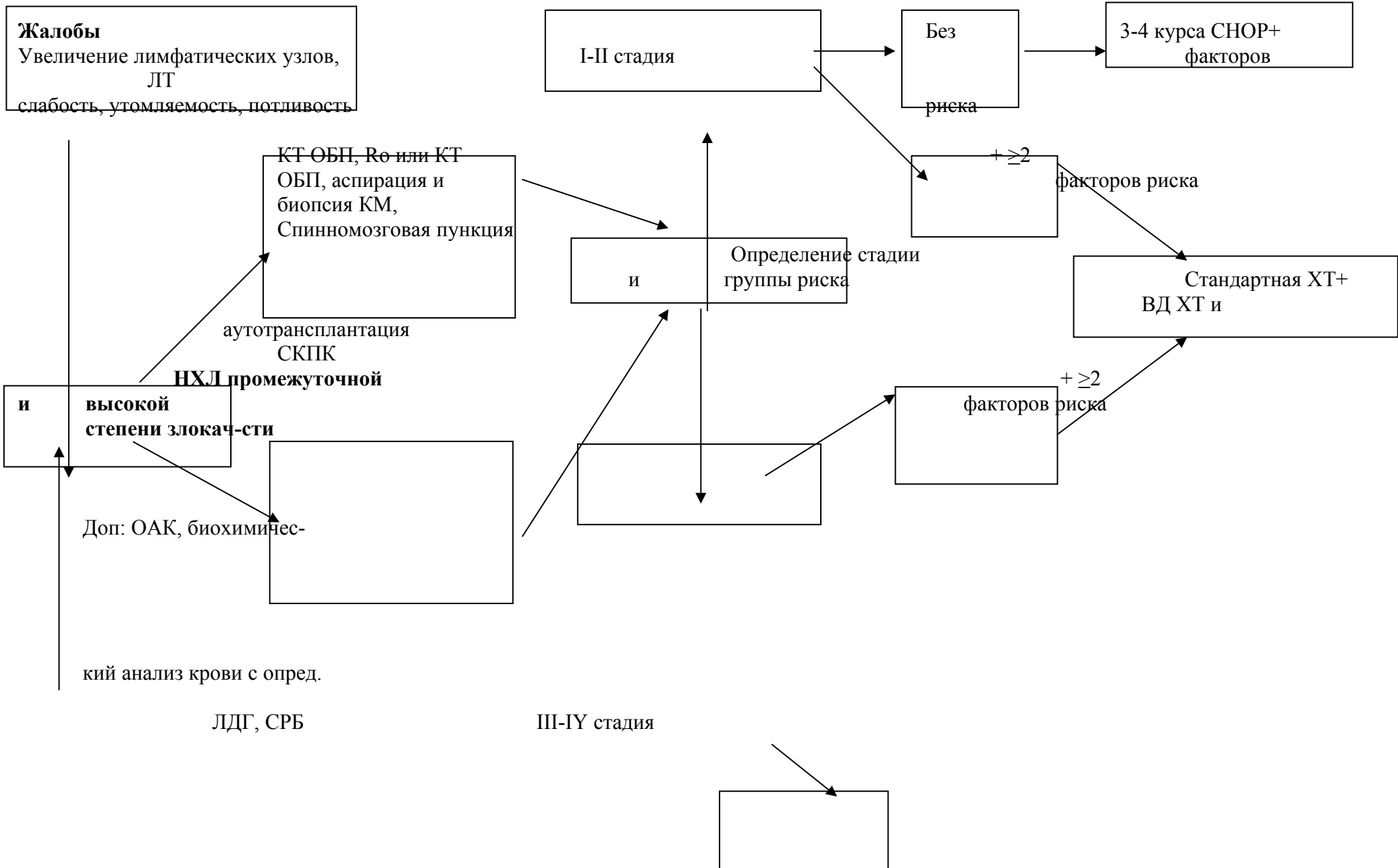
КТ и другие специальные обследования проводятся по завершению всего лечения. В последующем выполнение КТ рекомендуется только для оценки резидуальной опухолевой массы.

У больных, которые получили лучевую терапию на область шеи необходимо проводить оценку функции щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет после завершения терапии.

Женщинам в менопаузе, особенно в возрасте до 25 лет, которые получили лучевую терапию на область грудной клетки, необходимо проводить клинический скрининг в связи с возможным развитием рака молочной железы, а женщинам в возрасте 40-50 лет – выполнять маммографию.

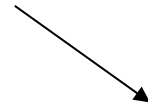
#### **Список литературы:**

1. Harris N., Jaffe E.S., Stein H. Et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
2. Harris N., Jaffe E.S., Diebold J. et al. World Health Organisation classification of neoplastic disease of hemopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committy meeting -Airlie house, Virginia, November 1997. J.Clin Oncol, 1999; 17, 3835.
3. Minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. 2003- ESMO.



Биопсия лимфатического узла

Без факторов  
риска



6-8 курсов СНОР+ЛТ

## **Неходжкинские крупноклеточные злокачественные лимфомы (впервые выявленные) низкой степени риска (индолентные).**

Согласно REAL-классификации к индолентным лимфомам относятся:

- Фолликулярная лимфома (I,II степени, диффузная из малых лимфоцитов)
- Лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT- лимфома)
- Лимфома из клеток маргинальной зоны (нодальная)
- В-клеточный хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов.
  
- Лимфоплазмочитарная лимфома

### **Заболееваемость:**

Индолентные лимфомы составляют около 40% всех неходжкинских злокачественных лимфом.

Заболееваемость составляет около 30 случаев на 100 000 населения.

### **Определение стадии и группы риска.**

**Необходимые обследования** для определения стадии заболевания включают в себя:

- КТ органов брюшной полости,
- рентгенография или КТ органов грудной полости,
- аспирация и биопсия костного мозга.

### **Дополнительные методы обследования:**

- общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы
- биохимический анализ крови с определением ЛДГ и мочевой кислоты,
- маркеры вирусного гепатита В и С, а также ВИЧ – инфекции.

Стадирование проводится согласно классификации Ann-Arbor с обязательным указанием наличия большой опухолевой массы (bulky disease).

### **Система стадирования НЗЛ по Ann-Arbor:**

Стадия I – поражение одного региона лимфоузлов или одного экстранодального органа или участка (IE);

Стадия II – поражение двух или более регионов лимфоузлов по одну сторону диафрагмы, или локализованное поражение экстранодальных органов или участков (IIE), или лимфатических узлов одного или более регионов по одну сторону диафрагмы;

Стадия III – поражение лимфатических узлов или органов по обе стороны диафрагмы, которое также может сопровождаться локализованным поражением экстранодального органа или участка (IIIE), или селезенки (IIIS), или их одновременным поражением (IIISE);

Стадия IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или более отдаленного экстранодального органа с одновременным поражением лимфоузлов или без такового

В: лихорадка, профузная потливость, прогрессирующая потеря веса

А: без вышеуказанных симптомов

**Для оценки группы риска и определения прогноза заболевания** рекомендуется использование международного прогностического индекса (МПИ).

### **Факторы риска:**

- Возраст старше 60 лет
- Стадия II или III
- Экстранодальные очаги
- Общее состояние по шкале ECOG >2
- Уровень ЛДГ выше нормы

Каждому фактору риска соответствует 1 балл. В зависимости от количества баллов формируют 4 группы риска:

Количество баллов	Группа риска	% полных ремиссий	5-летняя выживаемость без заболевания	5-летняя общая выживаемость
0 или 1	Низкая	87%	70%	73%
2	Низкая/промежуточная	67%	50%	51%
3	Промежуточная/высокая	55%	49%	43%
4 или 5	Высокая	44%	40%	26%

### **План лечения:**

- При 1-2 стадии заболевания возможно проведение изолированно лучевой терапии локально на зону поражения в дозе 35-40 Гр. При таком подходе уровень 5-летних ремиссий составляет более 50%. Возможно сочетание ЛТ и химиотерапии, что приводит к удлинению ремиссий, но не улучшает общую выживаемость

- При 3-4 стадиях заболевания заболевания возможно применение 3 подходов:

А) наблюдение

Показано больным без факторов неблагоприятного прогноза и признаков активности заболевания. Лечение следует начинать немедленно при появлении признаков активности процесса.

Б) стандартная химиотерапия и/или лучевая терапия

- Лейкеран (хлорбутин, хлорамбуцил) в дозе 0,1-0,2 мг/кг в таблетках в день в течение 7-14 дней каждые 28 дней или
- Лейкеран в дозе 0,4-0,6 мг/кг в таблетках 1 раз в 2 недели с постепенным наращиванием дозы до развития токсичности, длительность терапии – до стабилизации заболевания (6-12 курсов) или
- Циклофосфамид 50-150 мг в день в таблетках или 200-400 мг внутривенно или внутримышечно ежедневно или через день до курсовой дозы 6-12 г
- Режим СОР:

Винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> в таблетках или внутривенно 1-5 дни

Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни

Курсы повторяются каждые 28 дней

- Режим СНОР:

Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Преднизолон 50 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни

С) интенсивная химиотерапия

- F : флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-5 дни, курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или Флударабин 40 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или

- FC: Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни и циклофосфамид внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни та циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения.

- FD: флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день,

- FD: флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, дексаметазон 20 мг в день в таблетках 1-5 дни

- R: Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в неделю x 4 недели

- СНОР-R

Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Преднизолон 50 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни

- Лучевая терапия показана для купирования локальных проблем (например, компрессии спинного мозга)

- Больным молодого возраста при наличии факторов неблагоприятного прогноза после инициальной терапии показано проведение высокодозовой химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток

- Перед высокодозовой химиотерапией проводится 1-3 курсы „сальвадж-терапии” второй/третьей линии по схемам:

DNAP:

Дексаметазон 40 мг в таблетках 1-4 дни

Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> x 2 введения внутривенно 1-й день

ESHAP:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Этопозид 40-60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Метил преднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

ISHAP:

Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день

Идарубицин 3-5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни непрерывной инфузией

Метилпреднизолон 500 мг внутривенно 1-5 дни

## Деха-ВЕАМ

Дексаметазон 8 мг в таблетках 3 раза в день 1-10 дни

Кармустин 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2-й день

Мелфалан 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3-й день

Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни

Цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 12 часов 4-7 дни

Для лимфом низкой степени злокачественности более предпочтительными курсами перед высокодозовой химиотерапией являются курсы с включением моноклональных антител (очистка in vivo).

### **Оценка ответа.**

Оценку ответа (рестадирирование) необходимо проводить после каждого 2 курсов терапии, после последнего курса терапии, а также если возникают сомнения в адекватности ответа на терапию.

Больным, которые не достигли полного ответа на терапию, рекомендуется назначать терапию второй/ третьей линии (сальвадж-режимы) и проводить высокодозовую химиотерапию с аутологичной трансплантацией стволовых клеток.

### **Критерии ремиссии:**

#### **Полная ремиссия (ПР):**

1. Полное исчезновение всех клинических признаков заболевания, а также симптомов, связанных с основным заболеванием; нормализация биохимических показателей (например, ЛДГ). Нормализация размеров лимфоузлов и всех лимфоидных органов.

2. Если размеры лимфоузлов до начала терапии составляли более чем 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до 1,5 см. Если размеры пораженных лимфоузлов составляли от 1,1 до 1,5 см в диаметре, то необходимым условием является их уменьшение до менее чем 1 см. или же уменьшение размеров лимфоидных органов в сумме более чем на 75%)

3. Если в момент установления диагноза было зарегистрировано увеличение селезенки на основании данных КТ (УЗИ), то при установлении полной ремиссии необходимо получить данные за уменьшение размеров селезенки, а также отсутствие данных за увеличение при пальпации. Однако, не требуется полной нормализации размеров селезенки, так как признаки спленомегалии могут быть следствием анатомических особенностей пациента, использования гранулоцитарных стволовых факторов или иметь другие причины. Отсутствие нодального поражения селезенки. Уменьшение в размерах других органов, которые были увеличены при установлении диагноза лимфомы, таких как печень, почки и т.д.

4. Если в момент установления диагноза зарегистрировано вовлечение в процесс костного мозга, то при рестадирировании необходимо получить данные об отсутствии поражения костного мозга по данным аспирата и биопсии, выполненных в тех же местах, что и при первоначальном исследовании. Размеры биоптата должны быть не менее 20 мм. Нет необходимости выполнения иммунофенотипирования, молекулярных или цитогенетических исследований.

#### **Полная ремиссия неподтвержденная (ПРн):**

Определение ПРн относится к больным, у которых обнаружены критерии 1 и 3 из определения ПР, однако, обнаруживается одна из следующих особенностей:

1. Размер резидуальных лимфоузлов более чем 1,5 см по максимальному диаметру или уменьшение более чем на 75%

2. \*Сомнительные данные при исследовании костного мозга: повышение количества или скоплений лимфоцитов, однако, без признаков атипии)

#### **Частичная ремиссия (ЧР):**

Характеризуется одним из нижеперечисленных критериев:

1.  $\geq 50\%$  уменьшение в диаметре шести лимфатических узлов наибольших размеров или лимфоидных зон. При этом необходимым условием является

а) оценка как минимум в двух перпендикулярных размерах;

б) по возможности они должны быть в разных зонах тела больного

в) сюда должны быть включены медиастинальная и ретроперитонеальная зоны

Отсутствие увеличения в размерах других лимфатических узлов, печени или селезенки

2. Уменьшение в размерах узлов в селезенке или печени по меньшей мере на 50%.

3. Состояние костного мозга не имеет значения при оценке частичной ремиссии, так как этот показатель относится к неизмеряемым. Однако, если имеется поражение костного мозга, то необходимо указать принадлежность типа патологических клеток (например, мелкие лимфоциты с расщепленным ядром и т.д.)



#### 4. Отсутствие поражения новых участков.

##### **Стабильное течение заболевания (СС):**

Заключение о стабильном течении заболевания можно сделать в отношении больных, у которых:

- не наступило ни полной ни частичной ремиссии
- нет признаков прогрессирования заболевания

##### **Рецидив заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ПР или ПРн

1. Появление новых очагов поражения или увеличение более чем на 50% старых очагов поражения

2.  $\geq 50\%$  увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла

##### **Прогрессирование заболевания.**

Определяется для категории больных, у которых была достигнута ЧР или наблюдалось отсутствие ответа на терапию):

1.  $\geq 50\%$  увеличение в диаметре хотя бы одного лимфатического узла

2. Появление новых очагов поражения во время терапии или по ее окончании

##### **Наблюдение.**

Физикальный осмотр: каждые 3 месяца в течение первых 2 лет наблюдения, каждые 6 месяцев в течение последующих 3 лет и в последующем 1 раз в год. Особое внимание следует обращать на возможность развития вторичных злокачественных новообразований, в том числе вторичных лейкозиев.

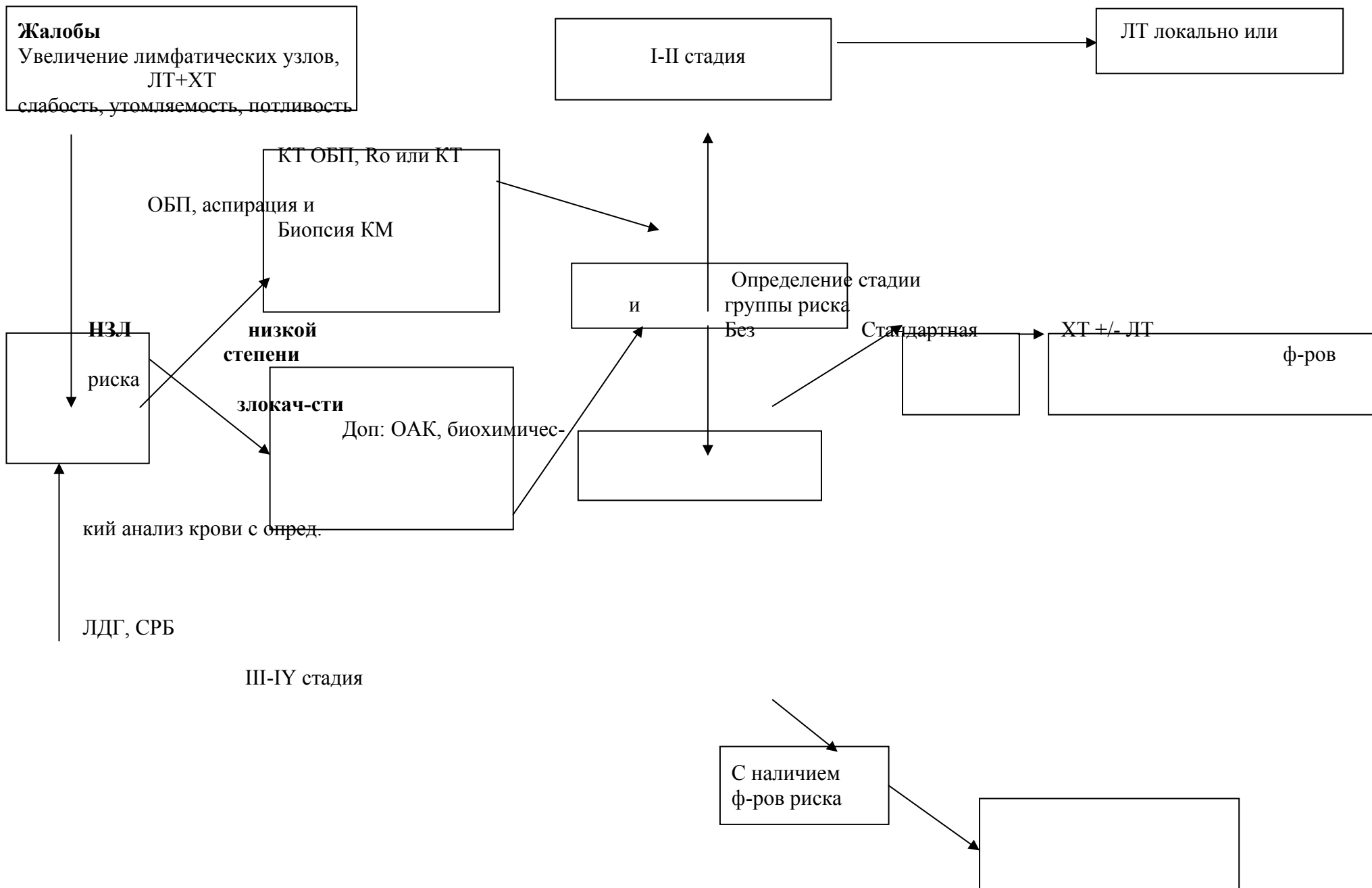
Исследование показателей периферической крови, а также уровня ЛДГ рекомендуется проводить через 3, 6, 12 и 24 месяца после завершения лечения, а в дальнейшем – при подозрении на прогрессирование заболевания.

У больных, которые получили лучевую терапию на область шеи необходимо проводить оценку функции щитовидной железы через 1, 2 и 5 лет после завершения терапии.

Рентгенологическое и УЗИ обследование проводят через 6, 12 и 24 месяца после завершения терапии.

##### **Список литературы:**

1. Harris N., Jaffe E.S., Stein H. Et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-92.
2. Harris N., Jaffe E.S., Diebold J. et al. World Health Organisation classification of neoplastic disease of hemopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting -Airlie house, Virginia, November 1997. J.Clin Oncol, 1999; 17, 3835.
3. Minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. 2003- ESMO.



Биопсия лимфатического узла

Интенсивная ХТ

## **Множественная миелома**

### **Заболеваемость:**

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) в Европе составляет около 4 случаев на 100 000 населения, ежегодно регистрируется около 10-15 000 новых случаев заболевания. Преимущественно болеют пожилые люди, средний возраст в момент установления диагноза составляет 65 лет, только 3% заболевших находятся в возрасте до 40 лет.

### **Диагноз.**

**Критерии диагноза ММ Durie and Salmon (1982):** До настоящего времени наиболее часто употребляемыми системами критериев были критерии

#### **I. “Большие критерии”**

1. Увеличение количества плазматических клеток в костном мозге до 30%
2. Плазмоциты в ткани (гистологические исследования с очага поражения);
3. Моноклональный IgG > 35 г/л или IgA > 20 г/л в сыворотке крови
4. Белок Бенс-Джонса в моче составляет более чем 1 г за 24 часа

#### **II. “Малые критерии”**

1. Увеличение количества плазматических клеток в костном мозге до 10-30%
2. Моноклональный IgG < 35 г/л или IgA < 20 г/л в сыворотке крови
3. Литические поражения костей
4. Снижение уровня нормальных иммуноглобулинов

\*Диагноз ММ устанавливается при наличии одного «большого» и одного «малого»

критерия.

### **Критерии диагноза ММ (Greipp, 1992)**

1. Увеличение количества плазматических клеток в костном мозге до 10% и больше и/или плазматических клеток в тканевом субстрате (гистология очага поражения).
2. Выявление М-компонента в сыворотке крови и/или моче.
3. Наличие остеолитических очагов и/или выраженного остеопороза.

\*Диагноз устанавливается при наличии не менее чем 2-х из перечисленных выше показателей

В 2003 году Международная группа по изучению миеломы (IMF) предложила новую систему диагностических критериев МБ:

1. Плазматические клетки в костном мозге более 10% и/или наличие плазмацитомы, подтвержденной гистологическими исследованиями.
2. Моноклональный протеин в сыворотке и/или моче.
3. Нарушение функции органов в результате наличия миеломы:

С. Повышение уровня кальция в крови (уровень сывороточного кальция более 10.5 мг/л или выше нормального уровня)

Р. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 2 мг/дл)

А. Анемия (гемоглобин менее 10 г/дл или на 2 г ниже нормы)

В. Литические повреждения костей или остеопороз.

### **Определение стадии и группы риска.**

Наиболее распространенной является система стадирования по Durie and Salmon, 1975

**Стадия I** (клеточная масса менее  $0.6 \times 10^{12}$  клеток)

Наличие всех признаков:

- Уровень Hb > 100 г/л
- нормальный уровень Са в сыворотке крови
- отсутствие остеолитических или солитарного очага деструкции в костях
- низкий уровень М-протеина:

Ig G < 50 г/л

Ig A < 30 г/л

Белок Бенс-Джонса в моче < 4 г/24 часа

**Стадия II** (клеточная масса составляет  $0.6 - 1.2 \times 10^{12}$  клеток)

Показатели не соответствуют ни стадии II ни стадии III (промежуточные между II и III)

**Стадия III** (клеточная масса составляет более  $1.2 \times 10^{12}$  клеток)

Один или более признаков:

- уровень Hb < 85 г/л
- уровень Са сыворотки выше чем 12 мг/дл
- более 3 очагов костных деструкций
- высокий уровень продукции М-протеина:

Ig G > 70 г/л

Ig A > 50 г/л

Белок Бенс-Джонса в моче > 12 г/24 часа

В зависимости от наличия или отсутствия почечной недостаточности стадии ММ подразделяют на подстадии:

А- уровень креатинина менее 170 мкмоль/л

В- уровень креатинина более 170 мкмоль/л

Например: Множественная миелома, стадия III В

**Перечень необходимого обследования:**

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
- морфологическое (гистологическое и цитологическое) исследование костного мозга;
- биохимическое исследование крови с исследованием уровня кальция и креатинина
- электрофорез белков сыворотки,
- электрофорез белков суточной мочи
- иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи
- рентгенологическое исследование костей скелета в перечисленном объеме:
  1. череп
  2. шейный отдел позвоночника в прямой и боковой проекции
  3. грудной отдел позвоночника в прямой и боковой проекции
  4. поясничный отдел позвоночника в прямой и боковой проекции
  5. плечевые кости (от плечевого до локтевого сустава)
  6. бедренные кости (от тазового до коленного сустава)
  7. кости таза

(исключение может быть сделано для дистальных отделов конечностей от средней трети и ниже, то есть для тех мест, где миеломные очаги практически не встречаются);

**Дополнительное обследование, которое рекомендуется при установлении диагноза:**

- физикальное обследование
- определение уровня ЛДГ, СРБ, бета-2-микроглобулина,
- рентгенография ОГК, УЗИ или КТ ОБП
- цитогенетическое, иммунофенотипическое исследование костного мозга

**Прогноз.**

Общий прогноз при множественной миеломе неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания представлена ниже.

Стадия I А - 62 месяца.

Стадия I Б - 58 месяцев.

Стадия II А,Б - 55 месяцев.

Стадия III А - 30 месяцев.

Стадия III Б - 15 месяцев.

**Рекомендации по лечению:**

**Первая линия терапии у больных в возрасте старше 65-70 лет:**

- Мелфалан в дозе 6-9 мг/м<sup>2</sup> в день 1-4 дни в таблетках, преднизолон 40-100 мг в день 1-4 дни, интервал между курсами 4-6 недель. Терапия проводится до достижения максимального ответа на лечение (общая длительность составляет 9-12 месяцев). После достижения фазы плато терапия не проводится.

Не рекомендуется назначать мелфалан больным, которым планируется проведение высокодозовой химиотерапии и трансплантации стволовых клеток

или

- Циклофосфамид в дозе 400 мг/сутки 1-4 дни, курсы повторяются каждые 4-6 недель. Терапия проводится до достижения максимального ответа на лечение (общая длительность терапии составляет 9-12 месяцев)

или

- Режим АВСМ:

Доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1

Кармустин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно

Циклофосфамид 100 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 22-25 дни

Мелфалан 6 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 22-25 дни

Курсы повторяются при восстановлении уровня лейкоцитов до  $3 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов до  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Лечение прекращается при достижении фазы плато (общее количество курсов составляет 4-8).

или

- Режим ВВМСР (М2)

Винкристин 1,2 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1

Кармустин 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1

Мелфалан 8 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-4 дни

Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1

Курсы повторяются каждые 4-6 недель. Общая длительность терапии – до достижения фазы плато (4-6 курсов).

- Режим VMCP\VBAP

Винкрестин 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1  
Мелфалан 8 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-4 дни  
Циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 дни  
Преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-4 дни

Винкрестин 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1  
Кармустин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1  
доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно день 1  
Преднизолон 20 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-4 дни  
Курсы повторяются каждые 3 недели, чередуя друг с другом.

или

- Пульс-терапия дексаметазоном в дозе 20-40 мг в таблетках 1-4, 9-12, 17-20 сутки Общая длительность терапии – до достижения фазы плато (4-6 курсов).

**Первая линия терапии у больных в возрасте моложе 65-70 лет:**

Всем больным в возрасте моложе 65-70 лет рекомендуется следующий план терапии:

А) индукция: 3-6 курсов VAD или VAMP или C-VAD

Б) мобилизация и коллекция стволовых клеток

В) высокодозовая химиотерапия и трансплантация стволовых клеток

- Режим VAD:

винкрестин 0,5 мг в день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
адриабластин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
дексаметазон 40 мг в таблетках 1-4, 9-12, 17-20 сутки

Курсы повторяются каждые 28 дней. В целом проводится 3-6 курсов.

- Режим VAMP:

винкрестин 0,5 мг в день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
адриабластин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
метилпреднизолон 1 г внутривенно или в таблетках 1-5 сутки

- Режим C-VAD:

циклофосфамид 120 мг/м<sup>2</sup> в таблетках или внутривенно 1-4 сутки  
винкрестин 0,5 мг в день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
адриабластин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией (96-часовая инфузия)  
дексаметазон 40 мг в таблетках 1-4, 9-12, 17-20 сутки

Курсы повторяются каждые 28 дней. В целом проводится 3-6 курсов.

**Вторая линия терапии.**

При отсутствии ответа на терапию первой линии или при развитии рецидива после терапии первой линии тактика зависит от того, какую терапию больной получал ранее.

**Всем больным в возрасте моложе 65-70 лет, как терапия выбора рекомендуется аутологичная трансплантация стволовых клеток периферической крови.**

Циторедуктивная терапия перед проведением аутологичной трансплантации:

- Пульс-терапия дексаметазоном
- VAD
- C-VAD
- Циклофосфамид

**Если рецидив развился после высокодозовой терапии, рекомендуется проводить курсы DCSP:**

Режим DCSP:

Дексаметазон 40 мг/сутки в таблетках 1-4 дни  
Циклофосфамид 750 мг/день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией  
Этопозид 75 мг/день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией  
Цисплатин 25 мг/день внутривенно 1-4 сутки непрерывной инфузией

**Оценка ответа.**

Критерии ответа на терапию согласно Рекомендаций Европейским сообществом по трансплантации костного мозга (EBMT), Интернациональным сообществом по трансплантации костного мозга (IBMT) и Американским сообществом по трансплантации костного мозга (ABMT) и Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (1998):

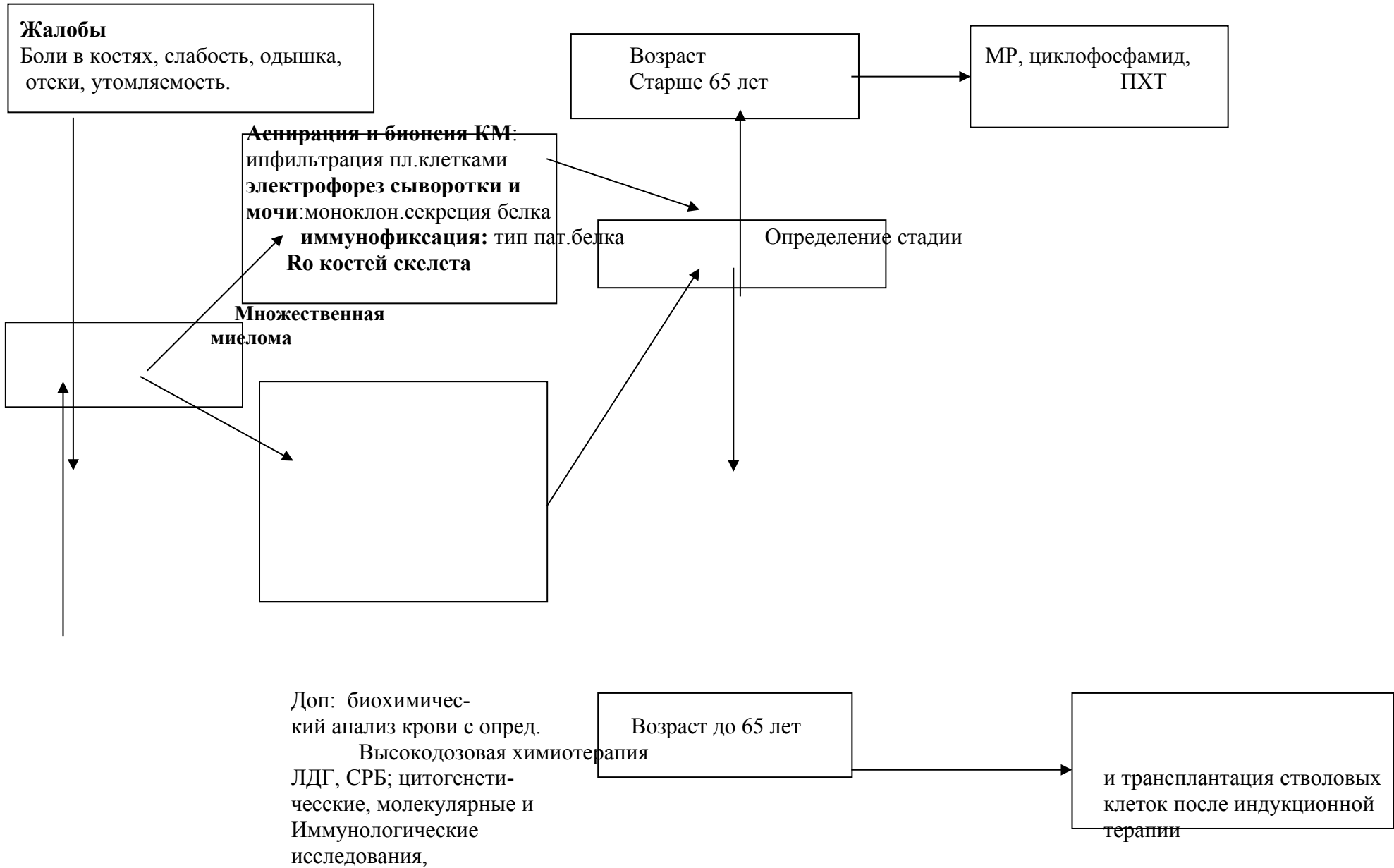
Критерии ответа на терапию	Критерии
<b>Полная ремиссия (ПР)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие моноклонального парапротеина в сыворотке крови и в моче, по данным иммунофиксации в течение как минимум 6 недель;</li> <li>- менее 5% плазматических клеток в аспирате КМ и трепанобиоптате;</li> <li>- отсутствие новых костных деструкции или увеличения в размерах старых;</li> <li>- исчезновение мягкотканых плазмоцитом</li> </ul>
<b>Частичная ремиссия (ЧР)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- редукция моноклонального парапротеина в сыворотке более чем на 50% в течение как минимум 6 недель;</li> <li>- редукция экскреции легких цепей в суточной моче либо на <math>\geq 90\%</math> либо составляет менее 200 мг в течение как минимум 6 недель;</li> <li>- отсутствие новых костных деструкций или увеличения в размерах старых;</li> <li>- уменьшение в размерах мягкотканной плазмоцитомы более чем на 50%;</li> <li>- для больных с несекретирующей миеломой необходимым условием является уменьшение количества плазматических клеток более чем на 50%.</li> </ul>
<b>Минимальный ответ (МО)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- редукция моноклонального парапротеина в сыворотке на 25-49% в течение как минимум 6 недель;</li> <li>- редукция экскреции легких цепей в суточной моче на 50-89%, однако составляет более чем 200 мг в течение как минимум 6 недель;</li> <li>- отсутствие новых костных деструкции или увеличения в размерах старых;</li> <li>- уменьшение в размерах мягкотканной плазмоцитомы более на 25-49%;</li> <li>- для больных с несекретирующей миеломой - уменьшение количества плазматических клеток на 25-49%.</li> </ul>
<b>Прогрессирование заболевания (ПЗ)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- нарастание в сыворотке крови патологического парапротеина более чем на 25%, при этом в абсолютных значения – более чем на 5 г/л;</li> <li>- увеличение количества патологического парапротеина в моче более чем на 25%;</li> <li>- увеличение количества плазматических клеток в костном мозге по данным аспирата или трепанобиоптата;</li> <li>- появление новых очагов костных деструкций или мягкотканых плазмоцитом;</li> <li>- развитие гиперкальциемии.</li> </ul>
<b>Состояние без ответа (БО)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие критериев либо минимального ответа либо прогрессирования заболевания.</li> </ul>
<b>Плато</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- стабильные показатели (допускаются колебания в пределах 25%) в течение как минимум 3 месяцев</li> </ul>

**Список литературы:**

1. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975; 36(10): 842–854.
2. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation Br J of Haemat 1998; 102: 1115-1123.
3. Durie B.G.M. Staging and kinetics of multiple myeloma. Clin Haematol. 1982; 11: 181-210.

4. Kyle R.A., Greipp R.P. Plasma cell disorders: current status. *Crit Rev Oncol Haematol* 1988; 6: 93-152.
5. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation *Br J of Haem* 1998; 102: 1115-1123.





**Жалобы**

Боли в костях, слабость, одышка,  
отеки, утомляемость.

**Аспирация и биопсия КМ:**  
инфильтрация пл. клетками  
**электрофорез сыворотки и**  
**мочи:** моноклон. секреция белка  
**иммунофиксация:** тип пат. белка  
**Ro костей скелета**

**Множественная  
миелома**

Возраст  
Старше 65 лет

MR, циклофосфамид,  
ПХТ

Определение стадии



Возраст до 65 лет

и трансплантация стволовых  
клеток после индукционной  
терапии

Доп: биохимический анализ крови с опред.  
Высокодозовая химиотерапия  
ЛДГ, СРБ; цитогенетические,  
молекулярные и Иммунологические  
исследования,

бета 2-микрoглобулин

ПК: Ускоренное СОЭ, протеинемия,  
протеинурия, анемия

## Хронический лимфолейкоз

### Заболееваемость:

Заболееваемость хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в Европе варьирует от 1.8 до 3.0 на 100 000 населения, ежегодно регистрируется около 10 000 новых случаев заболевания (Heip T., 2001). Преимущественно болеют пожилые люди, средний возраст в момент установления диагноза составляет 65 лет. В возрасте старше 70 лет заболееваемость составляет более чем 20 случаев на 100 000 населения.

### Диагноз.

Критерии диагноза В-ХЛЛ:

- Постоянный лимфоцитоз периферической крови, количество лимфоцитов более  $5 \times 10^9$ , не связанное с другими причинами.
- В мазке периферической крови – преимущественно малые, морфологически зрелые лимфоциты.
- Иммунофенотип: CD5+ CD23+ CD20+dim sIg dim+ FMC- позволяет отличить В-ХЛЛ от других В-клеточных лимфом.
- Биопсия лимфоузла: показана в каждом случае, когда процедура не связана с риском для больного.

**Дополнительное обследование**, которое рекомендуется при установлении диагноза:

- Физикальное обследование с определением размеров лимфоузлов всех зон
- Определение уровня ЛДГ, бета-2-микроглобулина, билирубина, электрофорез белков сыворотки, тест Кумбса
- Рентгенография ОГК, УЗИ или КТ ОБП

### Определение стадии и группы риска.

В настоящее время существует несколько классификаций ХЛЛ. В США более распространена классификация K.R. Rai (табл.1) тогда как европейская школа гематологов чаще использует в своей практике классификацию Binet (табл.2). Международная рабочая группа по ХЛЛ рекомендует использовать комбинацию двух классификаций (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989).

#### Система стадирования ХЛЛ по Rai (Rai K.R. et al., 1975, Rai K.R., 1987):

Стадия	Клинические характеристики	Группа риска	Средняя выживаемость, годы
0	Лимфоцитоз в периферической крови/ костном мозге изолированно	низкая	10
I	Лимфоцитоз и лимфаденопатия	средняя	6
II	Лимфоцитоз с гепатомегалией и/или спленомегалией (+/- лимфаденопатия)	средняя	4-6
III	Лимфоцитоз с анемией (гемоглобин менее 110 г/л) +/- лимфаденопатия, спленомегалия и/или гепатомегалия	высокая	2
IV	Лимфоцитоз с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9$ /л) +/- анемия, лимфаденопатия, спленомегалия и/или гепатомегалия	высокая	1,5-2

#### Система стадирования ХЛЛ по Binet (Binet et al., 1981):

Стадия	Клинические характеристики	Группа риска	Количество больных, %	Средняя выживаемость, годы
A	Гемоглобин более 100 г/л, тромбоциты более $100 \times 10^9$ /л, вовлечение в процесс менее 3 лимфатических зон	низкая	60	более 9
B	Гемоглобин более 100 г/л, тромбоциты более $100 \times 10^9$ /л, вовлечение в процесс более или 3	средняя	30	5

	лимфатических зон			
С	Гемоглобин менее 100 г/л, или количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ , или сочетание этих признаков	высокая	10	2

**Лимфатическими зонами** следует считать:

- Шейные лимфатические узлы
- Подмышечные лимфатические узлы
- Паховые лимфатические узлы
- Печень
- Селезенка

**Стадии ХЛЛ согласно рекомендаций Международного рабочего совещания по ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989):**

Стадии	Клинические характеристики	Соотносимость со стадиями по Binet и Rai
А	Отсутствие анемии и тромбоцитопении и вовлечение в процесс менее 3 лимфатических зон	A(0), A(I), A(II)
В	Отсутствие анемии и тромбоцитопении и вовлечение в процесс более или 3 лимфатических зон	B(I), B(II)
С	Анемия и/или тромбоцитопения независимо от вовлеченных в процесс лимфатических зон	C(III), C(IV)

**Рекомендации по лечению:**

Лечение на ранних стадиях: (Binet А или В без симптомные, Rai 0, I II безсимптомные)

- Стандартный подход – тактика наблюдай и жди с контролем ОАК и клиническим обследованием каждые 3 месяца
- Больные с быстрым прогрессированием заболевания (ПУЛ менее 2 месяцев) должны начинать терапию.

**Показания к началу терапии:**

**Терапия первой линии. Общие рекомендации:**

- Показаниями к началу терапии являются В-симптомы, цитопения и симптомы или осложнения, связанные с лимфаденопатией
- Возможные опции: ХБ или пуринове аналоги (флударабин, кладрибин)
- Рандомизированные исследования не показали преимуществ выживаемости при применении той или иной опции
- У молодых больных (моложе 65 лет, физически активных, без серьезной сопутствующей патологии) пуринове аналоги могут быть рекомендованы в качестве терапии первой линии, так как при их применении значительно выше уровень достижения и длительность ПР (выживаемость без терапии).
- Комбинация пуриновых аналогов с другими цитостатиками, в частности с ЦФ приводит к достижению большего количества ПР, чем монотерапии, однако, сопровождается более выраженной токсичностью
- ХБ может быть терапией первой линии у пожилых больных (старше 65 лет с тяжелой сопутствующей патологией) из-за менее выраженной миелотоксичности и иммуносупрессивности по сравнению с пуриновыми аналогами

Алгоритм терапии ХЛЛ.

Первая линия терапии у больных старше 65 лет при наличии тяжелой сопутствующей патологии:

- Лейкеран в дозе 6-10 мг/день (0,1-0,2 мг/кг/день) в таблетках 7-14 дней каждые 28 дней до стабилизации заболевания (6-12 курсов) или
- Лейкеран в дозе 0,5 мг/кг в таблетках 1 раз в 2 недели с постепенным наращиванием дозы до развития токсичности до стабилизации заболевания (6-12 курсов) или
- Лейкеран 15 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни каждые 28 дней до стабилизации заболевания (6-12 курсов) или
- Лейкеран 4-8 мг/м<sup>2</sup> в таблетках ежедневно 4-8 недель
- Лейкеран 12 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-7 дни каждые 28 дней до стабилизации заболевания (6-12 курсов) или

- Циклофосфамид 50-100 или 200-400 мг в день в таблетках или внутривенно или внутримышечно ежедневно или через день до курсовой дозы 6-8-12 г

**Первая линия терапии у больных старше 65 лет без тяжелой сопутствующей патологии:**

- флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-5 дни, курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или
- Флударабин 40 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-5 дни каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или
- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни и циклофосфамид внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или
- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни та циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения.
- Назначение преднизолона показано только при развитии аутоиммунных осложнений в дозе 1-2 мг/кг в сутки

**Терапия второй линии:**

Если рецидив развился в течение 6 месяцев после окончания терапии первой линии или не получен ответ на первую линии терапии, рекомендуются следующие опции :

- После лейкерана – флударабин
- При рефрактерности к флударабину – комбинации на основе флударабина ( с циклофосфамидом и/или митоксантроном (FCM)
- Моноклональное антитело (алемтузумаб) для рефрактерных к химиотерапии пациентов
- Высокодозовая химиотерапия с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией остается исследовательской опцией

Вторая/третья линии терапии у больных, которые получали ранее лейкеран или циклофосфамид:

- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни и циклофосфамид внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или
- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни та циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения.

Вторая/третья линии терапии у больных, которые получали ранее флударабин:

- Флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни, циклофосфамид внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни, митоксантрон 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения ; или
- Флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни, циклофосфамид 250 мг/м<sup>2</sup> в таблетках 1-3 дни, митоксантрон 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6-8 курсов лечения.
- Кампат (алемтузумаб) 30 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 недель
- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, флударабин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-3 дни, циклофосфамид внутривенно 250 мг/м<sup>2</sup> 1-3 дни, курсы повторяются каждые 28 дней, общее количество 6 курсов лечения.

**Оценка ответа.**

Критерии ответа на терапию согласно рекомендациям Национального Института Рака, США

(Cheson B.D., et al., 1996):

Результат терапии	Критерии
Полная ремиссия (ПР)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствие лимфаденопатии и гепатоспленомегалии;</li> <li>- отсутствие «общих симптомов» (потеря массы тела, профузные ночные поты);</li> <li>- нормальные показатели крови, а именно: количество полиморфноядерных лимфоцитов &gt;1.5 x 10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов &gt;100 x 10<sup>9</sup>/л, количество лимфоцитов &lt; 4 x 10<sup>9</sup>/л, содержание гемоглобина &gt; 110 г/л;</li> <li>- в миелограмме и трепанобиоптате количество лимфоцитов менее 30%. Если в биоптате костного мозга обнаруживаются нодулярные скопления лимфоцитов, это не противоречит критериям полной ремиссии</li> </ul>
Частичная ремиссия (ЧР)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;50% снижение количества лимфоцитов периферической крови;</li> <li>- &gt;50% уменьшение лимфаденопатии и/или &gt;50% уменьшение размеров селезенки и/или печени + один из нижеуказанных критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>- количество гранулоцитов &gt;1.5 x 10<sup>9</sup>/л (или же увеличение на 50% по сравнению с исходными показателями);</li> <li>- количество тромбоцитов &gt;100 x 10<sup>9</sup>/л (или же увеличение на 50% по сравнению с исходными показателями);</li> </ul> </li> </ul>

	- содержание гемоглобина $>110$ г/л (или же увеличение на 50% по сравнению с исходными показателями)
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&gt;50\%</math> увеличение в диаметре хотя бы двух лимфоузлов в течение двух последних осмотров с интервалом в две недели. По крайней мере один лимфоузел должен составлять <math>&gt;2</math> см в диаметре; обнаружение новых пальпируемых лимфоузлов;</li> <li>- <math>&gt;50\%</math> увеличение размеров печени и/или селезенки; обнаружение гепато- или спленомегалии, ранее не имевшие места;</li> <li>- <math>&gt;50\%</math> увеличение абсолютного количества циркулирующих лимфоцитов (общее количество при этом должно быть не менее <math>5 \times 10^9/\text{л}</math>);</li> <li>- трансформация в более агрессивные формы заболевания (синдром Рихтера, пролимфоцитарный лейкоз)</li> </ul>
Стабильное состояние (СС)	Не наступило ни полной ни частичной ремиссии и нет признаков прогрессирования заболевания

Критерии ответа на терапию согласно Международной рабочей группы по терапии ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989):

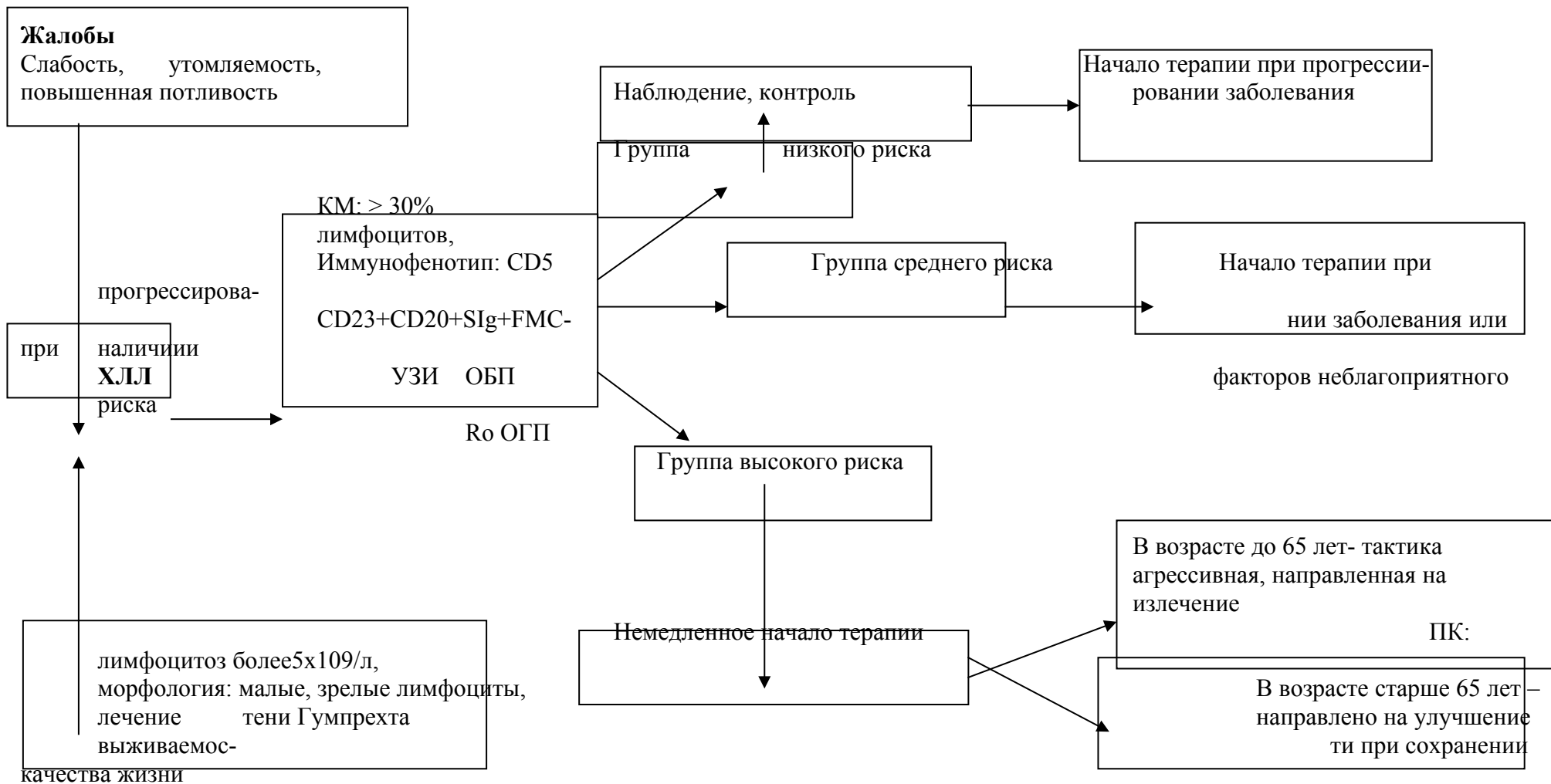
Результат терапии	Критерии ответа
Полная ремиссия	<p>1. Отсутствие симптомов (признаков) заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие «общих симптомов» (потеря массы тела, профузные ночные поты);</li> <li>• исчезновение лимфаденопатии;</li> <li>• отсутствие и гепатомегалии и спленомегалии;</li> <li>• количество лимфоцитов <math>&lt; 4 \times 10^9/\text{л}</math>;</li> <li>• количество гранулоцитов <math>&gt;1.5 \times 10^9/\text{л}</math>;</li> <li>• количество тромбоцитов <math>&gt;100 \times 10^9/\text{л}</math>.</li> </ul> <p>2. Нормальный количественный состав костного мозга по данным аспирата и трепанобиоптата. Если в биоптате костного мозга обнаруживаются нодулярные или фокальные скопления лимфоцитов, это не противоречит критериям полной ремиссии.</p>
Частичная ремиссия	Переход со стадии С на стадию А или В или же со стадии В на стадию А
Прогрессирование заболевания	Переход со стадии А на стадию В или С или же со стадии В на стадию С
Стабильное состояние	Не происходит изменения стадии заболевания

#### Наблюдение.

После завершения лечения контроль показателей периферической крови и осмотр пациентов осуществляется каждые 3 месяца.

#### Список литературы:

1. Binet JL Auguier A et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-216.
2. Rai KR Montserrat E. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Semin Hematol. 1987; 24:252-256.
3. Rai KR Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1990 4.
4. Cheson BD Bennett JM et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: Recommendations of the National Cancer Institute-Sponsored working group. Am J Hematology. 1988; 29: 152.
5. Cheson BD Bennett JM et al. National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996; 87: 4990.
6. Hein T. (2001) CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 38 p.
7. Minimum clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of CLL. 2003- ESMO.
8. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. Br J of Hem. 2004; 125: 294-317.



## **Детская онкология.**

**Эпидемиология** злокачественных опухолей у детей:

1. Смертность детей от злокачественных новообразований занимает второе место после смертности от несчастных случаев.
2. Обобщенные данные общей структуры злокачественных новообразований у детей:
  - лейкозы – 30%;
  - опухоли головного мозга – 19%;
  - лимфомы – 13%;
  - нейробластома – 8%;
  - опухоли мягких тканей – 7%;
  - опухоль Вильмса – 5%;
  - ретинобластома – 3%;
3. Первый пик заболеваемости в возрасте 3-5 лет; второй – с 15 лет.
4. В большинстве случаев у детей до 3 лет – врожденные опухоли;
5. В 85% случаев у детей встречаются саркомы, а в 5-6% - рак; до 1 года рак встречается в 1%.

## **Лимфогранулематоз.**

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, лимфома Ходжкина, болезнь Пальтауфа – Штернберга, ретикулез фибромиелоидный) – лимфоидная опухоль, которая характеризуется злокачественной гиперплазией лимфоидной ткани с образованием гранулем, клеточный состав которых представлен реактивными элементами.

В 1832г. описано 7 случаев заболевания английским врачом Т.Hodgkin ( с 1856г. – “болезнь Ходжкина”) до 60-х годов XIX века заболевание считалось неизлечимым ибо заканчивалось летальным исходом через несколько лет от начала заболевания.

**Заболеваемость:** 1,9:100000 детского населения. Составляет 4 – 7% злокачественных заболеваний у детей и занимает 3-е место после лейкозов и неходжкинских лимфом.

Выделяют два пика заболеваемости ЛГМ:

- 4-6 лет
- 12-14 лет

1. Дети до 16 лет составляют 18 -20% среди всех заболевших ЛГМ.
2. На протяжении 1-го года жизни не встречается.
3. До 7 лет мальчики болеют в 3 раза чаще девочек, к 15-16 годам соотношение 1:1.
4. В пубертатном периоде несколько чаще встречается у девочек.

**Этиология:**

1. Вирусная теория: у ½ больных находят вирусную ДНК в клетках Березовского – Рид – Штернберга. Предполагают влияние ретровирусов, герпесвирусов, ВИЧ и др. В пределах некоторых регионов в определенное время заметно повышается заболеваемость, что может указывать на роль вирусов и факторов окружающей среды в возникновении нозологии.
  - Вирусом Эбштейна -Барра инфицированы Т- и В- лимфоциты (неспецифические компоненты опухоли).
  - У 50% больных обнаруживался высокий титр АТ к капсидному Аг ВЭБ.
  - Предполагают, что ВЭБ влияет на клеточный рост, за счет нарушения апоптоза.
2. Описаны случаи семейного ЛГМ (236000,р)
3. Считают, что ЛГМ является В-клеточной опухолью, которая развивается на фоне Т-клеточного иммунодефицита, обусловленного гипотимическим синдромом.
  - 1) Частота возникновения ЛГМ возрастает у детей с иммунодефицитами:
    - врожденными при синдроме Луи – Барр (дефицит Т клеточного звена иммунитета)
    - приобретенными: СПИД.
  - 2) У большинства больных ЛГМ имеется снижения показателей клеточного иммунитета, Дисбаланс хелперных и супрессорных его составных.

**Локализация:**

1. Локализованная аденопатия:
  - Увеличение периферических лимфоузлов преимущественно шейных и шейно- надключичных – до 80%.
  - В препубертатном и пубертатном периодах наиболее часто первыми поражаются лимфоузлы средостения (до 41%).
  - В раннем детском возрасте до 6 лет первично медиастинальные лимфоузлы практически не поражаются.
  - При ЛГМ поражаются забрюшинные лимфоузлы; наиболее часто из которых поражаются парааортальные лимфоузлы, расположены по ходу сосудов.
  - У 1/3 первичных больных поражена селезенка.



- Вовлекаются в процесс висцеральные органы: легкие(до 20%), плевра (до 6%), диафрагма (2,5%), кости(10-15%), печень(до 10%), костный мозг (до 3%),кожа, тонкая кишка.
2. Распространение болезни в начале заболевания происходит преимущественно контактным путем. Поражаются соседние группы лимфатических узлов и примыкающие к ним органы. После вовлечения в процесс селезенки повышается риск быстрой гематогенной диссеминации.

#### **Клиника:**

1. Безболезненное увеличение лимфатических узлов – местное проявление болезни.
  - Образование с первых дней конгломерата лимфоузлов, не спаянных между собой и окружающими тканями. Опухоль поражает не весь лимфоузел сразу; растет постепенно распространяясь на весь узел. В этот период в соседних лимфатических узлах – реактивные изменения.
  - При поражении лимфоузлов в верхней 1/3 шеи – процесс долго остается локализованным.
2. При поражении медиастинальных лимфоузлов может быть сухой приступообразный кашель.
  - При этой локализации могут беспокоить боли за грудиной, в области сердца или позвоночника, которые носят постоянный характер и усиливаются при кашле.
  - Отдышка наблюдается редко, в основном в далеко зашедших стадиях.
  - Очень редко отмечается деформация грудной клетки вследствие сдавления лимфоузлами костей.
3. При поражении лимфатического аппарата тонкой кишки больных беспокоят схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота, запоры или поносы в зависимости от формы опухоли (экзофитная или эндофитно-язвенная).
  - Часто наблюдается перфорация стенки кишки в опухолевом очаге. Единственным признаком перитонита будут внезапные боли в животе, интенсивность которых уменьшается и дальше перитонит протекает вяло.
4. Поражение костной ткани сопровождается болевым синдромом.
5. У детей раннего возраста имеет место гепато-, спленомегалия, часто не связанные с опухолевой инфильтрацией.
6. Поражение кожи в виде узелковых образований.
7. При поражении красного костного мозга – панцитопения, геморрагический синдром.
8. Увеличенные в размерах лимфатические узлы могут сдавливать соседние органы, что обуславливает клинику:
  - При поражении лимфоузлов средостения – синдром верхней полой вены.
  - Увеличение паратрахеальных и парабронхиальных лимфоузлов приводит к синдрому дыхательной недостаточности.
  - Сдавление спинного мозга – развитие парезов и параличей, соответственно уровню поражения.
  - Сдавление мочеточников приводит к развитию гидронефроза.
  - Компрессия области ворот печени может привести к механической желтухе.

#### **Системные проявления (симптомы интоксикации):**

1. Лихорадка превышающая 38<sup>o</sup>C более 3 дней подряд.
2. Профузный ночной пот.
3. Немотивированная потеря массы тела 10 и более % за 6 мес.
4. Кожный зуд ( у детей до 10 лет практически не встречается).

С 1971г. используется **клиническая классификация**, принятая в Ann-Arbor:

I стадия – поражение одной группы лимфатических узлов (I) или одного нелимфоидного органа, или ткани (экстранодальное поражение (IE).

II стадия – поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (II) или вовлечение одного нелимфоидного органа (ткани) в сочетании с одной или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (IIE).

III стадия – поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое сопровождается поражением селезенки (III<sub>s</sub>) и/или вовлечение одного нелимфоидного органа (ткани) (III<sub>Es</sub>; III<sub>IE</sub>).

IV стадия – диффузное, или диссеминированное, поражение одного и более нелимфоидных органов (ткани) в сочетании, или без вовлечения лимфатических узлов.

Наличие одного из вышеперечисленных симптомов интоксикации (кроме 4 –самостоятельного значения не имеет) позволяет констатировать (B) и отсутствие их (A) подстадию ЛГМ, что имеет прогностическое значение.

#### **Диагностика:**

1. Биопсия лимфатического узла для морфологического подтверждения диагноза:
  - Основой морфологической характеристики являются клетки Березовского-Рид-Штернберга.
  - Встречаются клетки Ходжкина и “лакунарные клетки”.

В зависимости от гистологической характеристики пораженной ткани выделяют 4 **гистологических варианта**:

- 1) Лимфоидное преобладание;
- 2) Смешанно-клеточный вариант;
- 3) Лимфоцитарное истощение:
  - по типу диффузного фиброза;

- по ретикулярному типу;
  - 4) Нодулярный (узелковый) склероз.
2. При изолированной медиастиальной форме возможна цитологическая верификация по данным трансторакальной пункционной биопсии (правомочна только при наличии в пунктате клеток Березовского-Рид-Штернберга).
  3. КТ, МРТ, УЗИ позволяют оценить распространенность опухолевого процесса и контролировать в динамике;
  4. Рентгенологическая диагностика. Обязательна рентгенография органов грудной полости в двух проекциях;
  5. Сканирование костей с фосфатами мечеными Тс 99m позволяет выявить их субклинические поражения; сканирование лимфатических узлов проводят с цитратом галия-67.
  6. Производят трепанобиопсию подзловных костей с 2 сторон для подтверждения поражения костного мозга.
  7. Лабораторные исследования: анемия, умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, лимфоцитопения.

В России выделяют признаки биологической активности процесса: повышенные уровни сывороточного гаптоглобина более 1,5 г/л; церулоплазмина более 185 Е/л; фибриногена более 0,4 г/л; альфа2-глобулина более 10 мг% и СОЭ более 30мм/час.

8. Иммунологическое подтверждение диагноза ЛГМ- наличие на клетках Березовского-Рид-Штернберга CD15 антигенов и CD30 ( Ki 1).
9. Производят селективную лапаротомию без спленэктомии тогда когда:
  - не может быть абсолютно прояснена степень абдоминального или ретроперитонеального поражения;
  - у девочек имеет место одно- или двухстороннее параилиакальное поражение (проводят овариопексию за матку, так как эта зона будет облучаться).
 Проводят исследование всех подозрительных лимфоузлов, селезенки, печени.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- неходжкинские лимфомы,
- болезнь кошачих царапин,
- сифилис,
- хронический неспецифический гиперпластический лимфаденит,
- туберкулезный лимфаденит,
- саркоидоз Бека,
- метастатическое поражение лимфоузлов первичными эпителиальными и соединительнотканными злокачественными опухолями любой гистоструктуры,
- метастатическое увеличение лимфоузлов.

#### **Лечение:**

Для выработки тактики лечения в настоящее время наиболее часто используют распределение больных по прогностическим группам. Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина предложила степень риска определять стадией заболевания, наличием симптомов интоксикации, а также такими факторами риска как:

- массивное поражение средостения;
- экстралимфатическое поражение;
- СОЭ больше 40 мм/час при отсутствии симптомов интоксикации;
- СОЭ 30 мм/час при наличии “Б-симптомов”;
- поражение 3 и более лимфатических областей.

**Лучевая терапия** самостоятельного значения не имеет и применяется на зоны периферического поражения в комплексе с химиотерапией:

- Британская группа по лечению рака у детей отдает предпочтение только локальному облучению без сочетания с ПХТ при I стадии ЛГМ СОД – 35 Гр, а химиотерапию проводят только в случае последующего рецидива.
- Предпочтение отдают излучению высоких энергий, генерируемых циклическими и линейными ускорителями ( оптимальные ускорители с энергией фотонов 4-8 MeV). Расстояние источник-кожа -100 и более см.
- Разовая очаговая доза колеблется от 1,5-1,8 до 2 Гр в день.
- Суммарная очаговая доза (СОД) – 20-35Гр в зависимости от объема последующей терапии (чем она больше, тем СОД меньше).
- Облучение органов (легкие, печень, почки) проводится в ряде лечебных программ.
- При рецидивах проводят консолидирующую ЛТ после 3-6 циклов ПХТ. На ранее необлученные зоны поражения СОД 35-30Гр; на ранее облученные -20-25Гр.

#### **Химиотерапия.**

Признанная схема МОРР ( мустаген, онковин + прокарбазин, преднизолон) является своеобразным эталоном с которым сравнивают эффективность других схем.

Однако МОРР вызывает выраженные непосредственные и отдаленные побочные эффекты.

Для первичной ПХТ хорошо себя зарекомендовали схемы АВИД ( адриамидин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), ОРРА, ОЕГА, СОРР. Этими химиотерапевтическими комбинациями достигнут особенно высокий уровень длительной выживаемости при низком уровне отдаленных последствий.

### **Рецидивы.**

После комбинированной химиолучевой терапии частота рецидивов составляет от 6,4 до 38%.

Для лечения рецидивов ЛГМ предлагают ориентироваться на локализацию поражения при выборе схем

ПХТ:

- при поражении легочной ткани используют схемы с препаратами мочевины (CCNU, BCNU).
- при вовлечении печени – противоопухолевые антибиотики.
- при поражении лимфоузлов – имдазол-карбоксамид, вепезид, проспидин.

Эффективность противорецидивной ПХТ оценивают после 1 цикла.

Непрерывнорецидивирующее течение ЛГМ – показание для применения интенсивных протоколов ПХТ с трансплантацией аутологичного костного мозга.

**Прогноз** зависит от стадии заболевания и гистологического варианта.

1. 5-летняя выживаемость при всех случаях ЛГМ составляет 80-84%.
2. При рецидивах заболевания – повторная стойкая ремиссия может быть достигнута у 50% детей.
3. В зависимости от гистологического варианта прогноз может быть:
  - При лимфоидном преобладании при локализованном поражении больные живут долго, но поздние рецидивы встречаются значительно чаще, чем при других вариантах ЛГМ.
  - Нодулярный склероз соответствует массивному поражению средостения с благоприятным прогнозом.
  - Смешанно-клеточный вариант прогностически менее благоприятный и характеризуется быстрым распространением.
  - Вариант лимфоидного истощения крайне неблагоприятен по прогнозу.
4. При 1В и 11А стадиях 5 летняя выживаемость 98% и 88%; для стадий 11В и 111А – соответственно 84% и 80%; для стадий 111В и 11А – 75%.
5. Высокий процент излечения детей с ЛГМ при применении современных протоколов лечения определяет необходимость слежения за качеством жизни больных и отдаленными последствиями.
  - 1) Через 2 десятилетия после окончания первичного лечения смертность от индуцированных опухолей (лейкозы, неходжкинские лимфомы, солидные опухоли) превышает смертность от собственно ЛГМ.
    - лейкозы и системные заболевания связывают с последствиями лучевой терапии.
    - солидные опухоли – наиболее часто развиваются в облученных органах и тканях.
  - 2) Нарушение функции щитовидной железы ( гипотиреоз, доброкачественные и злокачественные опухоли) наблюдают после облучения шеи.
  - 3) Нарушение роста после облучения.
  - 4) Бесплодие. На репродуктивную функцию женщин комплексное лечение оказывает меньшее влияние (при проведении овариопексии за матку) чем у мужчин.
    - у мальчиков повышен риск стерилизации после применения прокарбазина.
    - на Западе для мужчин считается желательной криоконсервация спермы перед началом лечения.
    - стойкая азооспермия отмечается до 50% мальчиков принимавших лечение по схемам МОРР, СОРР.
  - 5) Лучевая терапия на область средостения может приводить к возникновению заболеваний сердца (аритмии, ИБС вплоть до ИМ, миокардиты, перикардиты).
    - эти явления усиливаются за счет антрациклиносодержащей терапии.
  - 6) У таких пациентов повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям.
  - 7) Частым осложнением лучевой терапии на область средостения являются постлучевые пневмониты с исходом в пневмофиброз.
    - блеомицин сам приводит к фиброзированию легочной ткани и потенцирует воздействие облучения ( входит в схему АВВД).







## **Опухоли костей.**

### **Эпидемиология.**

Первичные злокачественные новообразования костей составляют до 10% онкологических заболеваний детского возраста. Пик заболеваемости – 10-15 лет, в раннем детском возрасте практически не встречаются. Лица мужского пола поражаются в 1,5 раза чаще, чем женского. Возраст заболевших девочек ниже чем у мальчиков, что может быть связано с более ускоренным ростом костей в 10-15 лет у лиц женского пола.

Заболеваемость в России – 1,7:100000 населения; в США, Японии – 1,0:1000000.

### **Остеогенная саркома.**

Остеогенная саркома (ОС) – первичная злокачественная опухоль кости, гистогенетически связанная с примитивной костеобразующей мезенхимой или камбиальным резервом, которая характеризуется продукцией остеонной ткани или незрелой кости.

1920г. термин предложил Юинг, который объединил под этим названием большую группу костных опухолей.

#### **Эпидемиология:**

1. Занимает первое место среди всех злокачественных новообразований костей (от 30 до 80% первичных опухолей скелета).
2. Заболеваемость 5 – 6: 1000000 детского населения.
3. Встречается в любом возрасте, пик заболеваемости (около 60%) приходится на 2-е десятилетие жизни.
4. Чаще болеют лица мужского пола (соотношение 1,4-2 : 1,0).
  - Возраст заболевших девочек несколько меньше нежели мальчиков;
  - Больные ОС несколько выше ростом, по сравнению со сверстниками.

Прослеживается взаимосвязь между скоростью роста скелета в пубертатном и препубертатном периодах с частотой возникновения ОС. Необходимо учитывать локализацию опухоли (от 50 до 80% наблюдений) новообразование локализуется в зоне коленного сустава (дистальный метафиз бедренной кости и проксимальные метафизы больше- и малоберцовых костей) – типичная локализация в зонах роста скелета.

**Этиология** не установлена:

1. Представляется, что ОС – злокачественная трансформация костноформирующих клеток, которая происходит вследствие случайного или индуцированного воздействия вирусных, химических или физических факторов.
2. Нарушение синхронности роста кости и остеогенеза: особенно интенсивная пролиферация росткового хряща в пре- и пубертатном периодах требует синхронного увеличения оссификации. При снижении кровоснабжения подавляется процесс начальной оссификации и стимулируется персистенция и пролиферация хрящевых клеток. Эти зоны могут служить субстратом для возникновения дисплазий и быть основой формирования опухолевого зачатка.

#### **Локализация:**

1. Чаще поражаются метафизы быстрорастущих трубчатых костей (85%) у подростков:
  - А. Типичная локализация:
    - Дистальная часть бедренной кости;
    - Проксимальная часть плечевой кости;
    - Проксимальная часть большеберцовой кости.
  - В. Реже поражаются: проксимальная часть малой берцовой кости, кости таза, позвонки, нижняя челюсть.
2. Поражение ОС плоских костей характерно для детей 4 – 5 лет.

#### **Клиника:**

1. Местные проявления: классическая триада - боль, припухлость и нарушение функции.
  - А. Боль наиболее ранний признак, появляется внезапно, на фоне полного благополучия ( хотя в 50% случаев – отмечают травму именно того участка в области которого появляется опухоль)
    - боль постоянная, не зависит от времени суток, прогрессирует вплоть до мучительной.
    - боль обусловлена сдавлением надкостницы и окружающих мягких тканей.
    - наиболее интенсивные боли при поражении костей голени.
  - В. По мере развития процесса – возникает припухлость (у детей очень быстро проявляется вслед за появлением боли).
    - Очень редко, как первый признак заболевания, встречается безболезненная опухоль.
    - По мере роста опухолевого очага возникает отечность мягких тканей и кожи, расширение кожных вен и синюшность кожных покровов.
    - Кожные покровы напряжены, имеет место местная гипертермия.
  - С. Одновременно с ростом опухоли появляется нарушение функции конечности – хромота, легкая сгибательная контрактура.
2. Общие симптомы (Начальные проявления ОС никогда не сопровождаются общими симптомами).
  - А. Недомогание, слабость, похудание, нарушение сна – наблюдаются в поздних стадиях заболевания.
  - В. Повышение температуры тела до 38 – 39 градусов, связывают с распадом тканей опухоли.

**Метастазирование** гематогенным путем; наиболее часто в легкие.

**Диагностика:**

1. Морфологическая диагностика: используют трепанобиопсию или открытую инцизионную биопсию. Морфологические формы ОС: остеопластическая ОС; остеолитическая ОС с телеангиоэктатическим вариантом и остеоидной саркомой.
2. Рентгенологическое исследование:
  - Остеофиты возникают на границе наружного дефекта компактного слоя кости и внекостного компонента опухоли – козырек Кодмана.
  - Спикулы: игольчатые, пластинчатые, гребневидные периостальные разрастания.
  - Внекостный компонент свидетельствует о распространении опухолевого процесса на окружающие ткани. В единичных случаях можно наблюдать на некотором удалении от основной массы опухоли симптом “шаровидного уплотнения”.
  - У больных до 20 лет отмечается симптом частичного расширения метаэпифизарной хрящевой зоны.
  - В динамике отмечается: рост опухоли и разрушение костного вещества в одинаковой степени как по длиннику, так и по поперечнику кости. Опухоль быстро выполняет костномозговой канал, на фоне которой прослеживаются участки обызвествления.
  - Рентгенография органов грудной полости для определения легочных метастазов.
3. КТ, МРТ выполняют для определения распространения опухоли, scir-метастазов и взаимосвязь опухоли с нейроваскулярными структурами.
4. Радионуклидное исследование: скенирование костей позволяет выявить зоны изменений, которые недостаточно четко регистрируются рентгенологически.
  - Скенирование используют для динамического наблюдения за больными после оперативного лечения.
5. Лабораторная диагностика: специфичным является повышение щелочной фосфатазы, что может служить опухолевым маркером для определения ответа на лечение.

**Дифференциальная диагностика:**

- остеомиелит,
- миозит,
- туберкулез,
- травматические поражения,
- саркома Юинга,
- доброкачественные костеобразующие опухоли,
- параостальная саркома.

**Лечение.**

В настоящее время применяется комплексное лечение у детей.

Предоперационные курсы ПХТ с использованием препаратов платины, метотрексата, адриамицина. До сих пор отсутствует единая концепция по применению ПХТ.

Хирургическое вмешательство: существует два вида оперативных вмешательств - калечащие (ампутация и экзартикуляция) и органосберегающие.

Послеоперационная ПХТ проводится после гистологической оценки степени лечебного патоморфоза в тканях опухоли. В зависимости от степени патоморфоза больных подразделяют на две группы:

- 1) при III – IV ст. патоморфоза 6 курсов ПХТ с интервалом 4 недели по предоперационной схеме.
- 2) при I-II ст. патоморфоза 8-10 альтернирующих курсов ПХТ с перерывом между курсами 4 недели по схеме:

Вепезид по 100мг/м<sup>2</sup> – в 1 и 5 дни в/в

Циклофосфан по 300мг/м<sup>2</sup> – в 1 и 5 дни в/в

Метотрексат 8 г/м<sup>2</sup> однократно с лейковорином 15 мг/м<sup>2</sup>.

При появлении на фоне лечения метастазов показано проведение 3-5 альтернирующих курсов ПХТ с интервалом в 3 недели.

При стабилизации процесса в легких показано проведение оперативного лечения в различных объемах.

При повреждении I-II ст в метастазе – назначают препараты Реаферона в течении 1-го года. При повреждении III-IV ст – продолжение ПХТ по схемам идентичным передоперационным; также назначают Реаферон.

При отсутствии эффекта от лечения назначают лучевую терапию с паллиативной целью.

Лучевая терапия у детей имеет угнетающее действие на кровотворение и при неправильной методике применения приводит к тяжелейшим дистрофическим повреждениям мягких тканей и костей, подвергшихся облучению. Особенно опасно её применение, когда ещё не окончен процесс роста кости.

В.А.Бизер считает, что лечение остеогенной саркомы должно состоять из 2-х этапов:

1-й этап – радикальный курс лучевой терапии (50 –100 Гр).

2-й этап – радикальная операция спустя 3-6мес после окончания лечения.



Лучевая терапия ОС у детей не применяется как самостоятельный метод лечения; может быть рекомендована как составная часть комплексного или паллиативного лечения.

#### **Прогноз.**

5-летний безметастатический период у больных получивших только хирургическое лечение – 12%.

При применении послеоперационной ПХТ – 18-55% ( в зависимости от агрессивности схемы ПХТ).

Интенсификация лекарственной терапии повышает количество объективных ответов. При III-IVст лечебного патоморфоза 5 и 10-летняя выживаемость составляет от 65 до 81%.

Благоприятные (статистически достоверные факторы): лечебный патоморфоз III-IV степеней и размеры опухоли до 10см.

При оценке прогноза учитывают и ряд других факторов:

- у девочек прогноз лучше;
- прогноз лучше при новообразовании большеберцовой кости; хуже – при поражении бедренной кости;
- у детей моложе 10 лет прогноз хуже;
- телеангиоэктатический вариант имеет крайне неблагоприятный прогноз;
- у больных с значительным повышением уровня щелочной фосфатазы прогноз хуже;
- при опухолях больше 15 см прогноз ухудшается.

Наиболее неблагоприятный прогностический фактор при ОС – отдаленные метастазы; пятилетняя выживаемость больных с клинически выявленными метастазами – 11%, а медиана выживаемости – 20 мес.

### **Саркома Юинга.**

Саркома Юинга – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения.

На долю СЮ приходится около 10 – 20% всех первичных костных опухолей детского возраста. Мальчики болеют в 1,5 раза чаще чем девочки. Пик заболеваемости 10 –15 лет; меньше 20% составляют дети до 10 лет. Заболеваемость 0,6-1:1000000. Редко развивается в мягких тканях конечностей – внекостная саркома Юинга. В 1912г описана Ewing J.

**Этиология** полностью не изучена.

1. При СЮ наблюдают хромосомную транслокацию t(11;22)(q12;q24) и её вариант t(21;22) повреждающий ген EWS.
2. Экспрессия протоонкогена с повышенным уровнем c-myc, c-myb/vaf-1.
3. Имеются сообщения о возникновении СЮ после противоопухолевого лечения в детском возрасте по поводу опухолей других локализаций.
4. В 50% случаев больные в анамнезе отмечают травму в пораженной области.

Семейство опухолей типа СЮ включает кроме СЮ PNET (первичные примитивные нейроэктодермальные опухоли): периферическая нейробластома, нейробластома взрослых, опухоль Аскина, периферическая нейроэпителиома. Опухоли этой группы имеют единую хромосомную транслокацию, одинаковые постоянные структуры с экспрессией протоонкогена – это свидетельствует в пользу того, что эти опухоли сходны и представляют собой разные стадии дифференцировки одного злокачественного типа.

**Локализация:** до 90% - осальные формы, внекостные поражения – 5-8%, СЮ поражает все кости скелета.

1. Наиболее часто поражаются длинные трубчатые кости.
2. Наиболее типичная локализация СЮ в длинных трубчатых костях – диафиз; опухоль одинаково распространяется к метафизу и периферии, но через зону роста и суставной хрящ опухоль не распространяется. Дистальные отделы поражаются чаще проксимальных.
  - A. Излюбленная локализация :
    - проксимальные 2/3 бедренной кости до 20-27%;
    - кости таза 21-25% случаев.
  - B. Наиболее частое расположение первичного очага : длинные трубчатые кости верхней конечности, кости голени.
  - C. Из костей скелета чаще поражаются плоские кости – ребра, лопатки.
3. Новообразование может встречаться в любом отделе скелета. Очаги первичного поражения могут быть обнаружены в нескольких костях одновременно.

#### **Клиника:**

1. Местные проявления: боль, наиболее распространенная жалоба, местный отек и пальпируемая опухоль.
  - Боль тупая, в месте поражения, усиливается по ночам, постоянно нарастает, не связана с физ.нагрузкой.
  - Пальпируемая опухоль болезненна, неподвижна, с нечеткими границами и неравномерной консистенции.
  - Мягкотканый компонент быстро увеличивается в размере; местная температура повышена, гиперемия кожи и расширение подкормных вен. У детей младшего возраста припухлость является первым и постоянным признаком заболевания.

- Неврологическая симптоматика поражений периферической нервной системы возникает при вовлечении в процесс периферических нервов и сплетений. При локализации в области позвоночника и крестца – неврологическая симптоматика соответствует уровню поражения (гемипарезы, параличи, нарушение функции тазовых органов).
2. В 5–16% случаев возникают патологические переломы, как первое проявление болезни так и в далеко зашедших стадиях.
  3. Системные проявления: недомогание, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия, похудание. При остром и подостром течении – повышение температуры до 38–40 С.
  4. Клиническая картина сходна с остеомиелитом: в анамнезе травма, местные симптомы в виде отёка, гиперемии и гипертермии, и общие симптомы «воспаления». Течение заболевания циклическое: клиника временно стихает, спустя некоторое время возобновляется с новой силой.

**Метастазирование** преимущественно гематогенным путем (90%): в легкие, костный мозг, лимфоузлы, печень, а также в кости (осевой скелет, череп и таз).

#### **Диагностика:**

1. Рентгенологическая картина: мелкоочаговая деструкция, расслоение надкостницы и расширение костномозгового канала. Кость напоминает луковичу – луковичный периостит, отдельные слои – вспышки циклического опухолевого роллеса.
  - В плоских костях – только участки крупноочаговой деструкции;
  - При быстром росте опухоли – игольчатый лучистый периостит, козырьки Кодмана с разрывом коркового слоя.
2. Применяют УЗО, КТ и/или МРТ для вычисления объёма опухоли, уточнения истинного интрамедулярного и мягкотканого компонента. С целью определения прогностической группы риска производят расчёт объёма опухоли до начала лечения.
3. Лабораторные исследования: лейкоцитоз, анемия, повышение СОЭ, увеличение концентрации сывороточной ЛДГ, ферритина и CRP.
4. Иммунологическое исследование: с помощью авидинбиотин – пероксидазной техники можно обнаружить маркеры нейродифференцировки: нейрон специфическую эндотелазу, CD 56 (Leu 7), протеин S – 100, глиальный фибриллярный кислый протеин GD 2, белки нейрофиламентов.
5. Цитогенетическое исследование: определение транслокации t(11;22) возможно методом RT – PCR, используется при диф. диагностике мелкокруглоклеточных сарком. Экспрессия продукта псевдоаутосомного гена MIC 2p ( E2; CD99) – диагностика проводится с помощью моноклональных АТ НВА 71, RFB-1, 12E7,013(5).
6. Обязательна морфологическая верификация СЮ: бесструктурные массы мелких гиперхроматических клеток без заметных цитоплазматических включений.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- подострый остеомиелит,
- остеомиелит Гарре,
- диафизарный туберкулез,
- хондросаркома,
- остеогенная саркома,
- гемангиоэндотелиома,
- миелома,
- гигантоклеточная опухоль
- мелкоклеточные саркомы.

**Лечение** комплексное: опухоль обладает высокой чувствительностью к ПХТ и ЛТ. Проводят курсы неоадьювантной ПХТ, потом хирургическое лечение и ЛТ, затем курсы адьювантной ПХТ.

1. Химиотерапия препаратами адриамицин, винкристин, циклофосфан, актиномицин Д, ифосфамид. По схемах: VACA, EVALA, VAIA.
2. Оперативное лечение: нерандомизированные исследования показали увеличение выживаемости в группе пациентов, подвергшихся хирургической резекции по сравнению с группой, получавшей только ПХТ и ЛТ.
  - В большинстве случаев опухоли тазовых костей первично неоперабельные.
  - Оперативному лечению подвергаются до 80% пациентов.
  - В настоящее время все больные должны подвергаться оперативному лечению за исключением неоперабельных опухолей таза, позвоночника.
  - Объем операции индивидуален.
3. Лучевая терапия: метод лечения первичных опухолей и костных метастазов.
  1. Суммарная площадь облучения не должна превышать 30% поверхности тела, соответственно не более 50% миелолиферативных зон.
  2. Предоперационная ЛТ не увеличивает число осложнений в послеоперационном периоде.
  3. Не используют высокие дозы ЛТ ( больше 60 Гр) в связи с развитием поздних лучевых осложнений, которые приводят к инвалидизации и повышению риска появления вторичных опухолей ( остеогенная саркома ) в облученной кости.

### **Прогноз:**

1. 5 летняя выживаемость до 70%.
2. Благоприятный у больных с опухолями голени без метастазов.
3. Неблагоприятные прогностические факторы:
  - Метастазы.
  - Опухоли тазовых костей.
  - Опухоли проксимальной 1/3 бедра.
  - Лечебный патоморфоз I –II ст.
4. При IV стадии и рецидиве 5 летняя выживаемость – 15-20%;
5. Особенно плохой прогноз при диссеминированном поражении костей и костного мозга.

### **Рабдомиосаркома.**

Рабдомиосаркома – злокачественная опухоль, развивающаяся из поперечно-полосатой мускулатуры, или эмбриональных зачатков мышечной ткани. У детей до 15 лет наблюдается эмбриональный тип рабдомиосаркомы (РМС).

#### **Эпидемиология:**

1. Наиболее часто встречающаяся мягкотканная саркома детского возраста.
2. Составляет 8-10% всех злокачественных новообразований у детей.
3. Заболеваемость 8:1000000
4. 80% диагностируется до 5 лет.
5. Мальчики болеют немного чаще девочек.

#### **Этиология:**

1. Теория дисонтогенетического происхождения РМС: малигнизация эмбриональных остатков, которые сохранили плюропатентность.
2. Опухоли альвеолярной природы часто характеризуются транслокациями t(2 и 13) хромосом.
3. Дополнительные факторы:
  - применение марихуаны и кокаина в течении 1 года до рождения ребенка;
  - рентгеновское облучение матери в период беременности.

#### **Локализация:**

1. Наиболее часто опухоль локализуется в 3 анатомических областях: конечности, голова и шея, малый таз.
2. При локализации в области головы наиболее часто поражаются орбита и ЛОР-органы.
  - Заболеваемость ЛОР-органов РМС составляет 40-60% всех злокачественных новообразований этой локализации.
3. Нижние конечности поражаются в 2,6 раза чаще, чем верхние.

#### **Клиника:**

1. Практически у всех детей наблюдается “общий опухолевый симптомокомплекс”:
  - 1) Вялость, появляется на ранних стадиях; при далеко зашедших стадиях переходит в адинамию.
    - синдром гиподинамии охватывает мышечную систему за счет уменьшения мышечной массы и потери калия.
  - 2) Снижение аппетита: гипо- и анорексия возникают в результате торможения “центра аппетита” в гипоталамусе.
  - 3) Похудание: объективными критериями снижения трофики являются: потеря тургора кожи, истончение подкожной клетчатки, атрофия мышечной системы.
2. Местные симптомы определяются локализацией процесса и стадией заболевания.
  - A. Рабдомиосаркома области головы и шеи.

При локализации опухоли в области орбиты симптомы развиваются быстро:

    - отек век, припухлость;
    - экзофтальм;
    - птоз;
    - при прорастании в глазное яблоко – вначале снижение, потом полная потеря зрения.

#### **Симптомы РМС ЛОР-органов:**

- нарушение носового дыхания;
- слизисто-гнойное отделяемое с неприятным запахом;
- неприятный запах изо рта;
- “гнусавость” голоса;
- РМС носоглотки часто сопровождается серозный отит;
- при поражении костей, заполнении опухолью гайморовых пазух – боли;
- при локализации РМС в области среднего уха – боли в ухе, как первое проявление заболевания;
- при обтурации слухового прохода – потеря слуха;
- припухлость в заушной области, при экзофитном росте опухоль видно из наружного слухового прохода;
- иногда наблюдается паралич лицевого нерва;

- выделения из слухового прохода слизисто-гнойные с неприятным запахом;
- при локализации в области языка, ротоглотки, гортани – симптомы связанные с нарушением глотания и дыхательной функции.

**В. При РМС шеи:**

- объемное образование;
- парезы и параличи ветвей шейного и плечевого сплетений;
- Б. РМС туловища и конечностей:
- первым признаком заболевания является наличие опухоли: односторонней, округлой формы в толще мышц, с четкими (мнимо) границами, сдвигается в поперечном направлении.
- Если опухоль врастает в подлежащую кость – совершенно неподвижна;
- Кожа над опухолью в начальных стадиях неизменена, потом истончается, и становится багрово-синюшной;
- Если опухоль прорастает кожу – опухолевые массы с изъязвлениями, нередко кровоточат;
- При сдавлении или прорастании нервных стволов появляется болезненность;
- Температура над опухолью повышена;
- Консистенция плотная или плотно-эластическая, при больших опухолях – флюктуация в местах распада.

**С. РМС влагалища:**

- чаще встречается у девочек до 5 лет;
- первые симптомы: выделения из половых путей различного характера с неприятным запахом;
- симптомы затруднительного мочеиспускания при obturации уретры;
- зуд;
- боли в области наружных половых органов;
- при осмотре – новообразование розового или красного цвета, выступающее из половой щели в виде “гроздьев винограда”.

**Д. РМС мочевого пузыря:**

- чаще поражает мальчиков до 5 лет;
- излюбленная локализация – шейка мочевого пузыря, область треугольника Литтля;
- дизурические явления которые имеют тенденцию к быстрому нарастанию;
- тотальная, иногда профузная гематурия;
- пиурия, как следствие присоединения вторичной инфекции;
- при возникновении пиурии нарастают дизурические явления, мочеиспускание становится болезненным;
- при локализации опухоли в области шейки мочевого пузыря – острая задержка мочи;
- иногда РМС в процессе агрессивного роста прорастает мочевой пузырь и выходит на переднюю брюшную стенку в виде гроздьевидной кровоточащей массы.

**Е. При локализации РМС в области брюшной и грудной полостей, забрюшинного пространства местные симптомы обусловлены сдавлением магистральных сосудов и соседних органов.**

**Метастазирование** в любой орган, наиболее часто в легкие, кости, костный мозг, лимфатические узлы.

**Диагностика:**

1. Рентгенологическое исследование: позволяет обнаружить тень опухоли, ее контуры, примерные размеры, наличие включений в новообразование.
  - Вторичные изменения со стороны прилежащей кости в виде периостальной реакции, остеопороза, краевой деструкции наблюдается в 1/5 больных.
  - Рентгенография органов грудной полости для исключения легочных метастазов.
2. Ангиографическое исследование позволяет определить не только размер и степень распространения РМС, но и вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов.
3. УЗИ позволяет выполнить многочисленные и многократные исследования одного пациента.
4. КТ, МРТ.
5. Радионуклидное обследование позволяет обнаружить первичный опухолевый очаг, уточнить размеры, местную распространенность, выявить метастазы. Используют <sup>67</sup>Ga-цитрат, <sup>99m</sup>Tc-пертехнетат.
6. Морфологическое исследование. Выделяют 4 типа РМС:
  - Эмбриональная РМС, наиболее распространенный тип опухоли в детском возрасте.
  - Альвеолярная РМС.
  - Плеоморфная РМС.
  - Смешанный тип.
7. Иммуногистохимическое исследование.

**TNM классификация** сарком мягких тканей (внекостная СЮ и гастроинтестинальная стромальная опухоль включаются в гистологический тип опухолей этой локализации):

T – первичная опухоль;

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль ограничена органом или тканью, в которых возникла;

T1a – опухоль до 5см в наибольшем измерении;

T1b – опухоль более 5см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль распространяется на соседний(е) орган(ы) или ткань и/или сопровождается злокачественным выпотом;

T2a - опухоль до 5см в наибольшем измерении;

T2b – опухоль более 5см в наибольшем измерении;

Примечание: категория T3 и T4 не определяются. Наличие более одной опухоли расценивается как первичная опухоль с отдаленными метастазами.

N – регионарные лимфатические узлы;

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков регионарных метастазов;

N1 – регионарные лимфатические узлы поражены;

M – отдаленные метастазы;

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

**pTNM патогистологическая классификация:**

pT – первичная опухоль;

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

pT0 – первичная опухоль не определяется;

pT1 – опухоль ограничена органом или тканью, в которых возникла, возможно полное удаление, при гистологическом исследовании края резекции опухолевая ткань отсутствует;

pT2 – опухоль распространяется за пределы органа или ткани, в которых она возникла, возможно полное удаление, по краю резекции при гистологическом исследовании опухолевая ткань отсутствует;

pT3 – опухоль распространяется за пределы органа или ткани, в которых она возникла; возможно лишь частичное удаление;

pT3a – резидуальная опухоль определяется микроскопически;

pT3b - резидуальная опухоль определяется макроскопически или имеется злокачественный выпот;

pT3c – пробная операция, опухоль неудаляема;

pN – регионарные лимфатические узлы;

pNx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

pN1 – регионарные лимфатические узлы поражены метастазами;

pN1a - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами, могут быть полностью удалены;

pN1b - - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами, могут быть удалены лишь частично;

pM – отдаленные метастазы;

pMx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

pM0 – нет признаков отдаленных метастазов;

pM1 – имеются отдаленные метастазы.

**Дифференциальная диагностика:**

- доброкачественные опухоли (атерома, гигрома, фиброма, липома и др.),
- воспалительные процессы (артрит, остеомиелит, лимфаденит, миозит),
- посттравматические изменения (гематома, повреждение связок).

**Лечение:**

1. Хирургическое лечение:

- По возможности показано полное удаление опухоли.
- При невозможности радикального удаления – рекомендуют применение 2-4 курсов неоадьювантной ПХТ.
- Если у больного после 2 курсов неоадьювантной ПХТ – у больного сокращение опухоли на 50% - производят удаление РМС.

2. Лучевая терапия:

1) Хорошо зарекомендовал себя внутритканевой метод облучения:

- при опухолях небольших размеров;
- проводится радиоактивными иглами и гранулами с  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{22}\text{Ra}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ .
- методика считается перспективной, хотя не получила широкого применения.

2) Радиохирургический метод: после удаления опухоли облучают ложе или в опухоль (ее остатки) внедряется радиоактивное вещество.

3. Химиотерапия:

1) Применяют винкристин, дактиномицин, циклофосфамид, адриабластин, вепезид, цисплатина.

2) Для интратекального введения используют метотрексат и цитозин-арабинозид.

3) После 1-го курса ПХТ оценивают эффект:

- в случае стабилизации или регрессии новообразования – проводят повторный курс ПХТ по той же схеме;
  - если после 1-го курса ПХТ – прогрессирование заболевания – переходят ко второй линии лекарственной терапии.
- 4) В случае невозможности оперативного вмешательства, больной переходит на вторую линию химиотерапии.
- 5) Лечение Iв стадии РМС, а также рецидивов заболевания проводят высокодозной ПХТ с аутотрансплантацией костного мозга.

**Прогноз:**

1. В зависимости от локализации первичной злокачественной опухоли различают 2 прогностические группы:
- 1 группа: с благополучной локализацией:
- орбита;
  - паратестикулярная зона;
  - поверхностные области головы и шеи;
  - женские половые органы.
- 2 группа: с неблагоприятной локализацией:
- туловище;
  - конечности;
  - мочевого пузыря;
  - простата;
  - брюшинная область;
  - брюшная и грудная полости;
  - глубоко расположенные опухоли головы и шеи.
2. Выживаемость 90% у детей с первичными опухолями орбиты, которые не нуждались в обширных операциях.
3. Прогноз за последнее время улучшился благодаря применению комплексного лечения.
4. При I стадии выздоравливают все дети; при II ст 2-летняя безрецидивная выживаемость – 90%; у больных с IV стадией – результаты лечения неудовлетворительны.



## **Нейробластома.**

Нейробластома – солидная злокачественная опухоль специфическая для детского возраста, исходящая из эмбриональных предшественников симпатической нервной системы.

### **Эпидемиология:**

1. Частота 1/10000 живорожденных;
2. Заболеваемость 8-10 : 1000000 детского населения;
3. Составляет 7-8% от всех злокачественных опухолей детского возраста;
4. Нейробластома составляет 25% всех опухолей у детей 1-го года жизни;
5. В структуре заболеваемости занимает 4-5 место (по данным некоторых авторов – нейробластома занимает 3-е место после гемобластозов и опухолей ЦНС);
6. Возникает в раннем детском возрасте:
  - 50-60% заболевших – дети до 2-х лет;
  - 1/3 от всех больных – дети до 1-го года.
7. После 14 лет наблюдается редко;
8. Из всех известных опухолей человека нейробластома наиболее часто достоверно подвергается спонтанной регрессии;
9. У мальчиков наблюдается несколько чаще (1,2 : 1).

### **Этиология:**

Симпатические нервные волокна и хромаффинная ткань имеют общее эмбриональное происхождение – от симпатобластов ганглионарных пластинок. У плода и у ребенка раннего возраста хромаффинная ткань представлена в основном внеэкстрамедулярно. Основными функционирующими органами хромаффинной системы у детей раннего возраста являются параганглии, которые развиваются на 1-м году жизни, растут в течении 2-го года, а затем происходит обратное развитие, и они уступают свое место медулярной части надпочечника.

1. Интенсивность и напряженность процессов роста и развития симпатической нервной системы могут быть основой для отклонений в сторону избыточной ненормальной опухолевой пролиферации нейрогенных тканей.
2. В первый год жизни у детей, вероятно, имеются гуморальные факторы, которые вызывают интенсивный рост и дифференцировку нервной ткани.
3. При нейробластомах патогномичными хромосомными нарушениями являются: делеция короткого плеча хромосомы 1е с нарушениями локуса 1р31-32.
4. 20% нейробластом можно отнести к наследственным ( семейная предрасположенность по аутосомно доминантному типу).

### **Локализация:**

1. Нейробластомы могут локализоваться во всех областях: на шее, конечностях, туловище.
2. Излюбленная локализация:
  - забрюшинное пространство;
  - заднее средостение.
3. Абдоминальные нейробластомы в 25-45% происходят из надпочечников, остальные из паравертебральных ганглиев или параганглиев.
4. При прорастании опухолей кзади брюшной полости или средостения возникают эпидуральные опухоли.
5. До 11% нейробластом локализируются в области головы и шеи.
6. У 1% больных первичную опухоль установить не удается.

### **Клиника.**

Местные симптомы зависят от локализации:

1. При абдоминальной локализации:
  - Обнаружение опухоли в животе (в большинстве случаев – случайная находка родителей при купании, переодевании или врачом при профосмотре).
  - Увеличение объема живота, наблюдается асимметричность.
  - Пальпируемая опухоль плотная, чаще бугристая, безболезненная при пальпации.
  - Опухоль может локализоваться как справа, так и слева от позвоночника, чаще в верхней половине живота.
  - Нейробластома может сопровождаться асцитом – тогда опухоль не пальпируется.
  - Могут наблюдаться грыжеподобные выпячивания в области пупка и паховой области.
  - Передняя брюшная стенка пастозна с выраженной подкожной сосудистой сетью.
2. При опухолях шеи может наблюдаться симптом Бернара-Горнера (птоз, миоз, энофтальм).
3. При эпидуральных опухолях – боль и симптомы сдавления спинного мозга.
4. При сдавлении опухолью корешков спинного мозга или крупных нервных стволов – боли в определенных участках, иногда парезы и параличи.
5. Синдром Кернера-Моррисона: диарея, ассоциированная с гипокалиемией.
6. Симптом Гессе – изменение кожной температуры нижней конечности в сторону понижения при раздражении и повышения при параличе пограничного ствола симпатической нервной системы.



7. Системные проявления. “Общий опухолевый симптомокомплекс”.
- Снижение аппетита, субфебрильная температура, необычная вялость, нарушение ритма сна, бледность кожных покровов, периодические боли в животе и конечностях, “понос и рвота без видимых причин”.
  - В начале заболевания все эти признаки стерты; с развитием опухолевого процесса происходит разгар общей симптоматики.
  - Вегетативные нарушения: гипергидроз, выпадение волос, тахикардия.

8. У ряда больных наблюдается транзиторное повышение АД при катехолапродуцирующих опухолях или стойкое – при сдавлении опухолью почечной артерии.

**Метастазирование:** в легкие, печень, кожу, костный мозг, кости.

1. Особые типы метастазирования:
  - Пеппера: опухоль из правого надпочечника метастазирует в печень и лимфатические узлы брюшной полости.
  - Гетчинсона: опухоль левого надпочечника метастазирует преимущественно в кости.
  - Смита: метастазирование в кости.
2. У детей младшего возраста метастазирование преимущественно в органы брюшной полости, в старшем возрасте в кости.
3. При метастазах в кости определяются очаги в области мозгового черепа, экзофтальм и кровоизлияния в орбиту.
4. Параорбитальные кровоизлияния экзофтальм характерны для метастазов в ЦНС с распространением на ретробульбарное пространство.
5. Метастазы в кости могут быть симметричными; характерное поражение – метафиз бедра.
6. В стадии генерализованной нейробластомы ребенок истощен, резко бледен, с синими кругами или кровоизлияниями под глазами.

**Диагностика:**

1. Пальпация органов брюшной полости позволяет обнаружить опухоль на ранних стадиях развития.
  - У детей раннего возраста применяют пальпацию с использованием миорелаксантов депполяризующего типа действия без интубации трахеи.
2. Лабораторные исследования: увеличение СОЭ, анемия, лейкопения или лейкоцитоз, часто наблюдается сдвиг формулы влево, тромбоцитоз.
  - Определение суточной экскреции с мочой катехоламинов и их предшественников и метаболитов (ванилинминдальной и голованилиновой кислот ) является наиболее специфичным методом исследования в диагностике нейробластомы.
  - В крови и моче больных определяются также нейроно-специфическая эналаза, ферритин и ганглиосаиды.
  - Определение уровня катехоламинов в моче и плазме можно использовать для контроля при динамическом наблюдении после радикального лечения. Наметилась тенденция использования определения катехоламинов с целью “массового” скрининга. Так в Японии в 1987 году в результате такого исследования было обнаружено 25 детей (из 500000) с бессимптомно текущей нейробластомой.
3. Рентгенография органов грудной полости, УЗИ брюшной полости и малого таза, КТ, МРТ позволяют уточнить локализацию, местное распространение, соотношение с соседними органами.
4. Проведение биопсии с морфологическим подтверждением диагноза: основная масса опухоли состоит из мелких клеток – симпатогониев с круглым, хорошо окрашенным ядром, окруженным тонким ободком протоплазмы.
5. Обязательным есть выполнение котномозговой пункции или трепанбиопсии грудины и крыла подздовшной кости для цитологического, иммунологического исследования.
6. Радионуклидное исследование с метайодобензилванидином (131-J-mJBG). Сканирование после введения этого препарата позволяет выявить первичную остаточную и рецидивирующую опухоль, метастатическое поражение костей, костного мозга, лимфатических узлов, мягких тканей.

**Дифференциальная диагностика:**

- нефробластома,
- рабдомиосаркома,
- тератогенные опухоли.

**Стадирование:**

I стадия. Локализованная опухоль, находящаяся в области первоначального развития, новообразование полностью удалено с или без микроскопических признаков его остатков, микроскопически подтвержденное отсутствие поражения лимфатических узлов по обе стороны позвоночника.

IIA стадия. Односторонняя опухоль с удалением большей ее части; микроскопически – поражения лимфоузлов нет с обеих сторон.

IIIB стадия. Односторонняя опухоль, удаленная полностью или большая ее часть; микроскопически – имеется поражение односторонних лимфатических узлов.

III стадия. Опухоль распространяется на противоположную сторону с или без метастатического поражения лимфатических узлов; односторонняя опухоль с метастазами в противолежащих лимфатических узлах; срединная опухоль с метастазами в лимфатических узлах с обеих сторон.

IV стадия. Диссеминированная опухоль с метастазами в отдаленных лимфатических узлах, костях скелета, легких и других органах.

IVS стадия. Локализованная первичная опухоль, определяется в стадии I – II с метастазами в печень, кожу и/или костный мозг.

#### **Лечение:**

1. Оперативное лечение: широко используется для :
  - Радикального удаления ограниченной первичной опухоли.
  - Для удаления первично местно-распространенной опухоли после неoadьювантной ПХТ и уменьшения опухоли.
  - Удаление остатков опухолевой массы, нерадикально удаленной при первой операции, но которая уменьшилась после проведения ПХТ.
2. Лучевая терапия:
  - Проводится при нерадикальном оперативном удалении первичной опухоли и малой эффективности химиотерапии.
  - При наличии местно-распространенной неоперабельной первичной опухоли или метастатической опухоли, не реагирующей на курсы химиотерапии.
3. Химиотерапия:
  - В последние годы для повышения результатов химиотерапии были предложены высокодозовые схемы лечения с пересадкой костного мозга.
  - Индуктивные курсы в виде комбинации химиопрепаратов ( винкристин+циклофосфан + адриабластин + цисплатин; Винкристин+циклофосфан+адриабластин; вепезид+карбоплатин).

#### **Прогноз:**

1. Дети моложе 1 года имеют наилучший прогноз.
2. При стадиях I, II и IVS прогноз благоприятный.
3. При стадиях III и IV прогноз неблагоприятный.
4. Степень дифференцировки и характер роста опухолевых клеток иногда влияют на прогноз.
5. Опухоли средостения имеют наилучший прогноз, по сравнению с другими локализациями новообразования, а нейробластома надпочечника – худший.
6. При I и IVS стадиях нейробластомы 5 летняя выживаемость 90 и более 80% соответственно.
7. 80% детей поступают в специализированную клинику в III и IV стадиях заболевания.
8. При II стадии 5 летняя выживаемость – до 80%;
9. При III стадии – около 70%;
10. При IV стадии 5 летняя выживаемость от 20 до 30%;
11. 5 летняя выживаемость для всех стадий 55%.

### **Нефробластома.**

Нефробластома (опухоль Вильмса, аденосаркома почки) – злокачественная эмбриональная опухоль почки, которая развивается из перерожденных клеток метанефроса и состоит из эмбриональных, эпителиальных и стромальных клеток.

#### **Эпидемиология:**

1. Заболеваемость 0,4:10 000 живорожденных; Распространенность – 8 больных: 100 000 в возрасте до 15 лет.
2. Занимает 4 место среди злокачественных опухолей у детей (составляет 7-8 % всех злокачественных новообразований в детском возрасте).
3. Пик заболеваемости 2-5 лет (80 %); редко встречается у новорожденных.
4. Как казуистика встречается у взрослых.
5. Соотношение заболевших девочек и мальчиков 1,2 : 1.

#### **Этиология:**

1. Нефробластома подтверждает двухступенчатую гипотезу канцерогенеза. Начальные изменения (первая мутация в гене) происходит в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани мишени носителя обеспечивает переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние.
2. Наследственно детерминированный вариант опухоли Вильмса наблюдается у 1/3 детей.
3. Семейные случаи опухоли Вильмса встречаются до 3% (особенно часто у больных с билатеральной опухолью).
4. Заболевание сопряжено с некоторыми врожденными аномалиями:
  - аниридия ( иридия) отсутствие части или всей радужной оболочки в следствии аномалии развития. Аниридия с односторонней аплазией почки и умственной отсталостью(206750,p). Увеличивает риск в 600 раз )
  - гемигипертрофия ( синдром избыточного роста – в 100 раз )

- крипторхизм
- гипоспадия ( дистопия наружного отверстия мочеиспускательного канала)
- наличие 2 почечных лоханок в каждой почке
- макроглоссия и нефромегалия:
- мочеполовые аномалии обнаруживают у 5-7,5% у пациентов с односторонней ОВ и 13,4% с билатеральной патологией.

5. Сопутствующий синдром:

- синдром Беквитта-Видельмана (мутация хромосомного региона 11p15; триада: пупочная грыжа, макроглоссия, гигантизм);
- синдром Денис – Дреша (потеря гетерозиготности в хромосомном регионе 11p13; опухоль Вильмса часто двухсторонняя, опухоль гонад, первичная аменорея, мужской псевдогермафродитизм, нефротический синдром, раннее (до 3 летнего возраста) развитие почечной недостаточности, диффузного мезангиального склероза, частичная недостаточность рецепторов к андрогенам, смешанная дисгенезия гонад);
- синдром Клиппеле – Треноне (аномалия развития глубоких магистральных вен конечностей, проявляющаяся гипертрофией конечностей, варикозным расширением поверхностных вен, гемангиомами, пигментными пятнами. Клинически: огромные гемангиомы кожи, ассиметричная гипертрофия конечностей, аневризмы почечных артерий, гемангиомы почек, таза, матки);
- синдром Сильвера – Рассела (клинически: карликовость, гемигипертрофия, внутриутробная гипертрофия, ассиметрия рук и/или ног, клинодактилия мизинцев, синдактилия пальцев ног, черепно-лицевая диспропорция, расширене эпифизов, аномалии позвоночника, нефробластома);
- синдром Нуан (мужской фенотип при синдроме Тернера. Клинически: ВПС ( в особенности стеноз легочного ствола), дисформия шеи, грудной клетки и век);
- синдром Li – Fraumeni (аутосомно-доминантное наследование опухоли мозга, сарком мягких тканей, лимфом и эмбриональных опухолей);
- синдром WAGR – (пороки развития мочеполовой системы, задержка психического развития, катаракта, микроцефалия).

6. В группу повышенного риска относятся детей со спорадической аниридией в сочетании с хромосомными аномалиями – делеция хромосомы 11p (Синдром WAGR).

7. Врожденная мезобластическая нефрома - опухоль почки у новорожденных, связанная с опухолью Вильмса.

8. Связана с патологической пролиферацией метанефротической бластемы без дифференцировки в клубочки и каналцы.

**Локализация.**

Около 7% ОВ являются двухсторонними на момент установления диагноза.

**Клиника:**

1. Общие симптомы: вялость, снижение аппетита, субфебрилитет, похудение, нарушение сна и поведения ребенка, можно обнаружить за 1 – 3 мес. до появления пальпируемой опухоли.

2. Местные симптомы:

- Пальпируемая опухоль – выявляется случайно родителями ( например при купании ) или врачом при проф.осмотре: опухоль подвижная, безболезненная плотно - эластической консистенции; округлая с четкими контурами или неправильных очертаний, бугристая, дольчатая. На поздних стадиях – опухоль неомогенная, болезненная.
- Боль в животе вследствие: растяжения капсулы пораженной почки; механического сдавливания органов брюшной полости; боли регистрируются у 1/4 больных.
- Мочевой синдром: лейкоцитурия, гематурия, протеинурия наблюдается при инфицировании, на поздних стадиях при нарушении проницаемости канальцев почки, некрозе, кровотечии из сосудов опухоли.
- Разрыв первичной опухоли наблюдается у 8% больных.

Различают:

- «продромальный период»: на фоне относительного благополучия у ребенка появляются несильные, постоянно нарастающие по интенсивности и частоте боли в животе. Локализуется на стороне опухоли, затем распространяется по всему животу обусловленный подкапсулярным распадом и кровоизлиянием в опухоли.
- «острый период»: при очередном интенсивном приступе болей в животе состояние ребенка резко ухудшается: боли становятся постоянными, появляется резкая бледность, снижается артериальное давление, настанут перитонеальные симптомы. Причиной является кровотечение и выхождение опухолевого детрита в брюшную полость и забрюшинное пространство.
  - При далеко зашедших стадиях наблюдаются явления интоксикации, кахексии, асцит.
  - При опухолях больших размерах – признаки кишечной непроходимости и дыхательной недостаточности.
  - Повышенное АД определяется у 50% пациентов.

**Метастазирование.**

Опухоль рано может метастазировать в забрюшинные лимфоузлы, легкие, печень, контрлатеральную почку.

#### **Диагностика.**

Объем исследований у детей с подозрением на опухоль Вильмса (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. И.Н.Блохина РАМН):

- общий развернутый анализ крови;
- общий анализ мочи;
- исследование крови на СПИД, RW, HBS-антиген;
- определение группы крови и резус-фактора;
- биохимический анализ крови;
- исследование коагулограммы;
- обзорная рентгенография органов грудной клетки;
- ультразвуковая томография органов живота;
- КТ почек и органов и тканей забрюшинного пространства;
- радионуклидное исследование почек (динамическая реносцинтиграфия);
- ангиография (общая абдоминальная аортография + селективная ангиография сосудов почки, венография – по показаниям);
- цитологическое исследование материала из опухоли;
- после операции – гистологический анализ всего удаленного операционного материала.

#### **Дифференциальная диагностика:**

- другие опухоли (нейробластома, мягкотканые опухоли),
- гидронефроз,
- поликистоз,
- карбункул почки.

#### **Международная классификация по системе TNM:**

T - первичная опухоль;

Tx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 - первичная опухоль не определяется;

T1 - опухоль одной почки до 80 кв. см (включая почку);

T2 - опухоль одной почки более 80 кв. см

(включая почку);

Примечание. Площадь опухоли определяется путем перемножения вертикальных и горизонтальных размеров новообразования, включая и размеры почки, определенные на рентгенограмме.

T3 - опухоль одной почки с разрывом до лечения;

T4 - двусторонние опухоли; N - регионарные лимфатические узлы;

Mx - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

M0 - нет признаков регионарного поражения лимфатических узлов;

M1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами;

M - отдаленные метастазы;

Mx - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 - нет признаков отдаленных метастазов;

M1 - имеются отдаленные метастазы.

Представленные выше категории TNM, группируются в стадии заболевания, которые демонстрируют степень распространения патологического процесса.

#### **pTMM патогистологическая классификация:**

pT - первичная опухоль;

pTx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

pT0 - первичная опухоль не определяется;

pT1 - опухоль расположена внутри почки, полностью инкапсулирована, возможно полное удаление, по краю резекции при гистологическом исследовании опухолевая ткань отсутствует;

pT2 - опухоль распространяется за пределы капсулы или паренхимы почки,\* возможно полное удаление;

pT3 - опухоль распространяется за пределы капсулы или паренхимы почки,\* возможно частичное удаление или предоперационный или интраоперационный разрыв;

pT3a - микроскопически определяемая резидуальная опухоль, ограниченная ложем опухоли;

pT3b - макроскопически определяемая резидуальная опухоль или наличие злокачественного асцита;

pT3c - пробное хирургическое вмешательство, невозможность удаления опухоли;

pT4 - двусторонние опухоли;

pN - регионарные лимфатические узлы;

pNx - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов;

pN0 - нет признаков регионарных метастазов;

pN1 - регионарные лимфоузлы поражены метастазами;

pN1a - регионарные пораженные лимфоузлы могут быть полностью удалены;

pN1b - регионарные пораженные лимфоузлы могут быть удалены лишь частично;  
pM - отдаленные метастазы.

#### **Стадирование:**

I стадия - опухоль локализуется внутри почки и не прорастает ее капсулу;

II стадия - опухоль выходит за пределы почки, но не прорастает собственную капсулу;  
метастазы отсутствуют;

III стадия - опухоль прорастает собственную капсулу, околопочечную клетчатку или поясничные мышцы и прилежащие органы; имеется поражение регионарных лимфатических узлов;  
разрыв опухоли до или во время операции;

IV стадия – наличие отдаленных метастазов (легкие, печень).

На основании данных комплексного обследования была предложена следующая рабочая схема различных вариантов V стадии, учитывающая различную степень поражения каждой почки:

Va - поражение одного из полюсов обеих почек;

Vb - поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки;

Vв - поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное).

#### **Лечение:**

1. Химиотерапия: больным проводится предоперационная ПХТ препаратами: винкристин, дактиномицин, циклофосфан, адриабластин.

- При I и II стадиях нефробластомы проводится неоадьювантная ПХТ с использованием дактиномицина, винкристина иногда с доксорубицином.
- При III – IV стадиях нефробластомы проводят неоадьювантную ПХТ, оперативное вмешательство, послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленной почки и послеоперационная ПХТ.

2. Лучевая терапия:

- Границы при предоперационном облучении:
  - верхняя на уровне купола диафрагмы;
  - нижняя – на уровне нижней мезентериальной артерии;
  - внутренняя – за средней линией по противоположному краю позвоночника;
- Границы лечебной мишени в послеоперационном периоде те же;
- При облучении всей брюшной полости из полей облучения исключают позвоночник, тазобедренные суставы;
- Некоторые авторы из-за кардиотоксичности адриамицина предпочитают проводить двухкомпонентную химиотерапию и облучение ложа опухоли в дозе 20 Гр за 11 фракций.
- При легочных метастазах (множественных неоперабельных или отсутствии регрессии после ПХТ) проводить тотальное облучение легких после химиотерапии.

3. Оперативное лечение:

- Объем уретеронефрэктомии (доступ поперечный чрезбрюшинный с целью обследования контрлатеральной почки).
- Органосохраняющее лечение.

Виды органосохраняющих операций:

- энуклеация опухолевого узла;
- резекция почки с опухолью;
- энуклеация.
- Хирургическая тактика у больных с билатеральной нефробластомой (БН):
  - при БН важнейшим остается положение, что на первом этапе оперативное вмешательство на менее пораженной опухолью почке. После восстановления функции оперированной почки производится оперативное вмешательство на контрлатеральном органе;
  - при проведении органосохраняющего хирургического вмешательства у больных нефробластомой нужно стремиться к удалению всех опухолевых очагов;
  - интервал между двумя органосохраняющими операциями при БН должен быть по возможности минимальным и определяться восстановлением функции оперированной почки;
  - в случаях удовлетворительного функционирования обеих почек, при наличии небольших размеров опухолевых узлов (не более 2-3 см), возможно выполнение одномоментных хирургических вмешательств на обоих органах;
  - при выполнении органосохраняющих операций у больных БН может возникнуть необходимость в проведении гемодиализа в послеоперационном периоде.

#### **Прогноз:**

1. 5 летняя выживаемость при НБ:

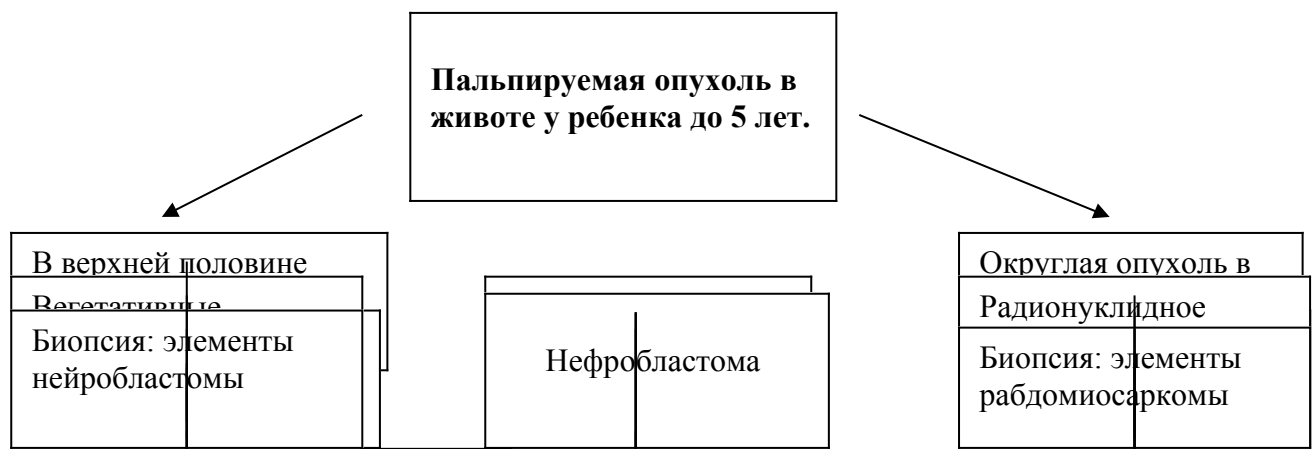
I стадии – 95-98%;

II стадии - не менее 90-95%;

III стадии – более 70%;

IV стадии – не менее 60%.

2. Неблагоприятные результаты при анапластической и саркоматозной форме.
3. При двусторонних опухолях часто удается достигнуть стойкой ремиссии при индивидуальном подходе.
4. 5 летний уровень выживаемости для всех стадий – до 55%.





## **Ретинобластома.**

Ретинобластома – злокачественная опухоль эмбрионального типа, которая исходит из нервных элементов любого отдела оптической части сетчатки глаза.

### **Эпидемиология:**

1. Заболеваемость 1 : 14000-20000 новорожденных детей.
2. Опухоль исходит из эмбриональной ретины и встречается в раннем детском возрасте:
  - Пик заболеваемости приходится на 1-2 года.
  - Средний возраст заболевших пациентов – 18 мес.
  - 80% заболевших – дети до 5 лет.
3. РБ составляет от 8 до 12% всех злокачественных новообразований у детей.
4. В 20-30% случаев имеет место двустороннее поражение.
5. РБ встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек.
6. При двусторонней РБ – большую часть диагностируют до 1 года.
7. Около 10% - возникновение метакронной опухоли (в строки до 12 мес).

### **Этиология:**

1. РБ существует в наследственной и ненаследственной формах.
2. Наследственная форма РБ – результат мутации половых клеток родителей.
3. Ненаследственная форма возникает при мутации в соматической клетке сетчатки.
4. Наследственная (семейная) форма составляет 10-12%.
5. Двусторонняя РБ в 50% наследственная.
6. Каждый выживший ребенок, рожденный от родителей, излеченных от РБ, будет иметь 50% риск этого заболевания.
7. Больные с наследственной РБ имеют высокий риск развития вторых злокачественных опухолей.

### **Локализация:**

1. Опухоль развивается из ядерных слоев ретины.
2. Опухолевые клетки концентрируются вокруг сосудов.

### **Клиника:**

1. Наиболее частый признак – лейкокория («кошачий глаз»).
2. Часто появляются косоглазие, расширение и фиксирование зрачка, ослабление его прямой реакции на свет, гифема, гетерохромия радужки.
3. Потеря зрения (младенцы не выражают жалоб) у детей старшего возраста.
4. Опухоль безболезненная пока не присоединяется воспаление или глаукома.
5. При несвоевременной диагностике опухоль выходит за пределы глазницы.

### **Метастазирование** возникает не сразу.

1. Метастазирование в ЦНС по зрительному нерву и его оболочках.
2. Гематогенное метастазирование преимущественно в кости и костный мозг.
3. При массивных местно-распространенных опухолях – лимфатическое распространение в приушные, поднижнечелюстные и шейные лимфоузлы.
4. При появлении отдаленных метастазов – состояние резко ухудшается:
  - выраженные головные боли;
  - тошнота, рвота.

### **Диагностика:**

1. Офтальмоскопия: у детей младшего возраста проводят под наркозом с расширенным зрачком.
  - На сетчатке определяется плюс-ткань белесовато-розового цвета.
  - Возможны отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело – что затрудняет осмотр глазного дна.
  - Типичны кальцификаты на сетчатке и витриальные.
2. Ультразвуковая томография, КТ, МРТ глаза.
3. Исследование костного мозга, остеосцинтиграфия, КТ головного мозга – обязательные обследования до операции.
4. Генетическое консультирование родственников.
5. Дооперационную морфологическую верификацию не проводят.
6. Диагностическое исследование спинномозговой жидкости.
7. При планировании операции должно быть гистологическое заключение.

### **Дифференциальная диагностика:**

- ретиниты,
- увеиты,
- эндофтальмит.

### **Классификация TNM:**

T – первичная опухоль.

T1 – первичная опухоль ограничена сетчаткой (не наблюдаются отсевы в стекловидное тело или значительная отслойка сетчатки).



T1a – любой глаз, в котором размер самой большой опухоли составляет не более 3мм по высоте, и отсутствует локализация опухоли ближе 1DD (1,5мм) от зрительного нерва.

T1b- глаза, в которых опухоль(и) ограничиваются областью сетчатки независимо от локализации или размера (вплоть до половины объема глаза). Отсутствуют отсеы в стекловидное тело.

T2 - опухоль распространяется на прилегающие структуры (стекловидное тело, субретинальное пространство).

T2a - минимальное распространение опухоли в стекловидное тело и/или область субретинального пространства. Небольшие локальные или диффузные отсеы в стекловидное тело и/или существенная отслойка сетчатки вплоть до полного отслоения, но не допускаются сращения опухолевых бугров, гроздей или бессосудистых масс в области стекловидного тела или субретинального пространства. Допускаются вкрапления кальцинатов в стекловидное тело или субретинальное пространство. Опухоль может заполнять до 2/3 объема глаза.

T2b – массивная опухоль,распространяющаяся на стекловидное тело или субретинальное пространство. Отсеы в стекловидное тело и/или субретинальное пространство могут состоять из сращаний, образовавшихся бугров, гроздей или бессосудистых масс. Отслойка сетчатки может быть полной. Опухоль может заполнять до 2/3 объема глаза.

T2c – опухоль заполняет более чем 2/3 объема глаза, или не существует возможности восстановления функции зрения, или присутствует один или более из следующих факторов:

- вторичная глаукома, неоваскулярная либо закрытоугольная глаукома;
- врастание опухоли в передний отрезок глаза;
- врастание опухоли в цилиарное тело;
- кровоизлияние в переднюю камеру глаза (обширное);
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- опухоль контактирует с хрусталиком;
- имеет место воспаление орбитальной клетчатки (массивный некроз опухоли).

T3 – прорастание в зрительный нерв и/или оболочки глаза.

T4 – опухоль выходит за пределы глазного яблока.

Другие пометки для категории T:

m – multiple ( множественные опухоли);

f – случаи с семейным анамнезом;

d – обозначение диффузного вовлечения сетчатки;

N – регионарные лимфатические узлы;

Nx – отсутствие минимальных требований для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – регионарные лимфоузлы не поражены;

N1 - регионарные лимфоузлы вовлечены;

N2 – вовлечение отдаленного лимфатического узла;

M – отдаленные метастазы;

Mx - отсутствие минимальных требований для оценки отдаленных метастазов;

M0 – отсутствие отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

**pTNM патоморфологическая классификация:**

pT1 – опухоль ограничивается областью сетчатки, стекловидным телом или субретинальным пространством. Отсутствует врастание в зрительный нерв;

pT2 – минимальное врастание в зрительный нерв и/или оболочки глаза;

pT2a – опухоль врастает в зрительный нерв до решетчатой пластинки, но не повреждает ее;

pT2b – опухоль врастает в сосудистую оболочку глаза (очаговое врастание);

pT2c - опухоль врастает в зрительный нерв вплоть до решетчатой пластинки, но не повреждает ее и распространяется на сосудистую оболочку глаза с очаговым врастанием;

pT3 – значительное прорастание опухоли в зрительный нерв и/или на всю толщу сосудистой оболочки, склеру;

pT3a - опухоль врастает в зрительный нерв через решетчатую пластинку, но по линии резекции опухоли нет;

pT3b – опухоль значительно врастает в сосудистую оболочку глаза;

pT3c – опухоль врастает в зрительный нерв через решетчатую пластинку, но по линии резекции опухоли нет, и значительно проникает в сосудистую оболочку глаза;

pT4 – распространение опухоли за пределы глазного яблока, которое включает проникновение:

- в зрительный нерв, по линии резекции;
- в орбиту через склеру;
- в орбиту спереди и сзади;
- в мозг;

- в субаракноидальное пространство зрительного нерва;
- в вершину орбиты;
- в хиазму, но не через хиазму;
- в мозг за областью хиазмы;

pN0 – регионарные лимфоузлы не поражены;

pN1 – регионарные лимфоузлы вовлечены;

pM0 – отсутствие отдаленных метастазов;

pM1 – наличие отдаленных метастазов;

pM1a – костный мозг;

pM1b- другие области;

#### **Лечение.**

При выборе метода лечения учитывают:

- степень распространенности процесса;
- местная распространенность процесса;
- одно- или двухстороннее поражение;
- отдаленные метастазы.

#### **Оперативное лечение:**

1. Энуклеация дает возможность радикально и быстро избавиться от опухоли и контролировать динамику.
2. При выходе опухоли за пределы глазного яблока необходимо проведение поднадкостничной экзентерации орбиты.
3. Энуклеация показана при:
  - большой или распадающейся опухоли;
  - глаукоме, гемофтальме;
  - катаракте и изменении в стекловидном теле, когда невозможно оценить степень поражения глазного дна и ответ на консервативное лечение;
  - нечувствительности опухоли к химио- и лучевой терапии.
4. При проведении энуклеации зрительный нерв отсекают не менее 1см от склеры.
5. При опухолях менее 3мм в диаметре и 2мм в толщину возможно применение криодеструкции и фото-, лазерокоагуляции.
6. При двустороннем поражении рекомендуют начинать лечение с консервативных методов и в зависимости от ответа решать вопрос о проведении и объеме оперативного лечения.
7. Меньшая по размеру опухоль в одном глазу при двустороннем поражении может быть более резистентной к противоопухолевой терапии.
8. Решение об энуклеации принимают после оценки эффекта от облучения и 2 курсов ПХТ при стадиях T1, T2 и T3a, T3bN0M0.
9. Стадия T3c в одном из пораженных глаз – показание к энуклеации.

#### **Лучевая терапия:**

1. Дистанционная терапия при многофокусном поражении сетчатки;
2. СОД около 40-55 Гр, лечение – 4-6 недель;
3. В объем лучевой терапии включают все структуры глаза;
4. Хрусталик экранируют специальным металлическим цилиндром, помещенным в центре переднего поля облучения;
5. При опухолях небольшого размера используют радиоактивные аппликаторы на основе кобальта-60, рутения-100, иридия-192, йода-125: ограничения для контактной ЛТ – мультифокальные и расположенные вблизи ДЗН новообразования.
6. Оценку лучевой терапии проводят через месяц после окончания лечения: офтальмоскопическая картина - опухоль в виде творожистой массы ( атрофия сосудов, депигментация, кальцификаты).
7. ЛТ также применяют при:
  - остаточной опухоли после операции;
  - вовлечении в процесс зрительного нерва;
  - местно-распространенных опухолях обоих глаз.

#### **Химиотерапия:**

1. Системная полихимиотерапия применяется для уменьшения опухоли, сокращения полей облучения; перевода детей в операбельное состояние;
2. Для ПХТ используют: винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин, ифосфамид.
3. Аджьювантная химиотерапия не дает увеличения выживаемости.

#### **Прогноз:**

1. При своевременном установлении диагноза и адекватной терапии – выживаемость около 97%.
2. Общая 5-летняя выживаемость детей с РБ составляет 87-91%.
3. Прогноз ухудшается при:
  - выходе опухоли за пределы глазного яблока;
  - распространении по зрительному нерву;

- метастазах.
4. Неблагоприятные прогностические факторы:
- “плоский” инфильтративный рак;
  - сопутствующая “эктопическая” ретинобластома;
  - двустороннее поражение;
  - вторичная глаукома;
  - множественные опухолевые очаги.

### **Список литературы:**

1. Диагностические и терапевтические стандарты в педиатрической онкологии //Под ред. Гюнтера Генце и Урсулы Кройтциг. – Львов, Медицина свиту, 2000.
2. Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Рабдомиосаркома у детей. – Оренбург, Издательство «Южный Урал», 1997.
3. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. –М., Литера, 1997.
4. Клиническая онкология. Справочное пособие//Под редакцией проф. С.З. Фрадкина, проф. И.В. Залуцкого. – Минск, Беларусь, 2003.
5. Педиатрия под редакцией проф. Н.Н. Волошина // Геотар Медицина, Москва 1997.
6. Руководство по детской онкологии под редакцией академика РАМН Л.А. Дурнова//Издательство «Миклюш» Москва 2003.
7. Хирургия под редакцией акад. Лопухина Ю.М., акад. Савельева В.С. // Геотар Медицина, Москва 1997.

## **Опухоли головного мозга**

### **Эпидемиология.**

По результатам эпидемиологических исследований заболеваемость первичными опухолями головного мозга (ОГМ) составляет 10,9 – 12,8 на 100000 населения. Заболеваемость в Украине злокачественными опухолями головного мозга составляет 4,6 на 100000 населения. «Скачкообразный» подъем статистических показателей заболеваемости опухолями головного мозга в последние 10 лет связан, в определенной степени, с разработкой, внедрением и широким распространением таких современных методов ранней диагностики опухолевого процесса, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Значительное увеличение числа больных с метастатическими опухолями головного мозга (соотношение 3:1 метастатических и первичных опухолей) также обусловлено общим ростом онкозаболеваемости и увеличением продолжительности жизни онкобольных в результате успешного лечения. Среди первичных опухолей головного мозга приблизительно 60% являются «злокачественными», 40% - «доброкачественными». Соотношение показателей заболеваемости первичными опухолями головного мозга у лиц мужского и женского пола составляет 1,1:1,0.

### **Факторы риска развития ОГМ:**

- жители индустриально развитых стран;
- пациенты старших возрастных групп ( после 60 лет каждые последующие 10 лет жизни увеличивают на несколько порядков вероятность возникновения опухоли),
- профессиональные факторы (ионизирующая радиация, ультразвуковое облучение).

### **Классификация ОГМ.**

Различают первичные и вторичные опухоли головного мозга.

Первичные опухоли:

- менингиомы (22-23%);
- глиобластомы (24-25%);
- анапластические астроцитомы (20%);
- невриномы (шванномы) черепных нервов (6 –7%);
- опухоли гипофиза (6%).

Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 1,4% от всех выявляемых злокачественных опухолей различных органов и систем человека.

Источником метастатических (вторичных) опухолей головного мозга у мужчин, главным образом, являются рак легких, толстой кишки и почек, а у женщин – рак груди, легких, толстой кишки и меланома.

В соответствии с классификацией, разработанной в Институте нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины, опухоли центральной нервной системы объединены в две группы: нейроэктодермальные и мезенхимальные опухоли.

### **Группа нейроэктодермальных опухолей включает:**

- опухоли астроцитарного генеза;
- опухоли олигодендроглиального генеза;
- опухоли эпендимарного генеза;
- смешанные глиомы и нейроноглиальные опухоли;
- нейроэпителиальные опухоли;
- опухоли сосудистого сплетения;
- опухоли оболочек черепно-мозговых нервов и корешков;
- опухоли области шишковидного тела;
- опухоли из зародышевых клеток;
- опухоли гипофиза и гипофизарного хода;
- бидермальные опухоли.

### **Группа мезенхимальных опухолей включает:**

- первичные злокачественные лимфомы мозга;
- сосудистые опухоли;
- опухоли оболочек мозга;
- меланотические (меланоцитарные) опухоли нервной системы (первичные);
- опухоли, врастающие из окружающих тканей;
- неклассифицируемые опухоли нервной системы;
- метастатические опухоли нервной системы;
- кисты и опухолевидные поражения.

В каждой подгруппе выделены соответствующие гистологические варианты опухолей с подразделением на 4 степени их злокачественности. В целом, в основу классификации положен гистобиологический принцип подразделения, учитывающий топографо-анатомические особенности и локализацию опухолей. Кроме того, в классификации проведено сопоставление гистоструктуры и степени злокачественности опухолей нервной системы с кодами МКБ-10. Рассмотренная классификация согласуется с классификацией опухолей нервной системы, утвержденной ВОЗ в 1993 году.

Классификация TNM практически не используется для описания опухолей головного мозга.

Подразделение опухолей головного мозга на «доброкачественные» и «злокачественные» носит достаточно условный характер и основывается на клинко-морфологических сопоставлениях.

По отношению к мозговому веществу рассматривает **внемозговые (экстрацеребральные)** и **внутримозговые (интрацеребральные)** опухоли, а относительно намета мозжечка - на **супратенториальные** и **субтенториальные**.

#### **Клиника.**

Клиническая картина ОГМ включает общемозговые симптомы, очаговые симптомы и симптомы на отдалении.

Общемозговые симптомы при опухолях головного мозга вызваны, главным образом, повышением внутричерепного давления (ПВД), то есть гипертензионным синдромом, что обусловлено совокупностью факторов, включающих:

- масс-эффект растущей опухоли;
- сопутствующий отек и набухание головного мозга;
- нарушение ликвороциркуляции;
- гемодинамические расстройства.

#### **Основные признаки гипертензионного синдрома:**

- головная боль;
- рвота;
- застойные диски зрительных нервов.

#### **Дополнительные признаки гипертензионного синдрома (могут быть очаговым симптомом):**

- психические нарушения;
- эпилептические припадки;
- головокружение;
- нарушения зрения.

**Головная боль** – наиболее частый и ранний симптом ОГН. В классическом проявлении головная боль возникает внезапно, среди ночи, или в ранние утренние часы, сопровождается тошнотой и рвотой. Головная боль усиливается при кашле, нервном напряжении, физических нагрузках, изменениях положения головы. В динамике, при прогрессировании заболевания и нарастании гипертензионных изменений глазного дна, интенсивность головных болей может ослабевать.

**Рвота** – часто возникает на высоте головной боли, непосредственно после рвоты интенсивность головной боли снижается.

**Застойные диски зрительных нервов** – развиваются в более поздней стадии опухолевого процесса. К субъективным признакам вовлечения зрительных нервов относятся «мелькание мушек», «туман» перед глазами. Прогрессирование процесса сопровождается ограничением полей зрения в виде скотомы, гемианопсии. Снижение остроты зрения свидетельствует о начале атрофического процесса зрительных нервов.

**Психические нарушения** – проявляются состоянием оглушения, загруженности, безучастности, безынициативности, снижением критического отношения к себе и своей болезни, ослаблением памяти, внимания, мышления.

**Эпилептические припадки** – наблюдаются в 15 – 95 % случаев в зависимости от характера роста и расположения опухоли и могут быть первым симптомом заболевания. Эпилептические припадки чаще возникают при опухолях полушарий большого мозга, реже – при опухолях мозжечка.

**Головокружение** – характеризуется приступообразным характером, возникают ощущения вращения своего тела и окружающих предметов в пространстве, что сопровождается чувством страха, потерей равновесия, тошнотой, рвотой, шумом в ушах, вегетативными проявлениями.

**Очаговые симптомы** обусловлены непосредственным вовлечением в опухолевый рост тех или иных отделов и участков мозга.

#### **Опухоли лобных долей.**

Нарушения психики (так называемая «лобная психика»): безынициативность, пассивность, безразличие, апатия, аспонтанность, ослабление внимания, депрессия, возбуждение, агрессивность, чудачество, примитивные шутки, немотивированные поступки, снижение критики, снижение памяти и интеллекта, дезориентировка в месте и времени, неопрятность. Характер психических нарушений имеет топическое значение и зависит от расположения процесса в конвекситальных, базальных, глубинно-медианных отделах лобной доли. Эпилептические припадки носят джексоновский или адверсивный характер. При расположении опухоли в премоторной зоне развивается центральный парез мимической мускулатуры нижней половины лица, гемипарез в противоположных конечностях. Наблюдаются нарушения статики и походки (астазия-абазия). При расположении опухоли в области центра Брока развивается моторная афазия. Гипосмия, аносмия характерны для поражения базальных отделов лобной доли.

#### **Опухоли центральных извилин.**

Для опухолей этой локализации характерны приступы джексоновской эпилепсии моторного, сенсорного и сенсо-моторного характера. Приступы в начале заболевания носят строго локальный характер и не сопровождаются утратой сознания. Развиваются моно и гемипарезы, которые переходят в плегию. Наблюдаются

нарушения поверхностной и, в меньшей степени, болевой и температурной чувствительности. Клинически опухоли центральных извилин проявляются до развития гипертензионного синдрома.

#### **Опухоли теменных долей.**

При поражении верхней теменной доли наблюдаются нарушения мышечно-суставного, кинестетического, пространственного чувства преимущественно в противоположной от стороны поражения руке. Наблюдаются эпилептические припадки. Движения в руке становятся неловкими, неуверенными, атактичными. Парез в руке отличается низким тонусом и сопровождается мышечной атрофией. Характерны парестезии, болевые ощущения (таламические боли). При опухолях нижней теменной доли наблюдается спастический парез с расстройством поверхностных видов чувствительности. При поражении надкраевой извилины развивается астереогноз (утрата способности определять на ощупь форму предмета). При расположении опухоли в задних отделах теменной доли, даже при сохранности функции движения в руке, целенаправленные осознанные действия затруднены (пространственная апраксия). Поражение угловой извилины доминантного полушария приводит к алексии, аграфии, акалькулии, пространственной агнозии, аутопогнозии, анозогнозии.

#### **Опухоли височных долей.**

Эпилептические припадки с характерными слуховыми, обонятельными, вкусовыми, зрительными галлюцинациями. При локализации опухоли в верхней височной извилине доминантного полушария в зоне расположения рече-слухового анализатора (центр Вернике) развивается сенсорная афазия, а при расположении на стыке височной и затылочной долей – амнестическая афазия. Для поражения медио-базальных отделов височной доли характерны нарушения памяти. При поражении глубоких отделов височной доли развивается гомонимная квадрантная или полная гемианопсия.

#### **Опухоли затылочных долей.**

Клиническая картина при этих опухолях проявляется зрительными галлюцинациями – фотопсиями. Постепенно развивается гомонимная гемианопсия: квадрантная, полная. При поражении передних отделов затылочной доли (на стыке с теменной долей) наблюдаются нарушения зрительно-пространственного анализа и синтеза, а при поражении полюса – нарушается центральное (макулярное) зрение.

#### **Опухоли подкорковых узлов.**

Поражение полосатого тела, бледного шара, зрительного бугра и внутренней капсулы приводит к изменениям мышечного тонуса, легкому тремору в конечностях, гемиплегии, вегетативным расстройствам. Наблюдаются гипомимия, маскообразность лица, насильственный смех или плач.

#### **Опухоли задней черепной ямы.**

Признаки внутричерепной гипертензии (головная боль, рвота, застойные диски зрительных нервов) при этих опухолях развиваются рано и обусловлены нарушением ликвороциркуляции с формированием гидроцефалии. Для опухолей задней черепной ямы характерны боли в затылочно-шейной области с иррадиацией в область надплечья. При опухолях IV желудочка головная боль возникает приступообразно при перемене положения головы и тела в пространстве, сопровождается рвотой и сильным головокружением (синдром Брунса). При опухолях четвертого желудочка характерно фиксированное вынужденное положение головы. Наблюдается атаксия конечностей, дисметрия, интенционный тремор (при поражении полушарий мозжечка), шаткая походка, атаксия туловища (при поражении червя мозжечка). Частым симптомом является горизонтальный, вертикальный нистагм. Скандированная речь. В зависимости от локализации опухоли в пределах задней черепной ямы наблюдаются нарушения функции V – XII пар черепных нервов.

#### **Опухоли гипофиза и гипофизарной области.**

Опухолевое поражение гипофиза характеризуется гормональными нарушениями, хиазмальным синдромом с первичной атрофией зрительных нервов и деструкцией костных структур турецкого седла. При хромофобных аденомах гипофиза развивается адипозо-генитальная дистрофия (половая слабость у мужчин, аменорея у женщин), наблюдается утрата полового влечения, вторичных половых признаков. Эозинофильные аденомы гипофиза характеризуются развитием синдрома акромегалии. При базофильных аденомах гипофиза наблюдаются эндокринно-обменные нарушения, которые клинически проявляются лунообразным лицом с развитой сетью мелких кожных капилляров, ожирением туловища при тонких конечностях, наличием красноватых рубцовых полос на коже живота и бедер, наблюдается аменорея у женщин и половая слабость у мужчин (нарушения зрительных функций и изменения со стороны турецкого седла не выражены). Краниофарингиомы чаще всего развиваются в детском возрасте. В результате эндокринных расстройств, проявляющихся прекращением выделения соматотропных и гонадотропных гормонов, приостанавливается рост и половое созревание, нарушаются процессы окостенения мелких костей и эпифизов, развивается карликовость, инфантилизм. При супраселлярном росте краниофарингиомы с воздействием на гипоталамические структуры наступает ожирение, полидипсия, полиурия. При глиомах хиазмы наблюдается несимметричное прогрессирующее падение зрения на оба глаза. При распространении опухоли в полость орбиты развивается экзофтальм.

**Симптомы на отдалении** обусловлены сопутствующим отеком мозга, нарушением мозгового кровообращения, что приводит к сдавлению, смещению и вклинению структур мозга.

Вклинение мозга сопровождается усилением головной боли, рвотой, нарушением сознания, повышением артериального давления с последующим его снижением, брадикардией, аритмией, глазодвигательными нарушениями, тоническими судорогами, нарушением дыхания, что требует проведения срочных лечебных мероприятий (отсутствие лечебного эффекта приводит к летальному исходу).

#### **Диагностика ОГМ.**

##### **Диагностические исследования при опухолях головного мозга:**

- эхоэнцефалография (ЭхоЭГ);
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- краниография (КГ);
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или энцефалосцинтиграфия (ЭСГ);
- ангиография (АГ).

Результаты проведенных исследований позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз опухолевого процесса головного мозга и получить информацию, характеризующую опухолевый процесс:

- локализация опухоли;
- размеры;
- морфологическая структура (требуется обязательное микроскопическое подтверждение);
- характер роста;
- распространенность опухолевого процесса;
- степень поражения смежных мозговых структур и других анатомических образований;
- васкуляризация опухоли;
- источники кровоснабжения;
- денситометрические характеристики;
- характер перифокальных реакций;
- степень смещения срединных структур и симптомы вклинения;
- степень выраженности гидроцефалии;
- уровень окклюзии ликворных путей;
- наличие или отсутствие кистозных изменений, признаки некроза опухоли или кровоизлияния.

#### **Дифференциальная диагностика ОГМ.**

Дифференциальную диагностику проводят с менингитом, острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, кистами головного мозга, остеопорозом костей черепа.

#### **Лечение ОГМ.**

##### **Основные методы лечения ОГМ:**

- хирургическое вмешательство (наиболее радикальный метод лечения, направленный на удаление опухоли и устранение фактора внутричерепной гипертензии);
- лучевая терапия;
- химиотерапия;
- иммунотерапия;
- интенсивная или поддерживающая терапия.

##### **Целью и задачами хирургического вмешательства при ОГМ являются:**

- максимально возможное удаление опухолевой ткани в пределах функционально обоснованных границ с обеспечением эффективной внутренней декомпрессии;
- установление морфологической структуры опухоли;
- обеспечение оптимальных условий для последующего комбинированного лечения (лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия).

##### **Виды хирургических вмешательств при ОГМ:**

**Биопсия** (открытая, пункционная, стереотаксическая) - хирургическая процедура, направленная на удаление фрагмента опухолевой ткани для проведения гистопатологического исследования с целью уточнения диагноза.

**Микрохирургическое удаление ОГМ** с использованием увеличительной оптики с применением микрохирургического инструментария. К передовым нейрохирургическим технологиям относятся навигационные оптические системы и интраоперационная магнитно-резонансная томография, применение которых позволяет проводить контролируемое в реальном масштабе времени удаление опухолей головного мозга.

**Эндоскопическое удаление опухоли** - относится к миниинвазивным хирургическим вмешательствам, выполняется с применением нейроэндоскопа, снабженного рабочими каналами, предназначенными для хирургических инструментов, оптических устройств, коагуляционного электрода, лазерного световода, системы ирригации.



**Стереотаксическая хирургическая техника** применяется для проведения биопсии, удаления небольших глубоко расположенных внутримозговых опухолей, интраопухоловой имплантации источников радиоактивного излучения.

#### **Лазерная микрохирургия.**

В настоящее время в хирургии ОГМ в качестве энергоисточника используется лазерное излучение. Интраоперационное применение лазерных технологий основано на использовании термических эффектов взаимодействия высокоэнергетического лазерного излучения с биологическими тканями. Преимущества метода лазерной микрохирургии ОГМ заключаются в следующем:

- высокая степень точности манипуляций;
- дозированное воздействие;
- строгая локальность;
- прямая беспрепятственная визуализация зоны лазерного воздействия;
- отсутствие инструментального механического контакта с тканями в зоне оперативного вмешательства;
- отсутствие электромагнитного поля при лазерном воздействии, что позволяет проводить непрерывный функциональный мониторинг;
- снижение травматичности операции;
- повышение степени радикальности удаления опухоли;
- надежный тщательный гемостаз;
- бактерицидный эффект.

#### **Лазерная термодеструкция (ЛТД).**

Метод основан на локальном повышении температуры опухолевой ткани с целью ее разрушения без хирургического удаления из окружающих мозговых структур. Применение метода эффективно при глиальных опухолях глубокой локализации, а также опухолевом поражении функционально значимых и жизненно важных структур мозга. В клинической нейроонкологии применяются следующие способы проведения ЛТД:

- стереотаксическая КТ (или МРТ) управляемая интерстициальная ЛТД глубоко расположенных опухолей небольших размеров;
- интраоперационная ЛТД зон опухолевой инфильтрации стенок ложа удаленной опухоли;
- интраоперационная ЛТД участков опухолевой ткани распространяющихся в критические зоны мозга;
- интраоперационная селективная ЛТД гиперваскуляризированных опухолей.

#### **Фотодинамическая терапия (ФДТ).**

Принцип противоопухолевого эффекта ФДТ состоит в способности ряда химических агентов (фотосенсибилизаторов) селективно накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием низкоинтенсивного лазерного определенной длины волны генерировать синглетный кислород, что приводит к избирательному некрозу опухоли. Метод ФДТ применяется при злокачественных глиомах головного мозга.

#### **Ультразвуковая аспирация опухоли.**

При удалении опухоли с применением ультразвукового аспиратора используется кавитационная энергия. Фрагментация тканей осуществляется при их контакте с наконечником рабочего инструмента. При этом совершаются колебания с частотой 23000 или 36000 в секунду. Ультразвуковой аспиратор позволяет проводить фрагментацию как мягких, так и плотных тканей с сохранением крупных сосудов. Современные ультразвуковые аспираторы оснащены электрохирургическим генератором, обеспечивающим возможность проведения коагуляции и рассечения тканей

#### **Криохирургия.**

Используется в режимах криоаппликации и криодеструкции. Позволяет снизить интраоперационное кровотечение. Криовоздействие приводит к некрозу неудаленных участков опухоли.

#### **Лучевая терапия ОГМ.**

Показания к проведению лучевой терапии при опухолях головного мозга:

- злокачественные опухоли;
- неоперабельные опухоли низкой степени злокачественности;
- опухоли срединной локализации или поражающие критические зоны мозга, удаление которых сопряжено с глубокой инвалидизацией больного или высоким риском летального исхода (опухоли подкорковых структур, третьего желудочка, ствола мозга);
- множественные метастатические опухоли;
- опухоли гипофиза.

Основные показания к послеоперационной лучевой терапии:

- глиомы низкой степени дифференцировки, включая глиому зрительных нервов;
- олигодендроглиома;
- эпендимома;
- менингиома;
- краниофарингиома;
- неврилеммома;
- хордома.

#### **Стереотаксическая радиохirurgия.**

Проводится с помощью гамма-ножа, линейного ускорителя, циклотрона с применением трехмерного компьютерного планирования путем однократного воздействия на опухолевый очаг высокой дозой излучения с минимальным лучевым воздействием на смежные мозговые структуры. Применяется при опухолях, диаметр которых не превышает 3 см, расположенных в трудно доступных для хирургического удаления глубинных отделах и критических зонах мозга.

#### **Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия).**

Осуществляется с помощью имплантируемых в опухоль множественных радиоактивных источников (Иридий-192, Йод-125, Палладий-103). Условием проведения брахитерапии является хирургическая доступность опухоли и ее небольшие размеры (не превышающие в диаметре 5 см).

#### **Бор-нейтронзахватная терапия опухолей головного мозга (БНЗТ).**

Механизм селективного энергетического деструктивного воздействия на клетки опухоли обеспечивается за счет их предварительного насыщения изотопом бора-10 с последующим нейтронным облучением опухолевой ткани. В результате такой реакции взаимодействия, а именно «захвата» бором-10 нейтронов, образуется ядро He-4 ( $\alpha$ -частица) и ядро отдачи Li-7 с высокой ионизирующей способностью, которые разрушают опухолевые клетки.

#### **Химиотерапия злокачественных ОГМ.**

Применяются следующие виды ПХТ: системная, регионарная, интерстициальная (локальная), интравентрикулярная, интратекальная.

#### **Прогноз.**

Рациональное своевременно проведенное комплексное лечение опухолей головного мозга с применением эффективных средств разнонаправленного действия позволяет добиться следующих результатов продолжительности жизни больных:

- при астроцитомах I - II степени злокачественности - от 2 до 20 лет и более;
- при астроцитомах III степени злокачественности - от 1 до 8 лет и более;
- при глиобластомах - от 1 до 5 лет и более;
- при олигодендроглиомах - от 3 до 15 лет и более;
- при метастазах рака в мозг - от 1 до 3 лет.

# Опухоли головного мозга



## **Спинальные опухоли**

Спинальные опухоли – сборное понятие, объединяющее по топографо-анатомическому принципу интрамедуллярные, интрадуральные экстрамедуллярные, эпидуральные, интравертебральные опухоли.

### **Эпидемиология.**

Спинальные опухоли являются распространенным онкологическим заболеванием и встречаются по данным разных источников от 1 до 6 случаев на 100000 населения в год. Интрамедуллярные опухоли составляют около 15%, интрадуральные экстрамедуллярные – до 58%, эпидуральные и интравертебральные опухоли составляют 27%.

### **Этиология.**

Часть спинальных опухолей обусловлена внешними экзогенными воздействиями – иррадиация, токсины. В настоящее время для большинства нейрогенных опухолей доказана связь с генетическими абберациями. Первичные опухоли позвонков в большинстве своем связывают также с генными мутациями. Вторичные опухоли позвонков являются метастатическими с других органов и тканей.

### **Классификация спинальных опухолей.**

Классификация TNM не применяется.

По аксиальному расположению выделяют краниовертебральные опухоли, опухоли шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника и спинного мозга, опухоли крестца.

По топографо-анатомическому принципу спинальные опухоли разделяются на интрамедуллярные, интрадуральные экстрамедуллярные, эпидуральные, интравертебральные опухоли без или с паравертебральным распространением.

Гистологические подвиды спинальных опухолей многообразны. В тоже время гистологический тип во многом связан с топографо-анатомической локализацией опухоли.

### **Интрамедуллярные:**

- Опухоли, происходящие из эпендимарной выстилки центрального канала спинного мозга – эпендимомы.
- Опухоли, происходящие из глиальных элементов – астроцитомы, глиобластомы, олигодендроглиомы, ганглиоглиомы, нейроцитомы, смешанные глиомы, медуллобластомы, примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиосаркомы.
- Опухоли связанные с пиальной оболочкой мозга – гемангиобластомы.
- Дисгенетические – дермоиды, нейроэнтерические кисты.
- Вторичные – меланомы, лимфомы (редко встречаются также первичные лимфомы), метастазы рака.

### **Интрадуральные экстрамедуллярные:**

- Невриномы и шванномы
- Менингеомы
- Эпендимомы конечной нити

### **Эпидуральные и интравертебральные опухоли:**

- Первичные – хордомы, хондромы, хондроидные хордомы, хондросаркомы, остеомы, остеохондромы, остеосаркомы, саркомы, остеобластокластомы, гемангиоэндотелиомы, ангиофибромы, ангиосаркомы, гемангиомы.
- Вторичные – метастазы рака, меланомы, миеломная болезнь, лимфомы.

### **Клиника.**

Клиническая симптоматика обусловлена разрушением опухолью позвонков, компрессией спинного мозга или его корешков или замещения спинного мозга опухолевой тканью при интрамедуллярных опухолях.

1. Локальная боль в позвоночнике (рахиалгия).
2. Радикулярная симптоматика – корешковые боли на заинтересованном уровне, нарушение чувствительности и/или моторики в зоне иннервации заинтересованных корешков, вегетативные нарушения.
3. Проводниковая симптоматика – проводниковые моторные нарушения (парезы, параличи), проводниковые нарушения чувствительности (гипестезии, анестезии), нарушения функции тазовых органов, изменение рефлексов.

### **Диагностика.**

1. Рентгенография позвоночника
2. Компьютерная томография (КТ) позвоночника
3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и спинного мозга
4. Сцинтиграфия костей скелета
5. Пункционная биопсия опухолей позвонков под контролем КТ
6. Электронейромиография
7. Соматосенсорные, моторные вызванные потенциалы спинного мозга (для диагностики и объективизации степени неврологических нарушений)

### **Дифференциальная диагностика.**

Дифференциальную диагностику проводят с остеохондрозом, грыжами межпозвоночных дисков, гемангиомами оболочек спинного мозга, туберкулезным спондилитом, остеопорозом костей позвоночного столба.

#### **Нейровизуальные признаки спинальных опухолей.**

##### **Интрамедуллярные опухоли.**

Утолщение спинного мозга по данным МРТ, опухолевый узел внутри мозга (эпендимомы, гемангиобластомы), диффузное изменение плотности спинного мозга или диффузное прорастание мозга опухолью (астроцитомы), кисты в опухоли, кисты в веществе спинного мозга роstralнее и каудальнее опухоли, отек спинного мозга вокруг опухоли.

##### **Интрадуральные экстремедуллярные опухоли.**

Очаг, расположенный вне мозга под твердой мозговой оболочкой по данным МРТ, компрессия и смещение мозга, расширение межпозвоночных отверстий (для невринома).

##### **Эпидуральные опухоли.**

Очаг, расположенный над твердой мозговой оболочкой, но в позвоночном канале по данным МРТ, компрессия и смещение мозга.

##### **Интравертебральные опухоли.**

Поражение опухолью позвонков по данным КТ, МРТ, изменение их плотности и структуры, разрушение позвонков, патологические переломы (по данным рентгенографии, КТ, МРТ), распространение опухолевой ткани за позвонки паравертебрально, или в позвоночный канал. Часто опухоли накапливают изотоп при сцинтиграфии.

#### **Лечение.**

##### **Хирургическое лечение.**

Из интрамедуллярных опухолей эпендимомы, гемангиобластомы четко отграниченные от мозга необходимо стремится удалить тотально. Глиальные опухоли удаляются частично или субтотально, аспирируются кисты сопровождающие опухоли. Интрадуральные экстремедуллярные опухоли в большинстве случаев удается удалить тотально. Эпидуральные опухоли при ограниченном распространении удается удалить тотально, при распространенном – частично, выполнить декомпрессию мозга. Интравертебральные опухоли в некоторых случаях удается удалить тотально блоком – при поражении тел позвонков и выполнении передних доступов. В большинстве случаев опухоли удаляются частично или субтотально путем внутриопухолевого кюретирования. Удаленные тела позвонков восстанавливаются костью, титановыми протезами, дополняются конструкциями фиксирующими позвонки.

##### **Лучевая терапия.**

Применяется при нерадикально удаленных спинальных опухолях различной локализации. Применяется фракционное облучение в максимальной дозе до 55 греЙ. Эту дозу превышать не рекомендуется в виду высокой опасности развития лучевого миелита с выраженными неврологическими проявлениями.

**Химиотерапия** применяется ограниченно при спинальных опухолях, наиболее применима при метастатических опухолях.

##### **Оценка эффективности лечения.**

Проводится на основании неврологического осмотра, МРТ, КТ. Критерием эффективности лечения является исчезновение опухоли или ее регресс в размерах, регресс дооперационной неврологической симптоматики.

# Алгоритм диагностики и лечения спинальных опухолей

