

616-006
0-58

М.И. Давыдов, Л.З. Вельшер, Б.И. Поляков,
Ж.Х. Ганцев, С.Б. Петерсон

ОНКОЛОГИЯ

МОДУЛЬНЫЙ ПРАКТИКУМ

Учебное пособие



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

6-16-006
0-58

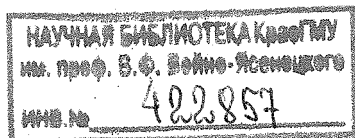
М.И. ДАВЫДОВ
Л.З. ВЕЛЬШЕР
Б.И. ПОЛЯКОВ
Ж.Х. ГАНЦЕВ
С.Б. ПЕТЕРСОН

ОНКОЛОГИЯ

МОДУЛЬНЫЙ ПРАКТИКУМ

Учебное пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебного пособия для студентов
медицинских вузов и последиplomного образования врачей



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЗОТАР-Медиа»
2009

УДК 616-006(075.8)

ББК 55.6я73

О58

Рецензенты:

Поддубная И.В. — чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии РМА ПО;

Решетов И.В. — чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф.

Коллектив авторов:

Давыдов М.И. — акад. РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф., президент РАМН, ген. директор РОНЦ РАМН, зав. кафедрой онкологии ММА им. И.М. Сеченова;

Вельшер Л.З. — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой МГМСУ;

Поляков Б.И. — канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии ММА им. И.М. Сеченова;

Ганцев Ш.Х. — д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой БГМА;

Петерсон С.Б. — проф., д-р мед. наук;

Быков Д.А., Габуния З.Р., Дудицкая Т.К., Илюхов А.Н., Калинин А.В., Кирсанов В.Ю., Коробкова Л.И., Османов Д.Ш., Петровский А.В., Поликарпова С.Б., Пылев А.Л., Решетов Д.Н., Самойленко В.М., Чучуев Е.С., Шахсугарян С.Б.

Давыдов М.И., Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Ганцев Ш.Х., Петерсон С.Б.
О58 **Онкология: модульный практикум : учебное пособие. — М. :**
ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 320 с.

ISBN 978-5-9704-0929-9

Учебное пособие подготовлено коллективом сотрудников кафедр онкологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета и Башкирской государственной медицинской академии.

В модульном практикуме представлены сведения об основных заболеваниях, изучаемых студентами по специальности «Онкология», а также алгоритмы проведения практических занятий в соответствии с современными требованиями Болонской конвенции.

Практикум послужит основой для подготовки студентов к занятиям, а также методической базой для преподавателей в разработке собственного плана обучения студентов и оценки приобретенных ими знаний.

УДК 616-006(075.8)

ББК 55.6я73

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ISBN 978-5-9704-0929-9

© Коллектив авторов, 2008

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость злокачественными опухолями в мире в том числе и в России продолжает ежегодно расти. В структуре смертности человека от болезней злокачественные опухоли устойчиво занимают вторую позицию, уступая лишь смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому становление врача-клинициста невозможно без онкологического обучения. Онкологическое образование необходимо врачу любой специальности, так как злокачественные опухоли возникают в любом органе и тканях человека.

Согласно Государственному образовательному стандарту (2000) и программе по дисциплине «Онкология» (2006), на лечебном факультете практические занятия по онкологии составляют 68 ч.

Выпускник лечебного факультета, выполнив учебную программу по онкологии, должен уметь:

- Собрать и проанализировать информацию об онкологическом больном.
- Провести расспрос пациента и его родственников:
 - выявить жалобы и проанализировать их характер (изменение общего состояния, наличие болевого синдрома, патологических выделений и т.д.);
 - собрать анамнез жизни и болезни.
- Провести физикальное обследование первичного очага опухоли, зон регионарного и отдалённого метастазирования.
- Составить план клинического и инструментального обследования больного с подозрением на злокачественную опухоль.
- Оценить результаты инструментальных методов исследования — рентгенологических, эндоскопических и гистологических.
- Владеть алгоритмом постановки предварительного диагноза (с последующим направлением к врачу специалисту):
 - рак пищевода;
 - рак желудка;
 - злокачественные опухоли печени и билиопанкреатодуоденальной зоны;
 - рак толстой кишки;
 - рак лёгких;
 - рак молочной железы;
 - злокачественные опухоли женской репродуктивной сферы;
 - рак полости рта и глотки, больших и малых слюнных желёз, щитовидной железы;

- рак и меланома кожи;
- злокачественные опухоли костно-мышечной системы;
- злокачественные опухоли кроветворной системы.
- Формировать группы лиц повышенного риска по возникновению злокачественной опухоли.
- Проводить анализ причин поздней диагностики рака.
- Решать деонтологические задачи, связанные со сбором информации о пациенте, диагностикой, лечением и профилактикой рака.
- Осуществлять самостоятельную работу с учебной, научной и справочной литературой по онкологии — вести поиск, превращать прочитанное в средство для решения профессиональных задач.

Студент должен **знать**:

- факторы, способствующие возникновению опухолей, и меры профилактики рака;
- структуру заболеваемости злокачественными опухолями у мужчин и женщин;
- особенности организации онкологической помощи населению России;
- клинические симптомы и патогенез их развития при наиболее частых злокачественных опухолях;
- современные возможности диагностики злокачественных опухолей;
- современные принципы радикального и паллиативного лечения больных злокачественными опухолями;
- деонтологические аспекты онкологии.

Вхождение Российской Федерации в Болонский процесс повышает требования к образованию в высших учебных заведениях, которые должны соответствовать Европейскому стандарту.

Основные требования высшего образования в Европе:

- в обучении используется кредитно-модульная система;
- контроль знаний обучающихся должен строиться на основе балльно-рейтинговой системы;
- внедрение системы менеджмента качества образования.

Модульная система обучения предусматривает в каждом модуле наличие тестовых заданий, ситуационных задач и блока обязательной и дополнительной информации, потому что такой подход расширяет возможности и повышает требования к самостоятельной работе студентов.

Таблица 1. Модульная структура дисциплины «Онкология»

№ модуля	Название модуля	Лекции	Занятия практические
1	Общие вопросы онкологии	6	9
2	Опухоли кожи, костей и мягких тканей	2	6
3	Опухоли головы и шеи	2	4
4	Рак лёгкого	2	4
5	Опухоли пищеварительного тракта:	2	17
	5.1 рак пищевода	—	
	5.2 рак желудка	—	
	5.3 опухоли печени и БПД	—	
	5.4 рак толстой кишки	2	
6	Опухоли женской репродуктивной системы	2	8
7	Онкогематология	2	8
	Всего часов	16	52

Таблица 2. Балльно-рейтинговая система оценки успеваемости студентов на кафедре онкологии ММА им. И.М. Сеченова

Виды деятельности	Баллы
Оценка деятельности в процессе обучения:	
Практические умения	15
Самостоятельная работа	17
Теоретическая подготовка (минимально 20 баллов)	19
Другие виды деятельности (посещение конференций, СНК, элективов, подготовка докладов участие в НИР, поощрительные баллы)	9
Всего: максимально — 60 баллов	
Зачёт:	
Практические умения	10
Тестовый контроль	15
Собеседование (максимально 40 баллов)	15
Итого: максимальное количество баллов — 100	

Модульная структура дисциплины «Онкология» на лечебном факультете может состоять из 7 модулей (табл. 1).

Контроль успеваемости студентов включает оценку практических умений, самостоятельной работы и теоретической подготовки (табл. 2, 3).

Итоговый рейтинг по дисциплине «Онкология».

- Отлично 86–100 баллов.
- Хорошо 71–85 баллов.
- Удовлетворительно 41–70 баллов.
- Неудовлетворительно 40 и менее баллов.

Внедрение СМК предусматривает гарантированное качество процесса обучения, постоянное развитие его и соответствие качеству международных образовательных программ.

Таблица 3. Индивидуальный балльно-рейтинговый зачётный лист студента

Группа, курс, факультет

Преподаватель

Темы занятий	Виды деятельности в процессе обучения (в баллах)		
	Практические умения	Самостоятельная работа (текущий контроль)	Теоретическая подготовка (рубежный контроль)
Общие вопросы	1	2	2
Частная онкология			
Опухоли кожи, костей и мягких тканей	2	2	2
Опухоли головы и шеи	2	2	2
Рак лёгкого	1	2	2
Опухоли пищеварительного тракта	4	4	6
Опухоли женской репродуктивной системы	3,5	3,5	3
Онкогематология	1,5	1,5	1,5
Всего	15	17	19
Поощрительные баллы	9		
Максимальное количество	60 баллов		
Зачёт	40 баллов		

СПИСОК АББРЕВИАТУР

CIN	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
FIGO	— Международная федерация акушерства и гинекологии (от англ. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
HTLV-I	— Т-клеточный лимфотропный вирус типа I
TNM	— [от англ. <i>tumor</i> — опухоль, <i>node</i> — узел (лимфатический), <i>metastasis</i> — метастаз] универсальная классификация опухолей
АД	— артериальное давление
АФП	— α -фетопротеин
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ	— компьютерная томография
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ПСА	— простатический специфический антиген
РМЖ	— рак молочной железы
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РОНЦ им. Н.Н. Блохина (РАМН)	— Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
РТМ	— рак тела матки
РШМ	— рак шейки матки
СОД	— суммарная очаговая доза
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия

Модуль 1

Общие вопросы онкологии

Цель изучения модуля: ознакомление с механизмами канцерогенеза и метастазирования, с общими принципами диагностики и лечения в онкологии; анализ причин высокой смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации (РФ); выработка практических навыков профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей.

Проблема онкологических заболеваний остаётся приоритетной для современного общества. Судя по нынешним темпам роста населения Земли, за 30 лет, с 1985 по 2015 год, оно может увеличиться с 4,8 до 7,5 млрд человек, в основном за счёт жителей развивающихся стран. Основной прирост численности ожидается в возрастной группе старше 45 лет. В то же время злокачественные опухоли в 75% случаев возникают у лиц старше 55 лет. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за период с 1999 по 2020 год заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них во всём мире возрастёт в 2 раза: с 10 до 20 млн новых случаев в год и с 6 до 12 млн регистрируемых смертей соответственно. Учитывая, что в развитых странах наблюдается тенденция к снижению этих показателей (как за счёт профилактики, в первую очередь борьбы с курением, так и за счёт совершенствования методов ранней диагностики и лечения), становится ясным, что основной их прирост придётся на развивающиеся страны, к которым сегодня следует отнести и Россию. К сожалению, в России нам следует ожидать серьёзного увеличения как заболеваемости раком, так и смертности от злокачественных опухолей. Этот прогноз подтверждают и данные об основных причинах, вызывающих онкологические заболевания.

1.1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ

Как и в развитых странах Европы и Америки, в России отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (табл. 1-1).

Таблица 1-1. Онкологическая заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей в России

Год	За год	
	Заболевших, тыс.	Умерших, тыс.
1993	409,3	301,3
1995	413	295,7
1997	430,6	292,8
2000	440	325
2004	468	287,5

В настоящее время около 1,5% населения России находится на учёте по поводу онкологических заболеваний, а на протяжении предстоящей жизни каждый 4-й житель России может заболеть раком. В 2004 году в России от различных причин умерли 2,3 млн человек, из них:

- от болезней системы кровообращения — 56,1%;
- от травм и несчастных случаев — 14,3%;
- от злокачественных опухолей — 12,6%.

Более чем у 90% больных злокачественные опухоли диагностируют в возрасте старше 40 лет. Заболеваемость среди мужчин выше, чем среди женщин (в 2004 году она составила 268,9 и 195,4 на 100 000 населения, соответственно). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Европе, Америке и России лидируют рак лёгкого у мужчин и рак молочной железы (РМЖ) у женщин (табл. 1-2).

Следует подчеркнуть, что в России с 1994 года наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком лёгкого, а частота РМЖ продолжает расти. За последние 5 лет как среди мужчин, так и среди женщин увеличилась (от 20 до 52%) в основном распространённость злокачественных опухолей кожи, в том числе меланомы, рака почки, щитовидной железы и толстой кишки. Кроме того, у женщин распространённость рака тела матки (РТМ) увеличилась на 15,1%, а рака предстательной железы у мужчин — на 41,9%. С 1995 года в США рак предстательной железы у мужчин старше 50 лет вышел на первое место по распространённости, обогнав все остальные злокачественные опухоли. В России среди мужчин старше 50 лет в настоящее время рак предстательной железы занимает четвёртое место. За

Таблица 1-2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2004 году, в процентах от общего числа онкологических заболеваний

Мужчины		Женщины	
Орган	Распространённость, %	Орган	Распространённость, %
Рак лёгкого	22,3	Рак молочной железы	19,8
Рак желудка	11,4	Рак кожи	15,3
Рак кожи	10,7	Рак толстой кишки	11,4
Рак толстой кишки	10,5	Рак желудка	7,7
Рак предстательной железы	6,9	Рак тела матки	6,7
Гемобластозы	4,8	Рак шейки матки	5,1
Рак мочевого пузыря	4,5	Рак яичника	4,9
Рак почки	4,0	Гемобластозы	4,7
Рак полости рта и глотки	3,9	Рак лёгкого	4,0
Рак гортани	3,4	Рак щитовидной железы	2,9
Рак поджелудочной железы	3,1	Рак почки	2,7
Прочие	24	Прочие	19,6

последние годы как среди мужчин, так и среди женщин снизилась заболеваемость раком пищевода, желудка, губы, печени, лёгкого, гортани.

1.2. МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Первые состоят из однотипных, медленно делящихся клеток, существенно не отличающихся по морфологии от нормальных и не способных к инвазивному росту и метастазированию. Многие доброкачественные опухоли сохраняют эти черты на протяжении всей жизни человека, не перерождаясь в соответствующие злокачественные опухоли. Например, липома подкожной клетчатки и миома матки трансформируются в саркому крайне редко. Вместе с тем доброкачественные опухоли могут быть и этапом развития рака или саркомы. Так, диффузный полипоз кишечника почти в 100% случаев переходит в рак. Во многих случаях этап сохранения опухолью характеристик доброкачественного тканевого разрастания (предрак) может быть не столь очевиден, как при полипозе, но в том или ином виде такой этап, занимающий различный промежуток времени, существует. Малигнизацию связывают с повторными изменениями в генетическом аппарате опухолевых клеток, существенно более склонных к мутациям, чем нормальные клетки. В результате мутаций возникают новые клоны клеток, характеризующиеся резким клеточным полиморфизмом, атипией, способностью к прорастанию в прилежащие органы и росту в виде метастатических очагов в других органах и тканях.

Клинический опыт показывает, что любое злокачественное новообразование развивается на фоне предшествующих ему предраковых изменений. Предрак — это микроскопические, мультицентрически возникающие, частью множественные очаги невоспалительного атипического разрастания незрелого эпителия с склонностью к инфильтративному росту, но ещё без разрушения ткани. В зависимости от вероятности развития злокачественной опухоли предраковые образования делят на облигатные и факультативные. Облигатный предрак — заболевание, на почве которого всегда или чаще всего возникает злокачественная опухоль; факультативный — заболевание, при котором рак развивается относительно редко, но, безусловно, чаще, чем у здоровых людей. При предраковых заболеваниях вероятность развития рака тем выше, чем более выражена пролиферация клеток новообразования. Структурный атипизм клеток при подобных состояниях называют дисплазией. Выделяют три степени дисплазии: слабую, умеренную и выраженную. При дисплазии III степени

в тканях обнаруживают изолированные клетки злокачественной опухоли или их скопления, не прорастающие базальную мембрану. Такое состояние называют рак *in situ*.

Известно более 100 видов рака. Это заболевание поражает почти все ткани организма, но при этом у всех видов рака есть общие черты.

С современной точки зрения, рак — генетическое заболевание (заболевание генома клетки!), вызванное изменениями в протоонкогенах (или в генах-супрессорах онкогенов) и приводящее к нарушению системы внутриклеточной передачи сигналов на молекулярном уровне.

Мутации в генах и изменение их функций могут происходить по различным причинам. Ведущими факторами риска развития рака являются особенности питания и курение (табл. 1-3).

Некоторые компоненты питания определяют развитие ряда злокачественных опухолей. С продуктами питания в организм поступают как вещества, способствующие канцерогенезу (табл. 1-4), так и тормозящие его (табл. 1-5).

Курение, жевание табака — вредные привычки, которые более чем в 50% случаев способствуют развитию рака у мужчин. В табачном дыме содержатся канцерогены (полициклический ароматичес-

Таблица 1-3. Факторы, влияющие на заболеваемость раком

Фактор	Процентное отношение к общей заболеваемости, %
Питание	35
Курение, жевание табака	30
Вирусы	5–10
Гормоны	5–10
Наследственные опухоли	5–10
Инсоляция	5
Ионизирующее излучение	3
Профессиональные вредности	3
Загрязнение окружающей среды	3
Алкоголь	2

Таблица 1-4. Генотоксические канцерогены, активаторы онкогенов и коканцерогены продуктов питания

1. Нитриты, нитраты, соли тяжёлых металлов (мышьяк, бериллий, кадмий, свинец, никель и др.) питьевой воды и пищевых продуктов: усиливают действие канцерогенов и являются материалом для эндогенного синтеза канцерогенов (нитрозосоединений)
2. Жиры: а) избыточная масса тела — причина повышенного уровня эстрогенов, синтезируемых в основном жировой тканью (периферическая ароматизация); б) стимуляция продукции жёлчи (изменение кишечной флоры, образование канцерогенов из холестерина и жирных кислот)
3. Консервированные продукты, сушёная рыба (содержат нитраты, нитриты), копчёные продукты (содержат полициклические углеводороды)
4. Углеводы, подвергнутые кулинарной обработке, соединяясь с аминами желудочного сока, приводят к образованию нитрозосоединений
5. Афлотоксины (арахис, зерновые культуры)

Таблица 1-5. Ингибиторы канцерогенеза (антиоксидантные вещества, блокаторы реакции нитрозирования)

Аскорбиновая кислота (витамин С)
Тиоловые соединения (глутатион, N-ацетилцистеин)
β-каротин (витамин А)
α-токоферол (витамин Е)

кий углеводород 3,4-бенспирен), радиоактивные вещества (полоний 210), а также никотин, синильная кислота, аммиак, угарный газ, свинец, триоксид мышьяка, никель, хром, кадмий. При длительном действии этих веществ на организм развивается рак в первую очередь тех органов, на эпителий которых табачный дым оказывает прямое пагубное воздействие. Это губа, слизистые оболочки полости рта и глотки, гортань, трахея, бронхи, пищевод. В выведении метаболитов

табачного дыма участвуют почки, поджелудочная железа и другие органы, поэтому у курильщиков значительно чаще, чем у некурящих, развиваются злокачественные опухоли этих органов.

Вирусы и рак. Эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают важную роль ряда вирусов в развитии злокачественных опухолей у человека (табл. 1-6).

Таблица 1-6. Вирусы, ассоциированные с развитием злокачественных опухолей у человека

Вирус	Злокачественная опухоль
Вирус Эпштейна–Барр	Лимфома Беркитта Рак носоглотки
Вирус гепатита В, С	Гепатоцеллюлярный рак
Т-клеточный лимфотропный вирус типа I	Т-клеточный лейкоз
Вирус папилломы человека	Рак шейки матки, полового члена, влагалища, вульвы, заднего прохода, кожи, предстательной железы, гортани

Латентный период (от момента внедрения дезоксирибонуклеиновой кислоты [ДНК] или рибонуклеиновой кислоты [РНК] вируса в геном клетки до возникновения злокачественной опухоли) является длительным и составляет от 20 до 60 лет. Инфицирование вирусом, по-видимому, — необходимое, но не достаточное условие возникновения злокачественной опухоли. Эпидемиологическими исследованиями доказано, что распространённость тех или иных злокачественных опухолей соответствует регионам наибольшего обсеменения соответствующими вирусами. Так, для вируса Эпштейна–Барр и вируса гепатита В это Центральная и Южная Африка, Юго-Восточная Азия; для Т-клеточного лимфотропного вируса типа I (HTLV-I) — некоторые острова Японии и бассейн Карибского моря. В России не выявлено регионов обсеменения HTLV-I, и Т-клеточный лейкоз в нашей стране встречается крайне редко.

Экспериментально наиболее изучен вирус папилломы человека (ВПЧ). Идентифицировано более 100 его типов. Твёрдо установлен тот факт, что определённые типы ВПЧ могут инфицировать строго определённые типы эпителия и вызывать при этом характерные нарушения. Так, при раке шейки матки (РШМ) ген Е6 вируса инфицирует и размножается только в клетках базального слоя эпителия, и в этих клетках отмечается высокий процент мутаций гена р53. Экспериментальным подтверждением того, что ВПЧ играет важную роль в развитии рака, служит обнаружение вирусной ДНК в 90% случаев интраэпителиального и раннего РШМ. У больных РШМ отмечаются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнёров. Это согласуется с тем, что инфицированность ВПЧ у девочек составляет менее 1%, с началом половой жизни вырастает до 10%, а при наличии нескольких половых партнёров — до 30%. Определённые типы ВПЧ ассоциированы с определёнными видами злокачественных новообразований:

- типы 5, 8 — рак кожи;
- типы 16, 18, реже 31, 33 — РШМ;
- тип 16 — рак предстательной железы;
- типы 31, 33 — рак гортани.

Гормонально-метаболические нарушения служат патогенетическим фактором развития рака органов женской репродуктивной системы (молочной железы, тела матки, яичников), поджелудочной, предстательной желёз и других органов. К таким нарушениям относятся длительная гиперэстрогенизация, гормональные срывы при искусственном прерывании беременности (женщина, сделавшая 4 аборта и более, находится в группе риска развития рака органов репродуктивной системы), гиперандрогения (риск развития рака поджелудочной и предстательной желёз).

Около 20% больных онкологическими заболеваниями отмечают в анамнезе наличие родственников, имеющих то или иное злокачественное новообразование. Однако **наследственные формы злокачественных опухолей** составляют лишь от 5 до 10% всех онкологических заболеваний. При наследственных формах рака, в отличие от спорадических, отмечают:

- наличие двух или более родственников первой степени родства, больных той же формой рака;
- наличие больных раком в нескольких поколениях;

- возникновение первично-множественных злокачественных опухолей;
- начало заболевания в более раннем возрасте;
- лучшую выживаемость.

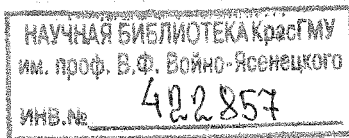
Следует подчеркнуть, что мутации генов и передача их следующему поколению создаёт лишь предрасположенность к заболеванию. Вклад генетических и средовых факторов в развитие разных форм рака неодинаков. Так, при РМЖ, яичников, тела матки, меланоме кожи роль генетических факторов составляет 50–60%, а при РШМ — только 3%. Создание канцер регистра семейных форм злокачественных опухолей позволит своевременно диагностировать опухоли и, следовательно, добиться лучших результатов лечения.

Длительная инсоляция влияет в первую очередь на развитие злокачественных опухолей кожи (рак и меланома). Высокая распространённость этих опухолей отмечается у жителей северных регионов, подвергшихся избыточному воздействию солнечных лучей на отдыхе в районе экватора или переехавших в такие районы на постоянное место жительства. Повышенная инсоляция также имеет значение для реализации гемобластозов, РМЖ и других опухолей.

Ионизирующее излучение, несомненно, влияет на генетический аппарат клетки, вызывая мутации генов с последующим развитием рака. Это доказано клиническими исследованиями в Японии (изучение последствий атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки) и изучением последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Лица, подвергшиеся ионизирующему излучению, имеют повышенный риск развития гемобластозов, рака щитовидной железы и других опухолей.

Профессиональные раки — злокачественные опухоли, возникающие при длительном действии канцерогенов, связанном с профессиональной деятельностью человека. Выявление таких профессиональных вредностей — предмет исследования эпидемиологов-онкологов.

Загрязнение окружающей среды — воздуха, почвы, воды — связано с жизнедеятельностью человека. Загрязнение воздуха продуктами неполного сгорания автомобильного топлива, выбросами фабрик и заводов приводит к повышению концентрации в атмосфере полициклических углеводородов, которые вызывают в верхних дыхательных путях и лёгких хронические воспалительные процессы, метаплазию эпителия, а затем и рак.



Алкоголь отрицательно воздействует в первую очередь на слизистые оболочки полости рта, глотки, пищевода. Так, рак пищевода на севере Франции, где пьют крепкие спиртные напитки (кальвадос), встречается значительно чаще, чем на юге, жители которого употребляют столовые виноградные вина.

Повреждения, затрагивающие потенциальные онкогены, могут быть двух типов:

- в половых клетках: в этом случае они наследуются и можно говорить о наследуемых семейных формах рака;
- в соматических клетках: в этом случае они не наследуются и определяют трансформацию именно той клетки, которая их приобретает.

Чаще всего причиной рака становятся соматические мутации. Каждый индивидуальный случай возникает в результате накопления нескольких мутаций. Клетки нашего организма по своим свойствам разделены на категории и типы. Дифференцированные клетки составляют около 200 категорий.

Рак представляет собой болезнь делящихся клеток. Считается, что большинство опухолей происходит из трансформированных стволовых клеток, способных к пролиферации.

Все наши 10^{13} – 10^{14} клеток находятся под строгим контролем и зависят друг от друга. Это хорошо организованное сообщество, где каждая клетка знает, что ей «разрешено», а что нет. Каждый вид клеток образует популяцию, состоящую из определённого количества клеток. Клетки обмениваются информацией и регулируют скорость деления соседних клеток.

Опухолевая клетка выходит из-под этого контроля (опухолевая трансформация) и начинает жить по своей собственной программе, безудержно размножаясь и игнорируя сигналы из окружения. Она образует множество себе подобных клеток, которые приобретают способность отрываться от своего первоначального места, мигрировать в другие части тела и размножаться там в виде метастатических очагов. Эти клетки становятся всё агрессивнее, и когда они поражают жизненно важные системы и органы, организм погибает.

Канцерогенез — сложный многостадийный процесс, для реализации которого необходимо несколько последовательных генетических событий. Злокачественная опухоль развивается в результате клональной экспансии клеток, которые приобретают преимущество

в росте над нормальными вследствие одного или нескольких изменений в геноме. Канцерогенез представляет собой многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки и противоопухолевого иммунитета.

В результате гистологических и цитологических исследований и наблюдений за больными с доброкачественными опухолями и пролиферативными, диспластическими нарушениями, такими, как, например, аденоматозные полипы толстой кишки и дисплазия шейки матки, было показано, что на их фоне с высокой вероятностью развивается интраэпителиальный, а затем и инвазивный рак.

Процесс появления и отбора новых клонов опухолевых клеток лежит в основе явления опухолевой прогрессии, ведущей к усилению злокачественных свойств опухолевых клеток. Прогрессия включает автономизацию роста и возникновение метастатической активности. Однако для развития злокачественных опухолей необходимы дополнительные генетические изменения в соматических клетках. Вероятность возникновения в одной клетке нескольких генетических изменений тем выше, чем больше уровень генетической нестабильности клетки, т.е. при нарушении работы систем, поддерживающих целостность генома, такая вероятность многократно возрастает.

Пролиферация является необходимым компонентом канцерогенеза. Она может быть результатом генетических изменений в клетке или быть связанной с другими физиологическими и патологическими процессами и предшествовать изменениям генома.

Открытие феномена индивидуальной чувствительности к канцерогенным воздействиям, обусловленной наследственными особенностями организма, способствовало пониманию процесса канцерогенеза как результата взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов.

Наследуемые генетические изменения, с высокой вероятностью приводящие к развитию рака, обычно выражаются в мутациях одного аллеля гена супрессора. Идентифицирован ряд генов супрессоров, врождённые мутации которых приводят к развитию семейных форм злокачественных опухолей. В то же время население гетерогенно по предрасположенности к развитию рака, что определяется генами, ответственными за репарацию ДНК, метаболизм канцерогенных веществ, их активацию и детоксикацию. Неблагоприятный фенотип

встречается у 30–50% населения. Важную роль в метаболизме канцерогенных веществ играют ферменты системы цитохрома P450, которые активируют путём преобразования целый ряд канцерогенных веществ. Очевидно, что канцерогенез — многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений. Мутации, ведущие к генетической нестабильности, являются неотъемлемым этапом опухолевой прогрессии. Генетическая нестабильность опухолевых клеток базируется на уменьшении точности воспроизведения генетического материала, нарушениях механизмов репарации ДНК и изменениях регуляции клеточного цикла в повреждённых клетках. Вместе с уходом от апоптоза, позволяющим генетически измененным клеткам выживать, это делает популяции опухолевых клеток изменчивыми, создает основу для постоянного возникновения и отбора всё более и более злокачественных вариантов. Таким образом, генетическая нестабильность выступает двигателем неуклонной опухолевой прогрессии.

Таким образом, процесс канцерогенеза является результатом воздействия на организм множества различных факторов, как экзогенных, так и эндогенных. Переход от одной стадии заболевания к другой (последующей или предыдущей) происходит также в результате взаимодействия этих факторов, которые могут как способствовать, так и противодействовать этому.

Вероятностные процессы имеют статистический характер. Концепция вероятностно-статистической причинности чрезвычайно важна для правильного понимания, трактовки и оценки научных фактов, касающихся причин болезней. Отсутствие строгой причинно-следственной связи между причинным фактором и болезнью, когда болезнь не всегда развивается под воздействием этого фактора, часто приводит к ошибочному отрицанию его этиологической роли в заболевании.

Для практической эпидемиологии знания о вероятностно-статистических этиологических факторах опухолей человека чрезвычайно важны, прежде всего в вопросах профилактики, так как манипуляция этими факторами может привести к значительному снижению заболеваемости раком.

Приобретение совокупности перечисленных свойств обусловлено нарушениями в сигнальных путях, контролирующих реакцию клетки на экзогенные и эндогенные регулирующие факторы. Ключевую роль в возникновении этих свойств играют изменения регуляции

клеточного цикла, апоптоза, миграции и некоторых других базовых процессов жизнедеятельности клетки.

В настоящее время известно немногим более 100 различных протоонкогенов, изменения структуры или гиперэкспрессия которых приводит к продукции онкобелков.

Исследования последних лет позволили идентифицировать сигнальные пути, контролируемые большинством этих генов. Выяснилось, что несколько генов могут регулировать активность одного и того же сигнального пути, но на разных его этапах. Оказалось также, что некоторые сигнальные пути вовлечены в регуляцию сразу нескольких важнейших физиологических процессов. На продуктах некоторых опухолевых супрессоров и протоонкогенов пересекаются различные сигнальные пути. Отсюда становится понятной частая встречаемость изменений генов p53 и RAS в самых разных новообразованиях — их мутации позволяют за один шаг преодолеть сразу несколько важных этапов опухолевой прогрессии и придать опухолевой клетке сразу несколько необходимых свойств. В то же время для ряда новообразований, в первую очередь для лейкозов, характерны генетические изменения, встречающиеся только при конкретном заболевании. К таким изменениям относятся, прежде всего, хромосомные транслокации, перемещающие протоонкогены и/или опухолевые супрессоры в другое место генома.

В основе различных онкологических заболеваний лежат сходные молекулярные процессы, т.е. вовлечены родственные группы генов и белков. Среди потенциальных онкогенов имеется ограниченное число ключевых генов, аномалии в которых должны встречаться при большинстве неоплазий.

Вышеизложенное даёт надежду, что бурно развивающиеся в последние годы методы таргетной (воздействующей на определенную «мишень» — механизм, характерный только для опухолевых клеток) и генотерапии позволят в обозримом будущем решать вопросы лечения и предотвращения онкологических заболеваний на принципиально новом уровне.

Известно, что опухолевый рост в большинстве случаев достаточно медленный. Среднее время удвоения солидных новообразований составляет около 90 дней. Чтобы достичь клинической фазы (1 см), обычно необходимо порядка 30 удвоений. Таким образом, длительность латентного (доклинического) периода обычно составляет 3–5 лет. В доклиническом периоде заболевание характеризуется бессим-

птомным течением. Этот период составляет 3/4 общей продолжительности существования опухоли. Клинический период проявляется не только многочисленными и разнообразными симптомами заболеваний неопухоловой природы, но и характерными признаками, позволяющими предположить наличие опухоли. Существует пять клинических феноменов, являющихся патогенетической основой наиболее ярких симптомов рака различных органов.

- Феномен обтурации наблюдается при раке большинства полых и некоторых паренхиматозных органов.
- Феномен деструкции чаще встречается при экзофитных и изъязвлённых опухолях и проявляется кровотечением.
- Феномен компрессии отражает давление опухоли на нервные стволы, окружающие ткани и органы. Проявляется он двояко: болевыми ощущениями и нарушением функций органов.
- Феномен интоксикации возникает в результате нарушения белкового, углеводного и минерального обмена, нарушений ферментного и гормонального баланса. Проявляется общей слабостью, похуданием, снижением аппетита.
- Феномен опухолевидного образования: наличие видимого или пальпируемого объёмного образования. Надо иметь в виду, что после 40 удвоений средний вес опухоли составляет 1–1,5 кг. В большинстве случаев это несовместимый с жизнью объём опухолевых масс, и на этом фоне зачастую уже регистрируются отдалённые метастазы.

Злокачественные опухоли метастазируют в регионарные лимфатические узлы, а также в самые различные органы и ткани. Знание путей оттока лимфы важно при обследовании больных и планировании лечения. В ряде случаев одновременно с удалением первичной опухоли считается обязательным проводить операции на зонах регионарного метастазирования. Такой же подход используется при лучевой терапии, если она является основным методом лечения: планируют облучение не только первичного очага, но и регионарных лимфатических узлов. Различные опухоли имеют особенности метастазирования в отдалённые органы и ткани. Например, РМЖ наиболее часто даёт метастазы в кости; рак яичка, почки — в лёгкие; рак толстой кишки — в печень и т.д. В большинстве случаев возникают множественные метастазы различных размеров, сохраняющие морфологическую структуру и биологические характеристики первичной опухоли. Чаще всего метастазы возникают в лёгких, печени,

костях, головном мозге. Особенности отдалённого метастазирования каждой опухоли важно знать при составлении заключения, что опухоль локализованная. Это необходимо при планировании объёма лечения для каждого конкретного пациента. Срок развития метастазов может быть различным. Например, метастазы рака почки в основном проявляются в течение первого года с момента установления диагноза и операции, а при РМЖ — в течение 2–5 лет, а иногда и через 10–15 лет после обнаружения новообразования.

Кроме симптомов, связанных с местным распространением и метастазированием опухоли, необходимо отметить и паранеопластические синдромы.

Самым частым результатом паранеопластических процессов являются эндокринные синдромы, возникающие из-за эктопической выработки гормонов. Многие опухоли продуцируют сразу несколько гормонов, что проявляется разнообразными симптомами. Наиболее распространены эктопическая секреция гормона роста при раке желудка и лёгкого, адренокортикотропного гормона при атипичных карциномах и мелкоклеточном раке лёгкого, серотонина — при карциноидных опухолях, тимомах, медуллярном раке щитовидной железы.

Среди гематологических паранеопластических синдромов при злокачественных опухолях могут встречаться эритроцитоз, аплазия эритроцитов, аутоиммунная или микроангиопатическая гемолитическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, тромбоцитопения, а также нарушения в системе свёртывания крови (первичный острый или хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови [ДВС-синдром], синдром коагулопатии или повышенной свёртываемости крови при парапротеинемиях).

- Эритроцитоз может наблюдаться при раке почки и гепатоцеллюлярном раке.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия чаще всего бывает вызвана синтезом иммуноглобулинов клетками лимфомы или при хроническом лимфолейкозе.
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия — характерный синдром при муцинпродуцирующих аденокарциномах желудка.
- Лейкоцитоз наблюдается при злокачественных опухолях желудка, лёгкого, поджелудочной железы, меланоме, опухолях центральной нервной системы, болезни Ходжкина и при крупноклеточной лимфоме. Этот же синдром характерен для инфекционных

и прочих воспалительных процессов, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике онкологических заболеваний с заболеваниями неопухоловой природы.

- Тромбоцитоз наблюдается примерно у трети больных онкологическими заболеваниями.
- Тромбоцитопения встречается при лимфомах, солидных опухолях, болезни Ходжкина, а также может быть обусловлена побочными эффектами химиотерапии.
- ДВС-синдром наиболее часто встречается при муцинпродуцирующих аденокарциномах поджелудочной железы, желудка, лёгкого, предстательной железы и толстой кишки. Для этих заболеваний характерны также тромбофлебиты, артериальные эмболии и тромбоемболия лёгочной артерии, эндокардит, циркуляция ингибиторов свёртывания крови и патологических белков, способных вызывать геморрагические осложнения. Один из самых ранних объективно выявляемых симптомов — увеличение протромбинового времени в сочетании с увеличением количества продуктов распада фибрина и снижением концентрации фибриногена. Активное лечение ДВС-синдрома позволяет составить благоприятный прогноз для большинства больных.

Паранеопластические синдромы с признаками поражения центральной нервной системы выявляются достаточно редко: лимбический энцефалит (при мелкоклеточном раке лёгкого), миелопатия (при лимфомах и раке лёгкого), миастения (при раке лёгкого и яичников), дерматомиозит (при раке молочной железы и матки).

1.3. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К основным принципам диагностики опухолей относятся комплексность исследования и обязательное морфологическое подтверждение диагноза.

Комплексность исследования подразумевает изучение жалоб больного и анамнеза заболевания, применение всех необходимых объективных методов исследования, направленных на выявление первичного опухолевого очага, зон регионарного и отдаленного метастазирования.

Морфологическое подтверждение диагноза осуществляется путём гистологического (биопсия, трепанобиопсия) или цитологи-

ческого исследования. Материалом для цитологического исследования могут служить мазки, отпечатки, пунктат опухоли, жидкости из полостей и протоков, промывные воды, мокрота, моча.

Все злокачественные опухоли классифицируют по единой системе TNM, которая позволяет оценить стадию опухолевого процесса и результаты лечения у каждого конкретного больного.

Критерий T характеризует первичный опухолевый очаг (T_0 — нет данных за наличие первичной опухоли; T_{is} — преинвазивный рак; T_1 , T_2 , T_3 , T_4 — различные степени увеличения и/или распространённости опухоли).

Критерий N показывает состояние регионарных лимфатических узлов (N_x — состояние лимфатических узлов оценить невозможно; N_0 — метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют; N_1 , N_2 , N_3 — возрастающие степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов в патологический процесс).

Критерий M показывает наличие либо отсутствие отдалённых метастазов (M_x — наличие отдалённых метастазов оценить невозможно; M_0 — отдалённые метастазы отсутствуют; M_1 — наличие отдалённых метастазов).

Сложность для диагностики может представлять синдром метастазов злокачественных опухолей из неустановленного первичного очага. У больных с этим синдромом обнаруживают метастазы злокачественного новообразования в лимфатические узлы, кости, головной мозг, лёгкие, печень и в другие внутренние органы, а первичный очаг опухоли выявить не удаётся.

Оценка качества диагностики злокачественных опухолей и онкологической помощи населению проводится по ряду параметров, среди которых основными служат процент поздней диагностики, летальность на первом году после установления диагноза и процент морфологического подтверждения диагноза (табл. 1-7).

Анализ приведённых данных показывает, что в России почти у 50% больных диагноз устанавливают на поздних стадиях заболевания, а для наиболее распространённых опухолей процент поздней диагностики превышает 65–70%. Это является причиной высокой летальности на первом году после установления диагноза при многих локализациях злокачественных опухолей. Причём этот показатель за последние 20 лет не приобрёл тенденции к снижению, а при РШМ даже значительно вырос (табл. 1-8).

Таблица 1-7. Показатели состояния онкологической помощи населению России в 2005 году

Злокачественные опухоли	Установлена III-IV стадия, %	Летальность на 1-м году, %	Морфологическая верификация диагноза, %
Всего	47,8	31,6	80,7
Рак губы	15,0	5,2	97,2
Рак полости рта и глотки	69,5	40,7	93,8
Рак гортани	69,0	32,1	91,7
Рак лёгкого	68,3	56,1	56,2
Рак пищевода	70,0	63,2	76,1
Рак желудка	69,7	56,0	75,5
Рак ободочной кишки	63,5	35,8	79,1
Рак прямой кишки	55,2	31,7	87,6
Рак молочной железы	37,4	10,9	94,4
Рак шейки матки	36,7	19,5	97,5
Рак тела матки	19,7	11,9	96,5
Рак яичника	62,5	28,7	87,5
Рак мочевого пузыря	39,7	23,9	81,9

Таблица 1-8. Динамика показателей летальности на 1-м году с момента установления диагноза с 1976 по 2005 г.

Годы	Всего	В том числе рак			
		желудка	лёгких	молочной железы	шейки матки
1976	36,7	55,8	54,8	11,1	11,7
1980	35,2	53,9	52,2	10,3	11,6
1983	35,0	53,5	52,1	10,7	13,3
1985	34,8	54,0	50,8	10,0	13,4
1990	31,7	55,4	54,2	11,5	16,2
1993	39,2	57,1	57,6	12,7	21,2
1994	38,1	55,5	55,8	12,8	20,9
1995	37,7	56,0	55,6	12,5	21,0
1997	36,7	55,4	56,8	12,4	20,6
2005	31,6	54,6	56,1	10,9	19,5

Причины поздней диагностики злокачественных опухолей в России:

- отсутствие национальной противораковой программы;
- недостаточная онкологическая подготовка практических врачей;
- низкая информированность населения об онкологических заболеваниях;
- недостаточно широкое применение цитологических и морфологических методов в практическом здравоохранении.

Морфологическая верификация диагноза составляет около 80%. У остальных 20% больных диагноз морфологически не подтверждается, а это служит причиной врачебных ошибок и обращений больных к различным «знахарям».

Таким образом, в диагностике злокачественных опухолей проблема ранней диагностики крайне актуальна. Важно отметить, что своевременная диагностика злокачественных опухолей принципиально возможна. В целом по России диагностика локальных форм

РМЖ (T1-2N0M0) осуществляется только у 30%. В то же время в Президентском медицинском центре при правильной организации обследования и активном поиске локальные формы РМЖ обнаруживают у 70% больных.

В XXI веке получает развитие ДНК-диагностика рака. В отличие от опухолевых маркёров, которые представляют собой продукты жизнедеятельности клетки, при ДНК-диагностике определяют собственную ДНК организма, но с дефектами. Материалами для ДНК-диагностики могут служить кровь и естественные выделения человека: моча (при раке почки, мочевого пузыря), кал (при раке толстой кишки), мокрота (при раке лёгкого), слюна (при раке полости рта и глотки, слюнных желёз). То есть в ближайшем будущем анализ крови, мочи будет включать не только биохимический, цитологический, но и генетический анализ.

1.4. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В начале XX века в распоряжении врачей для лечения опухолей были только скальпель и лучевая терапия. В середине столетия началось использование методов лекарственной терапии (химиотерапия, гормонотерапия). В конце XX века стали активно разрабатывать методы биотерапии рака, криогенного и лазерного лечения, фотодинамической терапии.

Хирургический метод

Хирургический метод играет одну из ведущих ролей в лечении злокачественных опухолей. Благодаря успехам анестезиологии техника хирургических вмешательств достигла значительных вершин: стало возможным проведение расширенных и комбинированных (с резекцией нескольких органов) операций. В последнее десятилетие активно внедряются операции по поводу опухолевых поражений головного мозга, позвоночника, средостения. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) имеет опыт более 100 нефрэктомий у больных раком почки с одновременным удалением тромба из нижней полой вены. Расширяются показания для хирургического лечения онкологических больных, страдающих сопутствующей патологией сердца. У этой группы

больных предварительно или одновременно выполняют коронарные шунтирования и операции по поводу злокачественной опухоли. Перспективы дальнейшего развития хирургии в онкологии связаны, с одной стороны, с разработкой органосохраняющих операций при опухолях, чувствительных к лекарственным и лучевым методам лечения, и, с другой стороны, с хирургической реабилитацией онкологических больных после калечащих операций.

Органосохраняющие операции сегодня выполняют при РМЖ и злокачественных опухолях костей. Всё более широко в онкологии применяют эндопротезирование и пластику молочных желёз. Разрабатываются методы эндо- и эктопротезирования после калечащих оперативных вмешательств.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в виде основного, комбинированного или паллиативного лечения применяется почти у 70% онкологических больных. Перспективы повышения эффективности противоопухолевого действия ионизирующего излучения связаны с использованием экспериментальных разработок по управлению радиочувствительностью нормальных и опухолевых клеток. Оригинальными способами радиомодификации являются облучение крупными фракциями, с фракционированием суточной дозы, с применением гипотермии, терморadioтерапии, гипергликемии, гипоксирadioтерапии, а также контактные (внутриканальные, внутритканевые) методы лучевой терапии.

Лекарственные методы

Лекарственные методы (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия) лечения злокачественных опухолей в последние годы развиваются особенно интенсивно. В арсенале онкологов имеется более 100 противоопухолевых препаратов, гормонов, антигормонов, ингибиторов ферментов и препаратов, тормозящих ангиогенез в опухоли. Ряд опухолей (некоторые гемобласты, злокачественные опухоли яичка, хорионкарцинома) в настоящее время могут быть излечены только лекарственными методами. Так, одна из самых агрессивных злокачественных опухолей у женщин — хорионкарцинома матки — ещё недавно приводила к гибели всех заболевших. А сегодня более 80% женщин, заболевших хорионкарциномой матки и имеющих отдалённые метастазы в лёгкие, после проведённого лекарственно-

го лечения (полихимиотерапии) не имеют признаков болезни при наблюдении свыше 5 лет. Следует подчеркнуть, что через 3 года после окончания полихимиотерапии возможны беременность и роды. И сегодня РОНЦ им. Н.Н. Блохина располагает сведениями более чем о 150 здоровых детях, родившихся после излечения их матерей от хорионкарциномы.

Существует также группа онкологических заболеваний (РМЖ, мелкоклеточный рак лёгкого, остеогенная саркома, саркома Юинга, опухоль Вильмса, рак яичников и др.), которые требуют обязательного включения в план лечения противоопухолевых лекарственных средств.

Большинство опухолей человека пока малочувствительны к лекарственным методам лечения. Однако исследования последних лет расширяют возможности лекарственной терапии и у этой группы больных за счёт использования новых противоопухолевых препаратов и разработки новых схем лечения. Уже сегодня сформированы понятия о биотерапии и таргетной терапии рака (применение вакцин, цитокинов, факторов роста, ингибиторов ферментов, моноклональных антител, средств, нарушающих ангиогенез в опухоли, генноинженерная терапия), которые получают дальнейшее развитие. Для расширения возможностей лекарственного лечения злокачественных новообразований важно изучать также и механизмы лекарственной устойчивости. Преодоление лекарственной устойчивости путём подавления в опухолевых клетках синтеза специальных защитных белков и нормализации процесса апоптоза повысит эффективность лекарственной терапии опухолей.

Методы физического воздействия

Методы физического воздействия на опухоль стали активно разрабатывать в последние годы. Доказана перспективность криогенного лечения опухолей кожи, губы, слизистых оболочек полости рта. Продолжается изучение возможностей лазерной терапии. Накапливается опыт практического применения фотодинамической терапии. Всё шире применяется радиотермоабляция опухолей и воздействие на них сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком.

1.5. ПРОФИЛАКТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одно из приоритетных направлений в современной онкологии — первичная профилактика злокачественных опухолей, направленная на снижение заболеваемости.

Следует различать индивидуальные и государственные мероприятия по профилактике злокачественных опухолей.

Индивидуальная профилактика

Индивидуальная профилактика предусматривает информированность населения о раке и соблюдение ряда правил.

Исходя из факторов риска возникновения злокачественных опухолей, каждый человек должен помнить:

- *о рациональном питании.* Следует исключить из ежедневного рациона соления и маринованные продукты, так как они содержат нитриты и нитраты. Для приготовления продуктов вместо консервирования рекомендуется использовать быстрое замораживание. Именно это сыграло роль в снижении заболеваемости раком желудка в США. Следует ограничить приём животных жиров, копчёных и жареных пищевых продуктов, увеличить и разнообразить потребление свежих овощей и фруктов. В периоды дефицита свежих овощей и фруктов целесообразно регулярно принимать синтетические витамины. Клиническими наблюдениями показано, что приём витаминов А и Е уменьшает частоту метаплазии эпителия желудка по кишечному типу, оказывает лечебное действие при предопухолевых изменениях слизистых оболочек, в частности, полости рта;
- *о вреде активного и пассивного курения.* Отказ от курения снижает риск возникновения рака на 30%;
- *о эндокринно-метаболических нарушениях.* При ожирении и многократных абортах увеличивается риск развития рака органов репродуктивной системы;
- *о существовании наследственных форм рака.* При «семейных формах» рака необходима своевременная консультация родственников пробанда у врача-специалиста;
- *о вреде чрезмерного солнечного облучения;*
- *о необходимости соблюдения гигиены полости рта и половых органов;*

- *о вреде чрезмерного употребления крепких спиртных напитков.* Слабоалкогольные напитки и напитки средней крепости, например столовые виноградные вина, не оказывают столь пагубного воздействия.

Массовая профилактика

Государственные мероприятия по первичной профилактике рака состоят в контроле над содержанием канцерогенных и радиоактивных веществ в питьевой воде, пищевых продуктах, воздухе и почве. Государство должно решать экологические проблемы путём разработки и применения фильтров на предприятиях, загрязняющих атмосферу, увеличения КПД двигателей внутреннего сгорания на автомобильном транспорте, использования экологически чистого топлива, устранения профессиональных вредностей на производствах и т.д.

Диагностированные на ранних стадиях, злокачественные опухоли большинства органов в настоящее время могут быть излечены у 70–100% больных.

Основой ранней диагностики злокачественных опухолей является скрининг. Цель скрининга – снижение смертности от данной патологии путём активного раннего выявления и лечения доклинических форм рака. Любая скрининговая программа должна отвечать нескольким обязательным требованиям.

- Исследуемая патология должна быть социально значимой, т.е. с высокой заболеваемостью и смертностью.
- Скрининговый метод должен отличаться высокой чувствительностью. Специфичность имеет меньшее значение.
- Методика должна быть доступна широким слоям населения.
- Желательны минимальные цена и инвазивность процедуры.
- Результатом скрининга должно стать снижение смертности от данной патологии.

С учётом этих требований выбрано несколько онкологических заболеваний, для диагностики которых целесообразно создание скрининговых программ. К ним относятся рак молочной железы, шейки матки, желудка, толстой и прямой кишки, предстательной железы, лёгкого.

Однако существуют некоторые объективные критерии, препятствующие широкому распространению скрининга для диагностики этих форм патологии.

В Российской Федерации существует утверждённая программа скрининговой диагностики РМЖ. Скрининговым методом служит маммография. Согласно данной программе всем женщинам в возрасте от 40 до 60 лет 1 раз в 2 года проводится маммографическое исследование в одной проекции. Однако следует отметить некоторые недочёты этой программы. Проведённые в разных странах рандомизированные исследования показали, что оптимальный для проведения маммографического скрининга возраст — 50–69 лет, так как максимальное число заболевших приходится на возраст 60–64 лет. Кроме того, целесообразно проводить маммографическое исследование ежегодно и в двух проекциях. В возрастной группе от 40 до 49 лет маммографию можно проводить 1 раз в 2 года. Необходимость проведения скрининга в старшей возрастной категории (70 лет и более) весьма спорна. Результаты исследований показали, что в возрастной группе 50–69 лет в результате скрининга достигнуто снижение смертности от РМЖ на 25%. Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желёз в качестве скринингового метода не используют и применяют лишь для уточнения диагноза. Самообследование как скрининговый метод изучалось в разных странах, однако не было выявлено снижения смертности в опытных группах по сравнению с контрольными. Таким образом, самообследование нельзя считать эффективным скрининговым методом, и женщинам, практикующим самообследование, необходимо дать те же рекомендации по регулярной маммографии, что и всем остальным. Благодаря развитию скрининга в США диагностика локальных форм РМЖ (Tis–2N0M0) осуществляется практически у 90% женщин, а в России — только у 30%.

Скрининг РШМ первоначально получил распространение в скандинавских странах в 60-е годы XX века. Цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального канала (так называемый тест по Папаниколау, Пап-мазок) приводит к достоверному снижению смертности от этой формы рака. На эффективность скрининга влияет величина интервала между тестами. Исследования показали, что оптимальная частота исследования составляет 1 раз в 3 года: это приводит к снижению смертности на 90%. Увеличение частоты исследования до 1 раза в год даёт прирост к этой величине всего в 1%. Необходимо иметь в виду, что пятилетняя выживаемость при распространённом РШМ не превышает 13%, в то время как для локализованных форм она составляет 88%. Таким

образом, кольпоцитодиагностика, снижающая смертность от РШМ, должна быть обязательным компонентом системы государственных профилактических мероприятий.

Скрининг рака желудка с помощью эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — эффективный метод снижения смертности от данной патологии, однако такие результаты получены только в Японии. В этой стране показатель пятилетней выживаемости больных ранней стадией рака желудка, выявленной при скрининге, достиг почти 100%. Выживаемость по другим стадиям превышает 40%, в то время как во всех остальных развитых странах она не превышает 20%. Однако необходимо отметить, что повторить подобные результаты не удалось пока ни в одной другой стране. В настоящее время происходит внедрение скрининга рака желудка в США, однако результаты исследования пока не получены.

Скрининг рака толстой и прямой кишки проводят методом выявления скрытой крови в кале. Эффективность такого скрининга подтверждена многими рандомизированными исследованиями и приводит к снижению смертности от рака данной локализации на 33% при ежегодном исследовании у лиц старше 50 лет. В настоящее время проводятся исследования по вопросу использования колоноскопии в качестве скринингового метода, однако результаты пока не опубликованы. Тем не менее уже сегодня многие страховые компании в США отказываются продлевать контракт с людьми старше 50 лет, не прошедшими колоноскопию.

Для скрининга рака лёгкого ранее применяли рентгенографию (флюорография) грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Было проведено несколько рандомизированных исследований, которые не выявили снижения смертности от рака лёгкого в опытных группах. Таким образом, флюорография, проводимая в РФ в декретированных группах, является важной лишь с точки зрения контроля над ситуацией с туберкулёзом в стране и не приводит к увеличению показателя ранней диагностики рака лёгкого. В настоящее время проводится апробация в качестве скрининга метода низкодозовой спиральной компьютерной томографии (КТ). Благодаря использованию этого метода рак лёгкого в исследуемой группе населения в Японии диагностирован на ранних стадиях у 80% больных. Однако немаловажным аспектом является стоимость такого метода.

Выявление простатического специфического антигена (ПСА) в крови у мужчин старше 50 лет повсеместно используют в качестве скринингового метода диагностики рака предстательной железы. С середины 80-х годов XX века в США и в Европе благодаря внедрению этого метода резко увеличилась заболеваемость раком предстательной железы, однако убедительных данных о снижении смертности не получено. Рост заболеваемости можно объяснить выявлением в результате скрининга латентных форм рака, которые клинически никак не проявляются, не прогрессируют и не приводят к смерти. Такой рак не влияет на продолжительность и качество жизни больного, а агрессивное лечение даже может его ухудшить. Исходя из этого, многие специалисты придерживаются так называемой тактики выжидания, когда пациенты регулярно обследуются, а лечение начинают только в случае прогрессирования заболевания.

Таким образом, доказана эффективность скрининга:

- РМЖ с помощью маммографии у женщин 50–69 лет;
- предрака и РШМ с помощью кольпоцитодиагностики;
- предрака и рака толстой и прямой кишки с помощью теста на скрытую кровь.

На стадии изучения находится эффективность скрининга:

- рака предстательной железы с помощью теста на ПСА;
- РМЖ у женщин моложе 50 лет;
- рака желудка с помощью ЭГДС;
- рака лёгкого с помощью спиральной КТ;
- некоторые другие методы.

Доказана неэффективность самообследования молочных желёз и рентгеновского исследования органов грудной клетки в качестве скрининговых методов диагностики рака соответствующих локализаций.

Кроме создания скрининговых программ, для повышения качества ранней диагностики и снижения смертности от онкологических заболеваний необходимо обеспечить подготовку специалистов, участвующих в программах, широкий охват населения (в том числе путём персонального приглашения), пропаганду в СМИ, а также мониторинг всех этапов программы с оценкой её эффективности. При проведении национального скрининга минимально эффективным считается вовлечение в скрининговое исследование 60% целевой популяции. В скандинавских странах при проведении скрининга рака молочной

железы и шейки матки охвачено до 90% населения и более. В России эта цифра пока составляет, к сожалению, не более 20%.

Важную роль в своевременной диагностике злокачественных опухолей играет «онкологическая настороженность» населения и грамотность врачей, в первую очередь первичного звена. Необходима широкая пропаганда знаний, касающихся проведения профилактических осмотров и ранней симптоматики злокачественных заболеваний. К сожалению, профессиональные навыки медицинского персонала часто оказываются недостаточными, что является причиной значительного числа запущенных стадий заболевания, диагностированных впервые. Немаловажный вклад в позднюю диагностику и неудовлетворительные результаты лечения вносит широкое распространение в последние годы альтернативных методов лечения, так как они не всегда осуществляются специалистами-онкологами, а в некоторых случаях лечение проводят даже лица без высшего медицинского образования.

1.6. ПРОГНОЗ ИЗЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Возможность излечения больных злокачественными опухолями определяется факторами прогноза. В качестве таких факторов выступают размер первичной опухоли, наличие регионарных и отдалённых метастазов, гистологическая степень злокачественности, молекулярно-генетическая характеристика опухоли.

На протяжении XX столетия в экспериментальной и клинической онкологии достигнуты значительные успехи, это отражают показатели излечения больных злокачественными опухолями (табл. 1-9).

В странах Западной Европы и США показатели пятилетней выживаемости к 2006 году достигли 65% (среди всех больных злокачественными опухолями). В России этот показатель в 2005 году составил лишь 50,4%, что объясняется в основном более высоким в нашей стране процентом больных на III–IV стадиях опухолевого процесса.

Следует подчеркнуть, что рак — диагноз, а не приговор. Рак — хроническое, а не фатальное заболевание. Длительное течение рака даёт врачам возможность своевременной диагностики злокачественной опухоли и излечения 70–100% больных. В 2004 году в России проживало более 1,15 млн человек, которым 5 лет назад и более было проведено лечение от рака.

Таблица 1-9. Динамика выживаемости больных раком (шведский регистр)

Год	Пятилетняя выживаемость, %
1900	<5
1949	25
1968	33
1978	42
1985	50
1994	55
2000	64

1.7. ДЕОНТОЛОГИЯ В ОНКОЛОГИИ

Важную проблему в онкологии представляет осведомлённость больных о своём диагнозе и выбор правильного метода лечения в соответствии с ним.

Нужно ли сообщать больному онкологическим заболеванием правдивый диагноз?

В большинстве стран цивилизованного мира больные со злокачественными опухолями получают от врача правдивую информацию о своей болезни и её прогнозе. В нашей стране ещё несколько лет назад считалось недопустимой для врача ошибкой назвать больному раком его истинный диагноз. И сегодня ещё многие врачи придерживаются тактики сокрытия диагноза от больного. Однако с правовой точки зрения это неправильно, так как не только лишает больного возможности уладить все бытовые вопросы и правильно распорядиться своим имуществом, но и не позволяет выбрать наиболее приемлемый способ лечения. Совершенно очевидно, что сегодняшнее общество живёт в прагматичном мире, и каждый член этого общества должен быть правильно ориентирован не только в своём правовом и материально-финансовом статусе, но и в состоянии своего здоровья.

Сегодня многие онкологи придерживаются такой точки зрения: если больной хочет знать свой настоящий диагноз, врач должен правдиво информировать его об этом. Как правило, больные хотят знать если не всю правду, то хотя бы ту её часть, которая даёт надежду на

выздоровление. У многих молчание врача даже вызывает обострённую подозрительность, рождающую единственный вопрос: «Как же может быть так, что у меня ничего страшного, если меня лечат онкологи?». Именно поэтому врачи РОНЦ им. Н.Н. Блохина рекомендуют во взаимоотношениях с больными придерживаться тактики, ориентированной на правду.

Важно правдиво информировать больного и не скрывать диагноз, а наоборот, доказать с помощью научных фактов надёжность и состоятельность благоприятного прогноза. В целом это будет способствовать формированию у населения правильного отношения к онкологии.

Другой существенный этический момент — право больного на самостоятельный выбор оптимального метода лечения. Нередко таким методом может быть калечащая операция. В этом случае задача врача — обеспечить больного наиболее полной и достоверной информацией о возможном прогнозе его заболевания в зависимости от выбора метода лечения. В своих взаимоотношениях с больным врачу недопустимо настаивать, а следует только рекомендовать конкретный метод лечения. Право окончательного выбора должно принадлежать только больному.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Как изменяется смертность от онкологических заболеваний в России за последние 20 лет?

- А. Снижается за счёт уменьшения количества больных.
- Б. Стабилизировалась.
- В. Снижается за счёт повышения качества лечения больных онкологическими заболеваниями.
- Г. Растёт за счёт увеличения числа больных.
- Д. Растёт за счёт увеличения удельного веса запущенных форм.

2. Что можно отнести к особенностям доброкачественных опухолей?

- А. Склонность к метастазированию.
- Б. Способность к инвазивному росту.

В. Существенное отличие опухолевых клеток по структуре от нормальных.

Г. Медленный рост.

Д. 100% вероятность перерождения в злокачественную опухоль.

3. Какое заболевание обязательно приводит к развитию злокачественной опухоли?

А. Факультативный предрак.

Б. Облигатный предрак.

В. Дисплазия.

Г. Доброкачественная опухоль.

Д. Рак *in situ*.

4. Что представляет собой рак с современной точки зрения?

А. Генетическое заболевание.

Б. Инфекционное заболевание.

В. Воспалительное заболевание.

Г. Заболевание, возникающее после травмы.

Д. Вариант нормы.

5. Как называют многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки, противоопухолевого иммунитета?

А. Облигатный предрак.

Б. Факультативный предрак.

В. Канцерогенез.

Г. Дисплазия.

Д. Клеточная атипия.

6. Что выступает двигателем неуклонной опухолевой прогрессии?

А. Потеря опухолевыми клетками способности к апоптозу.

Б. Пролиферация опухолевых клеток.

В. Генетическая нестабильность опухолевых клеток.

Г. Нарушение дифференцировки опухолевых клеток.

Д. Микроокружение опухолевых клеток.

7. Как называется лекарственное воздействие на определённые механизмы, существующие в опухолевых клетках?

- А. Химиотерапия.
- Б. Гормонотерапия.
- В. Таргетная терапия.
- Г. Лучевая терапия.
- Д. Комбинированная терапия.

8. Как называется применение различных методов лечения, имеющих как местное, так и системное действие?

- А. Комбинированная терапия.
- Б. Комплексная терапия.
- В. Полихимиотерапия.
- Г. Сочетанная лучевая терапия.
- Д. Химио-гормонотерапия.

9. Какова средняя продолжительность латентного периода развития солидных опухолей?

- А. 3–6 мес.
- Б. 1–2 года.
- В. 3–5 лет.
- Г. 6–10 лет.
- Д. Более 10 лет.

10. Что служит для большинства форм рака первым этапом метастазирования?

- А. Лёгкие.
- Б. Печень.
- В. Регионарные лимфатические узлы.
- Г. Кости.
- Д. Головной мозг.

11. Что не относится к основным путям отдалённого метастазирования злокачественных опухолей?

- А. Лёгкие.
- Б. Печень.
- В. Почки.
- Г. Кости.
- Д. Головной мозг.

12. В результате чего возникают гормональные паранеопластические синдромы?

- А. Эктопической выработки гормонов клетками опухоли.
- Б. Развития рака щитовидной железы.
- В. Метастатического поражения надпочечников.
- Г. Прорастания опухоли желудка в поджелудочную железу.
- Д. Воздействия генов-супрессоров на гипофиз.

13. Что характеризует критерий N в TNM-классификации злокачественных опухолей?

- А. Размер первичной опухоли.
- Б. Состояние регионарных лимфатических узлов.
- В. Наличие/отсутствие отдалённых метастазов.
- Г. Степень злокачественности опухоли.
- Д. Гистологическую структуру опухоли.

14. Что характеризует критерий T в TNM-классификации злокачественных опухолей?

- А. Размер первичной опухоли.
- Б. Состояние регионарных лимфатических узлов.
- В. Наличие/отсутствие отдалённых метастазов.
- Г. Степень злокачественности опухоли.
- Д. Гистологическую структуру опухоли.

15. Что характеризует критерий M в TNM-классификации злокачественных опухолей?

- А. Размер первичной опухоли.
- Б. Состояние регионарных лимфатических узлов.
- В. Наличие/отсутствие отдалённых метастазов.
- Г. Степень злокачественности опухоли.
- Д. Гистологическую структуру опухоли.

16. Что должно стать результатом любой скрининговой программы в онкологии?

- А. Повышение качества ранней диагностики онкологических заболеваний.
- Б. Снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями.
- В. Снижение смертности от злокачественных опухолей.

- Г. Повышение качества жизни больных.
- Д. Снижение затрат на лечение онкологических заболеваний.

17. Когда целесообразно проводить женщинам маммографическое исследование в качестве скринингового метода диагностики рака молочной железы?

- А. При рождении.
- Б. В возрасте 10–29 лет.
- В. В возрасте 30–49 лет.
- Г. В возрасте 50–69 лет.
- Д. Старше 70 лет.

18. Что должно быть скрининговым методом диагностики рака молочной железы?

- А. Маммография.
- Б. Самобследование молочных желёз.
- В. УЗИ молочных желёз.
- Г. Компьютерная томография молочных желёз.
- Д. Осмотр маммологом.

19. Что должно быть скрининговым методом диагностики рака шейки матки?

- А. Осмотр гинеколога.
- Б. Кольпоцитодиагностика.
- В. Трансабдоминальное УЗИ органов малого таза.
- Г. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза.
- Д. Раздельное диагностическое выскабливание.

20. Использование рентгенографии грудной клетки в качестве скринингового метода диагностики рака лёгких?

- А. Целесообразно.
- Б. Целесообразно в группах повышенного риска.
- В. Целесообразно у лиц старше 50 лет.
- Г. Целесообразно у курильщиков.
- Д. Нецелесообразно.

21. Что является необходимым компонентом постановки диагноза при онкологических заболеваниях?

- А. Рентгенография органов грудной клетки.

- Б. УЗИ органов брюшной полости.
- В. Радиоизотопное исследование костей скелета.
- Г. Морфологическая верификация диагноза.
- Д. Осмотр онколога.

22. Какое воздействие на человека в настоящее время не доказано как канцерогенное?

- А. Курение.
- Б. Употребления жирной пищи.
- В. Ультрафиолетовое излучение.
- Г. Ионизирующая радиация.
- Д. Мобильные телефоны.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. К гинекологу на контрольное обследование пришла женщина 52 лет без специфических жалоб. При гинекологическом осмотре врач не обнаружил какой-либо выраженной патологии.

Вопросы

- Какие манипуляции с данной пациенткой должен произвести врач?
- На какие дополнительные исследования он должен её направить?

Задача № 2. К хирургу обратилась женщина 47 лет с жалобами на увеличение подмышечных лимфатических узлов справа. При осмотре в правой аксиллярной области обнаружены единичные плотные лимфатические узлы с ограниченной подвижностью, размером до 1–1,5 см, не спаянные между собой. При физикальном осмотре узловых образования в молочных железах не определяются. Соски, ареолы не изменены. Другие группы регионарных лимфатических узлов не увеличены. Признаков воспаления в правой молочной железе не выявлено. Пациентка направлена на маммографическое исследование, при котором в обеих молочных железах обнаружена картина умеренно выраженной двусторонней фиброзно-кистозной мастопатии. Узловые образования в ткани молочных желёз не обнаружены. Пациентке было рекомендовано контрольное обследование через 3 месяца.

Вопросы

- Правильная ли тактика выбрана хирургом?
- Какие дополнительные исследования вы порекомендуете?
- Какие онкологические заболевания могут проявляться поражением аксиллярных лимфатических узлов?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ**Тестовые задания**

1. Б, Д; 2. Г; 3. Б; 4. А; 5. В; 6. В; 7. А; 8. В; 9. В; 10. В; 11. А; 12. А; 13. Б; 14. А; 15. В; 16. В; 17. Г; 18. А; 19. Б; 20. Д; 21. Г; 22. Д.

Ситуационные задачи**Задача № 1**

- Необходимо взять мазки с поверхности шейки матки и из цервикального канала и направить их на цитологическое исследование; необходимо произвести осмотр молочных желёз и регионарных лимфатических узлов.
- В случае отсутствия признаков поражения молочных желёз пациентку необходимо направить на скрининговую маммографию. В случае обнаружения признаков патологии в молочных железах пациентка должна быть направлена к маммологу либо к онкологу.

Задача № 2

- Тактика неверна.
- Необходимо провести дополнительные исследования.
 - А. УЗИ регионарных лимфатических узлов.
 - Б. Осмотр кожи правой верхней конечности, груди, живота, спины (для исключения меланомы кожи, рака кожи).
 - В. Рентгенографию органов грудной клетки для исключения рака легких.
 - Г. Пункцию пораженных лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием пунктата.
 - Д. В случае неинформативности пункции — биопсию пораженных лимфатических узлов с гистологическим исследованием полученного материала.

- Поражением аксиллярных лимфатических узлов могут проявляться следующие заболевания: РМЖ; неэпителиальные опухоли молочной железы; меланома кожи передней грудной и брюшной стенок, спины, правой верхней конечности; плоскоклеточный рак кожи передней грудной и брюшной стенок, спины, правой верхней конечности; лимфопролиферативные заболевания; рак лёгких; опухоли мягких тканей передней грудной и брюшной стенок, спины, правой верхней конечности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ганцев Ш.Х.* Руководство к практическим занятиям по онкологии — М.: МИА, 2007.
2. *Давыдов М.И.* и др. Основы современной онкологии, учебник для студентов медицинских высших учебных заведений / М.И. Давыдов, Л.В. Демидов, Б.И. Поляков — М.: Эра, 2002. — С. 19–47; 182–197.
3. *Качкато Д.* Онкология. Серия зарубежных практических руководств по медицине — М.: «Практика», 2008 г.
4. *Комаров И.Г., Комов Д.В.* Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. — М., 2002 г.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Клинической Онкологии. — М.: ESMO, 2006 г.
6. Организация онкологической службы в России. Часть 2 / Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологии, 2007. — 663 с.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под общ. ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2005. — С. 21–36, 36–56, 66–72, 648–657.
8. *Сакаева Д.Д., Лазарева Д.Н.* Клиническая фармакология в онкологии — М., 2007 г.
9. *Шайн А.А.* Онкология. — Тюмень, 2004.
10. Энциклопедия клинической онкологии / Под общ. ред. М.И. Давыдова — М.: 000 «РЛС-2004», 2004. — С. 17–34, 34–60, 60–89, 90–102, 126–133, 692–696, 850–868.
11. *Ozols R.F.* at al. Успехи клинической онкологии 2006: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний — сообщение Американского общества клинической онкологии // *Journal of Clinical Oncology* (Русское издание). — 2007. — № 2 — С. 165–182.

12. www.scsml.ru. Сайт Центральной научной медицинской библиотеки ГУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

13. www.cancer.gov. Сайт национального противоракового института США

Модуль 2

Злокачественные опухоли кожи, мягких тканей и костей

2.1. РАК И МЕЛАНОМА КОЖИ

Опухоли кожи выступают одной из распространённых форм новообразований, часто бывают множественными и отличаются сложностью гистологических классификаций. Наблюдаются преимущественно опухоли эпидермального происхождения.

Среди всех злокачественных новообразований человека в России рак кожи и меланома занимают 2–3-е место, составляя 11–14%. Заболеваемость у мужчин и женщин составляет соответственно 49,1 и 34,8 на 100 тыс. населения в год. Чаще заболевают лица в возрасте 60–70 лет.

Меланома кожи — довольно редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из пигментообразующих клеток (меланоцитов). Частота меланомы кожи составляет 4,5–5,8 на 100 тыс. населения. Она встречается в возрасте 30–50 лет, несколько чаще у женщин. Обращает на себя внимание рост заболеваемости меланомой кожи во всех странах мира на 2,6–11,7% ежегодно. Удельный вес меланомы среди причин смертности от злокачественных опухолей колеблется от 0,5 до 0,89%. Это заболевание заслуживает самого серьёзного внимания, поскольку лечение меланомы кожи может быть успешным только в начальных стадиях.

Рак и меланома кожи относятся к визуальным формам злокачественных новообразований, в силу чего они должны выявляться врачами на ранних стадиях развития. Кроме того, возможна активная профилактика этих опухолей, заключающаяся в своевременном лечении многочисленных предраковых и предмеланотических заболеваний, клинические проявления которых необходимо знать врачам общего профиля.

Общая цель практического занятия

На основе знаний клинических проявлений рака и меланомы кожи и методов их диагностики студент должен уметь правильно

оценить данные обследования и построить клинический диагноз, провести дифференциальную диагностику, наметить и обосновать план лечения.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анатомия и физиология кожи

Кожа образует общий покров тела, в котором заложен чувствительный аппарат, потовые и сальные железы, мышцы, волосы и ногти. Кожа состоит из трёх слоев: эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки. Функции кожи: защитная, выделительная, дыхательная, а также она обладает обширной поверхностью рецепции, участвует в терморегуляции и обмене веществ. Сосуды кожи, которые берут своё начало из мышечных и собственных кожных артерий, анастомозируют между собой, образуя глубокую кожную артериальную сеть. Над ней расположена поверхностная артериальная сеть, питающая волосяные фолликулы, потовые и сальные железы. Лимфатические сосуды кожи берут начало в сосочковом слое дермы, где образуют сплетения, анастомозирующие с лимфатическими сосудами подкожно-жировой клетчатки.

Предраковые заболевания

Выделяют облигатные и факультативные предраковые заболевания кожи.

- Облигатные предраковые заболевания.
 - Пигментная ксеродерма. Начинается в раннем детстве, как правило, весной или летом. Характерно появление красных пятен с шелушением на открытых участках тела. В последующем образуются атрофические рубцы, телеангиэктазии, трещины, гиперкератические наслоения и бородавчатые разрастания.
 - Болезнь Боуэна. Характеризуется появлением одного или множественных очагов пятнисто-узелковых высыпаний, покрытых чешуйками и корками. При снятии корок обнажается экзематозная поверхность. Чаще поражается кожа туловища.
 - Болезнь Педжета. Локализуется на коже околососкового поля (своеобразная форма РМЖ), половых органов, промежности. Проявляется экземоподобным поверхностным изъязвлением.

Рубцевания при этом не происходит.

- Эритроплазия Кайра. Характеризуется образованием ограниченного, влажного, плоского узелка размерами до 1–2 см. Типичная локализация – кожа наружных половых органов.
- Факультативные предраковые заболевания подразделяют на две группы.
 - Первая группа – кератопреканцерозы, такие, как старческая атрофия кожи, старческий кератоз, кожный рог и кератоакантома.
 - Вторая группа – воспалительные заболевания, такие, как поражение кожи рентгеновскими лучами, радием, мышьяком, туберкулёзом, сифилисом, длительно незаживающие язвы, свищи, рубцы после ожогов, красная волчанка, пороки развития кожи в виде эпидермальных и дермоидных кист.

Меланома кожи чаще всего возникает на фоне пигментных невусов.

- Клинически выделяют следующие формы невусов: плоский, папилломатозный, узловатый, бородавчатый и волосатый.
- Гистологическая классификация пигментных невусов следующая.
 - Пограничный невус. Чаще встречается на коже мошонки, ладоней, подошв и представляет собой плоское пятно или тёмно-коричневый узелок диаметром не более 1 см, не возвышающийся над уровнем кожи, лишённый даже пушковых волос. Индекс малигнизации наиболее высок.
 - Внутридермальный невус. Встречается чаще других. Эпидермальный слой истончён, атрофичен, иногда появляется гиперкератоз и папилломатоз. Невус не возвышается над поверхностью кожи. Злокачественное перерождение наблюдается редко.
 - Голубой невус. Расположен глубоко в дерме, что обуславливает его голубую окраску; эпидермис над ним истончён. Перерождается редко.
 - Смешанный невус. Располагается не только в дерме, но и в базальном слое эпидермиса. Имеет признаки внутридермального и пограничного невуса. Возвышается над поверхностью кожи. Часто подвергается перерождению.
 - Ювенильный невус. Чаще всего представляет плоский узелок, резко ограниченный, одиночный, бледно-красного или,

реже, коричневого цвета. Эпидермис над ним атрофичен. Перерождается в 6% случаев.

- Меланоз Дюбрея. Наблюдается преимущественно в пожилом возрасте у женщин. Локализуется на коже лица, грудной стенки, кистей и других отделов. Имеет вид пигментированного тёмно-коричневого пятна с неровными контурами, различных размеров, с разной интенсивностью окраски, имеет вид «мазка грязи» на коже.

Патологическая анатомия

Рак кожи наблюдается в следующих клинических формах: поверхностная, инфильтрирующая и фунгозная. Микроскопически различают базальноклеточный рак (поверхностная мультицентрическая форма, солидная, кистозная, аденоидная, гиалинизированная, ослизнённая и пигментированная формы), плоскоклеточный рак (ороговевающий и неороговевающий), а также рак придатков кожи (чаще аденокарцинома).

Базальноклеточный рак практически не даёт метастазов. Плоскоклеточный рак кожи метастазирует в 15–17%, чаще в регионарные лимфоузлы и, очень редко, в кости и внутренние органы.

Гистологическая картина меланомы весьма разнообразна. В зависимости от преобладания различных по форме меланобластов выделяют эпителиальный и веретенообразный типы. Кроме того, по наличию пигмента различают пигментную и беспигментную форму опухоли. По характеру роста выделяют следующие фазы развития опухоли: горизонтальную (поверхностную) и вертикальную (инвазивную меланому). При микроскопическом изучении меланомы существенное значение в определении прогноза имеет степень инвазии опухолевых элементов (классификация Кларка) и толщина опухоли по Бреслау. К первому уровню инвазии относят меланомы, при которых вся опухоль находится над базальной мембраной. При втором уровне опухоль проникает до сосочкового слоя дермы, при третьем — прорастает сосочковый и ретикулярный слои дермы, при четвертом — пучки коллагеновых волокон, при пятом — подкожно-жировую клетчатку.

Метастазирование при меланоме может быть как гематогенным, так и лимфогенным. У 50% больных обнаруживают вторичные метастатические узлы в коже. Поражаются также печень (62%), лёгкие (67%), кости (49%), головной мозг (38%), сердце (44%) и желудок (41%).

Классификация рака и меланомы кожи

Классификация рака и меланомы кожи дана в соответствии с Международной классификацией по системе TNM.

Рак кожи (исключая веко, вульву и половой член)

- T — первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T_0 — первичная опухоль не определяется.
 - T_{is} — преинвазивная карцинома.
 - T_1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
 - T_2 — опухоль от 2 до 5 см в наибольшем измерении.
 - T_3 — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
 - T_4 — опухоль прорастает глубокие экстрадермальные ткани (хрящ, мышцы, кости).

Примечание: в случае синхронного развития множественных опухолей классификацию проводят по наибольшей, а количество опухолей указывается в скобках — например $T_2(5)$.

- N — регионарные лимфатические узлы.
 - N_x — недостаточно данных для оценки.
 - N_0 — нет признаков метастатического поражения.
 - N_1 — поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
- M — отдалённые метастазы.
 - M_x — недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов.
 - M_0 — нет признаков отдалённых метастазов.
 - M_1 — наличие отдалённых метастазов.
- Группирование по стадиям.
 - Стадия 0 — $T_{is}N_0M_0$.
 - Стадия I — $T_1N_0M_0$.
 - Стадия II — $T_{2-3}N_0M_0$.
 - Стадия III — $T_4N_0M_0$ или $T_{любое}N_1M_0$
 - Стадия IV — $T_{любое}N_{любое}M_1$.

Меланома кожи

- T — первичная опухоль классифицируется после иссечения (pT).
 - pT_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - pT_0 — первичная опухоль не определяется.

- pT_{is} – меланома *in situ* (I уровень инвазии по Кларку) – атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланоцитарная гиперплазия; соответствует горизонтальной фазе роста опухоли.
- pT_1 – опухоль толщиной до 0,75 мм, инфильтрирует папиллярный слой дермы (II уровень инвазии по Кларку), начало вертикальной фазы роста.
- pT_2 – опухоль толщиной до 1,5 мм или инфильтрирует границу сосочково-сетчатого слоя дермы (III уровень инвазии по Кларку).
- pT_3 – опухоль толщиной до 4 мм или инфильтрирует сетчатый слой дермы (IV уровень инвазии по Кларку).
- pT_4 – опухоль толщиной более 4 мм, или инфильтрирует подкожную жировую клетчатку (V уровень инвазии по Кларку), или имеются сателлиты в пределах 2 см от первичной опухоли.

Примечание: в случае несоответствия толщины опухоли и уровня инвазии pT категория определяется по наименее благоприятному фактору.

- N – регионарные лимфатические узлы.
 - N_x – недостаточно данных.
 - N_0 – нет признаков метастатического поражения.
 - N_1 – метастазы до 3 см в наибольшем измерении в регионарных лимфатических узлах.
 - N_2 – метастазы более 3 см в наибольшем измерении в регионарных лимфатических узлах или транзитные метастазы (то есть метастазы в коже или подкожной жировой клетчатке, расположенные на расстоянии более 2 см от опухоли и не относящиеся к регионарным лимфатическим узлам).
- M – отдалённые метастазы.
 - M_x – недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов.
 - M_0 – нет признаков отдалённых метастазов.
 - M_1 – имеются отдалённые метастазы.
 - M_{1a} – метастазы в коже, подкожной клетчатке или лимфатических узлах за пределами регионарной зоны.
 - M_{1b} – органые метастазы.
- Группирование по стадиям
 - Стадия 0 – $pT_{is}N_0M_0$.

- Стадия I – $pT_{1-2}N_0M_0$.
- Стадия II – $pT_3N_0M_0$.
- Стадия III – $pT_4N_0M_0$ или $pT_{\text{любое}}N_{1-2}M_0$
- Стадия IV – $pT_{\text{любое}}N_{\text{любое}}M_1$.

Клиническая картина

Базальноклеточный рак наиболее часто возникает на коже лица. Опухоль обычно имеет вид уплотнённой плоской бляшки или плотного узелка. Вначале узелок перламутрового вида с розовым оттенком, в дальнейшем наступает изъязвление. Опухоль может быть покрыта плотной эпидермальной коркой. Встречаются бородавчатые формы с плотными, сухими на ощупь краями в виде разрастаний, а также малозаметными полукруглыми возвышениями розового цвета с изъязвлением в центре. В дальнейшем из язвы наблюдаются кровотечения, края её становятся валикообразными, плотными. При прорастании подлежащих тканей могут разрушаться костные структуры, возникать кровотечения. Базальноклеточный рак отличается выраженная склонность к рецидивам.

Плоскоклеточный рак может локализоваться на коже головы, туловища, конечностей, ушных раковин, наружных половых органов в виде поверхностной или инфильтрирующей формы. Вначале на коже появляются плотные, белесоватые или желтовато-серые узелки либо блестящие бляшки, расположенные на уровне кожи или слегка возвышающиеся над ней. Часто в этом месте отмечается зуд. С течением времени центральная часть узелка начинает мокнуть, появляется изъязвление. Нередко опухоль в течение длительного времени остаётся без изменений и распространение поражения происходит незаметно. В этих случаях основание опухоли или язвы обычно плотнее окружающей нормальной кожи. В поздних стадиях процесс переходит на окружающие ткани, опухоль прорастает фасцию, мышцы, кость, появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

При фунгозной форме рака кожи опухоль имеет вид массивного узла на широком основании или на тонкой ножке, иногда в виде цветной капусты. Поверхность её при этом бугристая, легко кровоточащая, покрытая корками. Такая форма рака рано метастазирует в регионарные лимфатические узлы.

Многообразие клинических проявлений меланом затрудняет правильный и своевременный диагноз. В силу этого особенно большое

значение имеет фаза перехода пигментного невуса в меланому. Основными и начальными симптомами этой фазы можно считать:

- быстрый рост невуса и увеличение его в размерах;
- изменение консистенции, пигментации;
- появление венчика гиперемии вокруг невуса;
- изъязвление и кровоточивость;
- появление зуда или жжения;
- выпадение волос с поверхности невуса.

К более поздним, но абсолютно достоверным признакам следует отнести появление пигментных включений (внутрикожных метастазов — сателлитов) в окружности невуса, что свидетельствует о распространении меланомы по лимфатическим сосудам. При дальнейшем развитии меланомы образуется грибовидная, или плоскобугристая опухоль, легко кровоточащая, с неравномерным распределением и неоднородным по интенсивности включением пигмента.

Следует помнить, что наряду с изложенной картиной могут наблюдаться и другие проявления. Так, в некоторых случаях вид опухоли напоминает папиллому или длительно незаживающую язву (беспигментные меланомы — 1,9% случаев), в других — заболевание проявляется метастазами (3,6%) без клинически определяемого первичного очага.

Диагностика рака и меланомы кожи

Диагноз базалиомы и рака кожи в типичных случаях не труден. Поставленный на основании клинических проявлений он должен быть подтвержден морфологически (цитологическое или гистологическое исследование).

В силу разнообразной клинической картины диагноз меланомы бывает затруднен, так как при меланоме биопсия абсолютно недопустима из-за возможной быстрой генерализации процесса. При наличии изъязвления показано взятие мазков-отпечатков с поверхности опухоли, а при подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов — пункция с последующим цитологическим изучением.

Из дополнительных методов диагностики известную ценность представляет определение меланурии — метода, основанного на определении в моче специфических метаболитов меланомы. Другим дополнительным методом, используемым как в диагностике меланомы, так и рака кожи, является исследование с радиоактивным

фосфором ^{32}P , который избирательно накапливается в пигментированных тканях. Новое направление в диагностике опухолей кожи — лазерный флуоресцентный метод.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при базалиоме и раке кожи следует проводить с хроническими гранулематозными процессами — туберкулёзом, сифилисом, глубоким микозом, псевдоэпителиальными гиперплазиями, доброкачественными и злокачественными неэпителиальными опухолями. Особенно часто приходится дифференцировать рак кожи от волчанки, так как оба процесса обычно локализуются на коже лица.

При меланомах кожи дифференциальную диагностику приходится проводить с пигментными невусами, а также меланозами (веснушками и пигментными пятнами). Меланому кожи не всегда легко отличить от пигментной базалиомы. Последнюю позволяет заподозрить более медленный рост, более равномерное распределение пигмента, отсутствие воспалительных явлений по периферии. Сложно проводить дифференциальную диагностику с ангиофибромами, нейрофибромами и болезнью Боуэна.

Профилактика и лечение

Профилактика возникновения рака и меланомы кожи — своевременное выявление и адекватное лечение предопухолевых заболеваний и доброкачественных опухолей этой локализации. Проводят следующие мероприятия:

- устранение провоцирующих развитие опухоли и вредных факторов;
- консервативную терапию очага поражения;
- при отсутствии положительной динамики — криогенное, лазерное или хирургическое лечение с обязательным гистологическим изучением удалённых тканей.

Лечение рака кожи зависит от стадии, локализации, гистологической формы, возраста, количества очагов и включает два направления — лечение первичного очага и регионарных метастазов. Начальные стадии заболевания (I–II стадии) при отсутствии метастазов подвергаются лучевому, криогенному или лазерному лечению. Возможно также хирургическое иссечение очага, лечение мазью

с фторурацилом или демеколцином. При наличии регионарных метастазов эффективно комбинированное лечение (лучевая терапия в сочетании с хирургическим вмешательством). При локализации опухоли на коже лица и шеи, а также при первично-множественных опухолях предпочтительно применение криогенного и лазерного методов, дающих хорошие косметические результаты.

Больные IV стадий рака получают различные виды паллиативного лечения (лучевую терапию, криотерапию, хирургическое или лазерное воздействие на первичный очаг), химиотерапию и симптоматическую терапию.

При меланоме применяют хирургический, комбинированный и лекарственный методы лечения. При лечении ограниченных форм без морфологической верификации диагноза, особенно при подозрении на меланому, целесообразно хирургическое иссечение первичной опухоли. Комбинация хирургического и лучевого методов существенно не улучшает отдалённые результаты. При достаточно широком иссечении новообразования образующиеся дефекты закрывают, используя местные ткани или свободный расщеплённый лоскут. При локализации опухоли на коже лица и шеи обычно применяют криогенный и лазерный методы.

При метастатической меланоме используют как моно-, так и полихимиотерапию дакарбазином, производными нитрозомочевины и платины, а также неспецифическую иммунотерапию (препаратами интерферонового ряда, левамизолом).

Прогноз

При своевременном выявлении и лечении рака кожи прогноз благоприятный. Излечение достигается при всех стадиях у 85% больных, при I стадии — у 97%.

Пятилетняя выживаемость при меланоме без метастазов — 82–85%, причем при инвазии < 1 мм она составляет более 90%, а при инвазии >1,5 мм — от 50 до 90%. При метастатическом поражении пятилетняя выживаемость снижается до 10–13%, а при наличии отдаленных метастазов колеблется от 20 до 5%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Укажите преимущественную локализацию рака кожи.

- А. Лицо.
- Б. Кисти рук.
- В. Стопы.
- Г. Туловище.
- Д. Конечности.

2. Какое лечение показано при клиническом диагнозе меланомы кожи туловища без морфологической верификации?

- А. Хирургическое.
- Б. Химиотерапевтическое.
- В. Криовоздействие.
- Г. Лучевое.
- Д. Иммунотерапия.

3. Какую долю составляют опухоли кожи в структуре онкологических заболеваний?

- А. 0,5–1%.
- Б. 3–5%.
- В. 11–14%.
- Г. 18–20%.
- Д. 25–30%.

4. Предраковыми поражениями кожи являются все перечисленные кроме:

- А. Пигментной ксеродермы;
- Б. Псориаза;
- В. Болезни Боуэна;
- Г. Болезни Педжета;
- Д. Эритроплазии Кейра.

5. Что из перечисленных пигментных образований, как правило, трансформируется в меланому?

- А. Ювенильный невус.
- Б. «Монгольское пятно».
- В. Пограничный невус.
- Г. Внутридермальный невус.
- Д. Голубой невус.

- 6. Что характерно для рака кожи?**
- А. Постепенное прогрессирование.
 - Б. Появление углубления в центре бляшковидного образования.
 - В. Отсутствие эффекта от лечения язвы кожи более 3 недель.
 - Г. Появление возвышающегося валика вокруг язвы.
 - Д. Все ответы верны.
- 7. Ранними макроскопическими признаками малигнизации пигментного невуса являются все перечисленные кроме:**
- А. Появления экзофитного компонента на фоне пигментного пятна;
 - Б. Усиления роста волос;
 - В. Появления более тёмных вкраплений;
 - Г. Частичной депигментации образования;
 - Д. Появления венчика застойной гиперемии вокруг пятна.
- 8. Какая опухоль наиболее радиорезистентна?**
- А. Базалиома.
 - Б. Плоскоклеточный ороговевающий рак.
 - В. Плоскоклеточный неороговевающий рак.
 - Г. Меланома.
 - Д. Рак придатков кожи.
- 9. Какой метод наиболее эффективен при воздействии на зоны регионарного метастазирования при раке кожи?**
- А. Хирургический.
 - Б. Лучевой.
 - В. Комбинированный.
 - Г. Химиолучевой.
 - Д. Химиотерапевтический.
- 10. Какова пятилетняя выживаемость при меланоме кожи в случае метастазов в лимфатические узлы?**
- А. 0–5%.
 - Б. 10–13%.
 - В. 30–40%.
 - Г. 50–60%.
 - Д. 80–90%.

11. При раке кожи лица I стадии наиболее целесообразны все перечисленные методы лечения кроме:

- А. Короткодистанционной рентгенотерапии;
- Б. Оперативного вмешательства;
- В. Полихимиотерапии;
- Г. Лазерной выпаризации;
- Д. Криодеструкции.

12. У больной 35 лет меланома кожи задней поверхности голени диаметром около 2 см без признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Выберите наиболее целесообразное лечение на первом этапе.

- А. Близкофокусная рентгенотерапия.
- Б. Внутритканевое облучение.
- В. Иммунотерапия.
- Г. Хирургическое иссечение.
- Д. Полихимиотерапия.

13. У больного плоскоклеточный рак кожи волосистой части головы, размер опухоли до 2,5 см, без деструкции костей черепа и регионарных метастазов. Следует выставить следующую стадию процесса.

- А. 0 стадия.
- Б. I стадия.
- В. II стадия.
- Г. III стадия.
- Д. IV стадия.

14. Назовите ведущий метод диагностики меланомы кожи.

- А. Радиофосфорная проба.
- Б. Лучевая меланурия.
- В. Термография.
- Г. Морфологический метод.
- Д. Проба Шиллера.

15. По каким признакам можно клинически заподозрить наличие меланомы кожи?

- А. Кровоточивости пигментного образования.
- Б. Ассиметрии и нечёткости контуров образования.

- В. Бурному темпу роста опухоли.
- Г. Ощущения зуда в области пигментного образования.
- Д. По всем перечисленным.

16. Какой степени инвазии по Кларку соответствует поражение базального слоя кожи при меланоме?

- А. I.
- Б. II.
- В. III.
- Г. IV.
- Д. V.

17. Назовите ведущий метод лечения локальной меланомы кожи.

- А. Хирургический.
- Б. Лучевой.
- В. Комбинированный.
- Г. Химиотерапевтический.
- Д. Иммунотерапевтический.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. У больного 47 лет, длительное время работавшего с радиоактивными веществами, на коже тыльной поверхности правой кисти появилось образование размером 1,5 см с мокнущей поверхностью и инфильтрацией подлежащих тканей, отёком и гиперемией вокруг. Обратился к врачу в поликлинику, где назначена противовоспалительная терапия местного и общего характера, что привело к регрессу новообразования и формированию струпа.

Вопросы

- Правильно ли выбран метод лечения?
- Какова дальнейшая тактика?

Задача № 2. У больного 48 лет, недавно перенёвшего острую респираторную вирусную инфекцию, при контрольном осмотре спустя 2 года после лечения хирургическим методом меланомы кожи грудной стенки II уровня инвазии по Кларку обнаружены увеличенные до 3 см лимфатические узлы в подмышечной области справа.

Вопрос

- Ваши действия?

Задача № 3. Больная 35 лет обратилась в поликлинику с жалобами на изменение цвета, формы и размеров пигментного новообразования на коже передней брюшной стенки. При осмотре выявлено новообразование размером 2,5 см, тёмно-коричневое, без пушковых волос, с венчиком гиперемии по окружности. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются.

Вопросы

- Ваш диагноз?
- Назначьте план обследования и лечения.

Задача № 4. Больному 62 лет в поликлинике три месяца назад произведено иссечение опухоли кожи височной области справа. В выписке указан диагноз: пигментный невус (гистологическое исследование не проводилось). При осмотре на коже височной области справа обнаружен окрепший послеоперационный рубец. Рядом с ним в толще кожи пальпируется узелок с синеватым оттенком. В правой околоушной слюнной железе пальпаторно выявлена плотная подвижная округлой формы опухоль размерами 1,5×2 см.

Вопросы

- Ваш предположительный диагноз?
- Укажите на ошибки, допущенные хирургом поликлиники.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. А; 3. В; 4. Б; 5. В; 6. Д; 7. Б; 8. А; 9. А; 10. В; 11. В; 12. Г; 13. В; 14. Г; 15. Д; 16. А; 17. А.

Ситуационные задачи

Задача № 1

- Выбор тактики и метода лечения должен зависеть от результатов цитологического исследования мазков-отпечатков, которое не было выполнено.
- Необходимо проведение цитологического исследования (соскоб с поверхности образования), при необходимости – его биопсия. В случае обнаружения опухолевого роста необходимо хирургическое лечение. В случае его отсутствия – продолжение противовоспалительной терапии.

Задача № 2

- Необходимо УЗИ пораженной группы лимфоузлов, а также других регионарных групп лимфатических узлов (подмышечные с другой стороны, над-, подключичные). В случае подозрения на метастатическое поражение лимфоузлов возможна их пункция для подтверждения диагноза.

Задача № 3

- В данном случае необходимо проводить дифференциальный диагноз между меланомой кожи и диспластическим невусом.
- Необходимо проведение УЗИ подмышечных, над-, подключичных, паховых лимфоузлов. В случае отсутствия признаков их поражения, а также отсутствия данных за отдаленное метастазирование необходимо провести широкое хирургическое иссечение участка кожи с пигментным образованием. Материал обязательно направляется на гистологическое исследование.

Задача № 4

- Вероятнее всего, у пациента внутрикожный метастаз (сателлит) меланомы кожи правой височной области, метастаз в правую околоушную слюнную железу.
- Основная ошибка хирурга – материал не был направлен на гистологическое исследование.

2.2. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Заболееваемость

Опухоли мягких тканей – это новообразования, развивающиеся из неэпителиальных внескелетных тканей человека. Клиническое и анатомическое понятие «мягкие ткани» исключает лимфоидную ткань, кожу, паренхиматозные органы, центральную нервную систему и ганглии.

По статистике ВОЗ, эти опухоли составляют около 1% всех злокачественных опухолей человека. Частота их среди всех злокачественных опухолей человека колеблется от 0,2 до 2,6%; они возникают одинаково часто у мужчин и женщин в возрасте 20–50 лет. У детей эти опухоли составляют около 6% всех злокачественных новообразо-

ваний. В России заболеваемость злокачественными опухолями мягких тканей в 2004 году составила 2,3 на 100 тыс. населения, а частота их среди всех злокачественных новообразований — 0,7%.

Саркомы мягких тканей могут возникнуть в любой области. Более 40% злокачественных опухолей мягких тканей локализируются на нижних конечностях (из них 75% — на бедре и в области коленного сустава), около 15–20% — на верхних конечностях. Таким образом, 60% сарком мягких тканей локализуется на конечностях, около 30% — на туловище и 10% — на голове и шее. Следует также отметить, что чаще поражаются проксимальные отделы конечностей.

Этиология и патогенез

Рассматриваются такие факторы, как наследственность, хроническое воспаление и канцерогены (поливинилхлорид, диоксин, мышьяк, диоксид тория, андрогены). Не опровергнута и вирусная теория. Дискутируется возможность трансформации доброкачественной опухоли в саркому мягких тканей. Ниже представлены причины некоторых сарком.

- Лимфангиосаркома. Может развиваться при стойком лимфостазе в руке после мастэктомии (синдром Стюарта–Тривса).
- Фибросаркому иногда обнаруживают после лучевой терапии, при болезни Педжета.
- Лейомиосаркому в детском возрасте может вызвать вирус иммунодефицита человека.

Гистогенетическая классификация

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 39 форм злокачественных опухолей мягких тканей (табл. 2-1). Они различаются не только по морфологическим признакам и гистогенезу, но и особенностям клинического течения, чувствительностью к различным терапевтическим агентам и воздействиям, а также прогнозом.

Клиническая картина

Важнейшее клиническое проявление заболевания — наличие пальпируемой опухоли в мягких тканях между кожей и костями скелета (в подкожной жировой клетчатке, рыхлой жировой межмышечной прослойке, синовиальной ткани, поперечнополосатых и гладких мышцах). В 70% случаев опухоль обнаруживает сам боль-

Таблица 2-1. Клинико-морфологическая классификация опухолей мягких тканей

Доброкачественные	Злокачественные
Опухоли фиброзной ткани	
Фиброма Фиброматоз (десмоид)	Фибросаркома
Опухоли фиброгистиоцитарной ткани	
Фиброзная гистиоцитома	Злокачественная фиброзная гистиоцитома
Опухоли жировой ткани	
Липома	Липосаркома
Опухоли мышечной ткани	
Лейомиома Рабдомиома	Лейомиосаркома Рабдомиосаркома
Опухоли сосудистой ткани	
Гемангиома Кавернозная гемангиома	Ангиосаркома
Опухоли синовиальной ткани	
Гигантоклеточная опухоль	Синовиальная саркома
Опухоли нервной ткани	
Невринома (шваннома) Ганглионеврома	Злокачественная шваннома Ганглионейробластома

ной. Нередко, особенно когда опухоль находится в толще мягких тканей и сдавливает нервные стволы, первым возникает болевой синдром (около 20%). Около половины больных обращаются к врачу с опухолями, достигшими больших размеров, врастающими в кость или сосудисто-нервный пучок. Тем не менее правильный диагноз изначально устанавливают в 50% случаев.

Манифестация клинических симптомов зависит от размеров опухоли, длительности её существования и темпов роста, локализации и степени распространения на соседние ткани и структуры.

По клиническому течению опухоли мягких тканей разделяют на 3 группы.

- Местнодеструкующие опухоли (эмбриональные липосаркомы и высоко дифференцированные фибросаркомы) характеризуются инфильтративным ростом и склонностью к рецидивированию,

которое может возникать неоднократно на протяжении десятилетий. Метастазирование этих опухолей наблюдается реже, чем сарком двух других групп.

- Ангиосаркомы, синовиальные саркомы, неклассифицируемые саркомы и злокачественные гистиоцитомы отличаются склонностью к раннему метастазированию.
- Промежуточные опухоли.

Опухоли мягких тканей можно заподозрить на основании некоторых местных признаков.

- Консистенция опухоли обычно плотноэластическая, иногда с фрагментами размягчения на различных участках, что говорит о распаде (некрозе опухоли) в этих зонах. Мягкоэластическая консистенция соответствует, как правило, доброкачественным опухолям.
- Форма опухоли, как правило, округлая или овальная, поверхность бугристая. Характерно ограничение подвижности образования при пальпации. Если опухоль вросла в кость, то она становится практически несмещаемой.
- Нарушение функции конечности наступает при больших размерах опухоли, а также при локализации образования вблизи крупных суставов.
- Кожные проявления. Прорастая кожные покровы, опухоль может вызвать их изъязвление. Кроме того, по мере роста новообразования иногда возникает гиперемия кожных покровов и выраженный венозный рисунок.

Биологические особенности сарком

У всех сарком мягких тканей независимо от гистологического типа можно отметить общие патологические и клинические особенности.

- Они не имеют истинной капсулы, но в результате компрессии опухолевых и нормальных клеток образуют псевдокапсулу.
- Клетки опухоли по ходу мышечных волокон, фасциальных пластин, сосудов и оболочек нервов способны распространяться за пределы пальпируемой опухоли, что ведет к возникновению рецидивов даже после, казалось бы, радикальных хирургических вмешательств.
- Около 25% сарком мягких тканей носят первично множественный характер, поэтому можно недооценить распространённость опухолевого процесса и выбрать неадекватный метод лечения.

- Опухоли обладают склонностью к гематогенному (в 80% случаев в лёгкие) и лимфогенному (3–20%) метастазированию. Поражение регионарных и отдалённых лимфатических узлов чаще возникает при круглоклеточной, светлоклеточной и синовиальной саркомах.
- У $\frac{2}{3}$ больных наличие безболезненного опухолевого образования — единственный симптом.
- Ошибочные диагнозы (киста, липома, ушиб, миозит, абсцесс, гематома, артрит, бурсит, неврит или плексит) ведут к неправильной лечебной тактике — применению физиотерапевтических процедур, выполнению нерадикальных хирургических вмешательств, рассечению опухоли под видом вскрытия абсцесса или гематомы. Следовательно, необходимо рассматривать любую опухоль мягких тканей как вероятную саркому. В среднем правильный диагноз устанавливают через 6–12 мес с момента появления симптомов заболевания.

Диагностика опухолей мягких тканей

- Ультразвуковая томография занимает одно из приоритетных мест в диагностике опухолей мягких тканей. Она позволяет с высокой степенью достоверности определить не только локализацию и наличие мягкотканного образования, но и взаимосвязь опухоли с сосудами и окружающими структурами, выяснить её размеры, плотность и другие параметры. Высока ценность метода при рецидивах заболевания, когда рецидивный опухолевый узел сложно отличить от рубцовых изменений.
- Ангиография дает возможность определить локализацию опухоли, особенности её кровоснабжения, связь с сосудисто-нервным пучком и по косвенным признакам предположить даже гистогенез опухоли. При ангиографии можно выявить чрезмерно развитую сосудистую сеть, полиморфизм, деформацию и патологическую извитость сосудов, обрывы и очаговые скопления контрастного вещества.
- КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет достоверно уточнить степень распространённости процесса, связь мягкотканых образований с прилежащими костными структурами. Особенно ценны данные исследования при локализации опухоли на туловище, так как можно выявить врастание в брюшную или грудную стенку, связь с органами средостения, лёгких

и брюшной полости, а также проникновение новообразования в полость малого таза. Наибольшей информативностью при саркомах обладает МРТ.

- Рентгенологический метод (в двух стандартных проекциях) даёт информацию о возможном врастании опухоли в кость. Выявляется тень опухоли и наличие в ней кальцинатов.
- Лимфография. Этот способ в настоящее время практически не используют, поскольку он заменён радиоизотопным методом (применяют ^{32}P , ^{85}Sr , ^{99}Tc), а в случаях, когда есть сомнения в наличии или отсутствии метастатических лимфоузлов, — УЗИ.

Морфологическая диагностика

Цитологический метод используют для первичного морфологического подтверждения опухолевого и неопухолевого поражения мягких тканей. Установить гистогенез опухоли при пункционной биопсии возможно в 50–85% случаев.

Гистологическая верификация — более травматичный, но и более достоверный метод. При помощи открытой биопсии или трепанбиопсии устанавливают гистогенез опухоли и степень её злокачественности. Иногда этот метод дополняют электронно-микроскопическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Классификация злокачественных опухолей мягких тканей

Подразделение сарком в клинической практике основано на системе TNM. Ниже приведена классификация злокачественных опухолей мягких тканей у взрослых.

- T — первичная опухоль.
 - T₁ — опухоль не более 5 см в наибольшем измерении.
 - T_{1a} — поверхностная опухоль.
 - T_{1b} — глубокая опухоль.
 - T₂ — опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
 - T_{2a} — поверхностная опухоль.
 - T_{2b} — глубокая опухоль.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - N₀ — регионарных метастазов нет.
 - N₁ — поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
- M — отдалённые метастазы.

- M_0 – отдалённых метастазов нет.
- M_1 – имеются отдалённые метастазы.
- G – степень злокачественности. Предложено три разных системы для её определения (табл. 2-2), однако всем им присущ общий недостаток – низкая воспроизводимость результатов. Синовиальная саркома, рабдомиосаркома и саркома Юинга всегда имеют высокую степень злокачественности.
- Группирование по стадиям (в скобках указана пятилетняя выживаемость).
 - Стадия I – $T_{1a-2b}N_0M_0G_{1-2}$ (85–90%).
 - Стадия II – $T_{1a-2a}N_0M_0G_{3-4}$ (70–80%).
 - Стадия III – $T_{1a-2b}N_0M_0G_{3-4}$ (45–55%).
 - Стадия IV – $T_{\text{любое}}N_1M_1G_{\text{любое}}$ (0–20%).

Таблица 2-2. Соответствие степеней злокачественности, определённых по разным системам

Две степени злокачественности	Три степени злокачественности	Четыре степени злокачественности
Низкая	G_1 (низкая)	G_1 (высокодифференцированная)
		G_2 (умеренно дифференцированная)
Высокая	G_2 (промежуточная)	G_3 (низкодифференцированная)
		G_4 (недифференцированная опухоль)

Принципы лечения опухолей мягких тканей

Лечение доброкачественных опухолей хирургическое. Показания к удалению опухоли: боль или неприятные ощущения в области образования, быстрый рост, а также подозрение на злокачественное перерождение. До вмешательства необходимо цитологическое подтверждение доброкачественности процесса, что позволяет экономно удалить опухоль под местной анестезией.

Саркомы мягких тканей хотя и близки по клиническим проявлениям, значительно различаются по биологическими особенностям. Варианты лечения зависят от гистогенеза опухоли. Большинству сарком мягких тканей свойственно местное рецидивирование, одна-

ко основная причина смерти больных — метастазы, которые могут возникать на различных сроках.

Ведущий метод в лечении сарком мягких тканей — хирургический, с учётом радикальности и абластичности. Удаление сарком мягких тканей нельзя считать высокоэффективным, так как пятилетняя выживаемость колеблется от 27 до 62%. Применяют следующие виды вмешательств (в скобках указана частота возникновения рецидивов):

- простое иссечение, или эксцизионная биопсия (80–100%);
- широкое иссечение, при этом разрез проводят в 3–5 см от видимого края опухоли (50%);
- радикальную сохраняющую операцию (15–20%);
- ампутацию и экзартикуляцию (5–10%).

Даже при соблюдении принципов радикальной операции (фасциально-футлярного удаления опухоли) успеха можно добиться, только совершенствуя методику лучевого и химиотерапевтического воздействия на различных этапах лечения. Лучевая терапия уменьшает число рецидивов в 2 раза. Наиболее обосновано применение предоперационной лучевой терапии (границы поля облучения превышают размер опухоли на 3–4 см). Например, при миосаркоме и синовиальной саркоме используют различные варианты комбинированного лечения, включающие хирургический этап, лучевую терапию и неoadъювантную химиотерапию. При ангиосаркоме проводят предоперационную химио- и лучевую терапию с последующей операцией. Пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения составляет от 40 до 85% (в зависимости от гистологического строения опухоли).

Лечение метастазов

Одиночные метастазы в лёгких диагностируют в 12–15% наблюдений (чаще при синовиальной саркоме), обычно через 2–5 лет после удаления первичной опухоли. Операции различного объёма, дополненные химиотерапией, часто дают хорошие результаты.

Выводы

Запомните особенности сарком мягких тканей.

- Относительная редкость перерождения доброкачественных опухолей мягких тканей в саркомы.

- Трудно отдифференцировать доброкачественные опухоли от злокачественных без комплекса диагностических мероприятий и морфологического исследования.
- Частота рецидивирования достигает 30% в сроки от 1,5 до 5 лет, причём рецидивы возникают практически с одинаковой частотой как после иссечения опухоли, так и после операций с удалением конечности.

2.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Эпидемиология

Саркомы костей встречаются относительно редко; доля их в общей структуре злокачественных новообразований незначительна.

Заболеваемость составляет 1,4 на 100 тыс. человек. Первичные злокачественные опухоли костей наиболее часто возникают во втором десятилетии жизни (3 на 100 тыс. человек), достигая 3,2% всех злокачественных новообразований у детей. У лиц старше 30 лет заболеваемость составляет 0,2 на 100 тыс. населения.

До 50–60% всех случаев заболевания злокачественными опухолями костей приходится на долю остеогенной саркомы. Второе и третье место по частоте занимают саркома Юинга и хондросаркома соответственно, значительно реже возникает ретикулосаркома кости, фибросаркома и паростальная саркома.

Первичные саркомы костей, несмотря на их относительную редкость, представляют важную проблему, поскольку наиболее часто возникают у молодых. В подростковом и юношеском возрасте (до 20 лет), в основном, обнаруживают хондробластому, остеогенную саркому и опухоль Юинга, в возрасте 21–30 лет — остеобластокластому (гигантоклеточную опухоль), у лиц старше 30 лет — хондросаркому и ретикулосаркому, а также метастатические опухоли.

Саркомы чаще возникают в длинных трубчатых костях нижних конечностей, особенно часто — в области коленного сустава (в дистальном метафизе бедренной кости, проксимальном метафизе большеберцовой и малоберцовой костей). Реже первичные злокачественные опухоли развиваются в проксимальном метафизе плечевой кости, ещё реже — в плоских костях (ребрах, лопатках, костях таза). Более половины всех случаев злокачественных новообразований плоских костей приходится на хондросаркому.

Первичные саркомы костей обладают выраженной склонностью к гематогенному метастазированию, главным образом в лёгкие. В зависимости от особенностей гистологического строения опухоли частота и сроки возникновения метастазов различны. Диссеминацию чаще отмечают при остеогенной саркоме и опухоли Юинга. В большинстве случаев диссеминация происходит в течение первых 2 лет заболевания. Среднее время генерализации при остеогенной саркоме составляет 8 мес. Склонность к метастазированию в другие отделы скелета зависит от гистогенетической принадлежности опухоли: при саркоме Юинга и ретикулосаркоме кости такие метастазы обнаруживают часто, при других нозологических формах — крайне редко.

Гистогенетическая классификация

В настоящее время уже недостаточно указать в диагнозе саркома кости или доброкачественная костная опухоль. Необходимость строгого разграничения опухолей скелета в зависимости от морфологической структуры обусловлена проблемой выбора адекватного метода лечения. Наиболее удобная с практической точки зрения классификация представлена в табл. 2-3.

Таблица 2-3. Классификация опухолей скелетных тканей

Доброкачественные	Злокачественные
Скелетогенные опухоли	
Гигантоклеточная опухоль	Остеогенная саркома Паростальная саркома
Хрящобразующие опухоли	
Хондрома Хондробластома	Хондросаркома
Опухоли костномозгового канала	
	Саркома Юинга Лимфосаркома Плазмоцитомы Ретикулосаркома
Прочие опухоли	
Хордома Адамантинома	
Метастазы рака	

Клиническая картина

Проявлений, как правило, весьма мало. Этот фактор или же низкая квалификация врачей обуславливают диагностику заболевания на поздних стадиях, что оказывает существенное влияние на возможность выполнения сохранных операций, общее состояние больных до начала лечения и дальнейшую их выживаемость. Ниже представлены стадии развития болезни в её наиболее типичном варианте.

- В большинстве случаев заболевание начинается с болевого синдрома. Боль при костных саркомах вначале не имеет чёткой локализации, но вскоре проецируется на поражённый участок кости. Если злокачественной опухолью поражены кости таза, то боли часто иррадиируют в область бедра и коленного сустава, приводя к диагностическим ошибкам. Боли часто беспокоят пациентов в ночное время, носят интенсивный характер и купируются только приёмом наркотических средств. Имобилизация конечности приносит мало облегчения больному (при доброкачественных процессах боли обычно утихают).
- Пальпируемая опухоль обнаруживается приблизительно через два месяца от момента появления болей. Она имеет каменистую плотность, неподвижна, болезненна при пальпации. В связи с нарушением иннервации, кровоснабжения и лимфооттока по мере роста опухоли возникают различные локальные симптомы: повышение температуры кожных покровов над опухолью, выраженный венозный рисунок, гиперемия кожи, а вследствие гипofункции конечности — атрофия близлежащих мышц. Нередко из-за сдавления опухолью магистрального сосудисто-нервного пучка наступает отёк конечности ниже уровня расположения опухоли.
- Следующий этап — нарушение функции конечности вследствие усиления болевого синдрома, а также возникновения контрактур и анкилозов. «Излюбленная» локализация костных сарком — кости, формирующие крупные суставы, а также зоны прикрепления сухожилий мышц и синовиальных оболочек. Зачастую только на этом этапе начинают целенаправленный поиск опухоли, вследствие чего заболевание выявляют на поздних стадиях.
- Патологический перелом в зоне расположения опухоли — иногда первый симптом, заставляющий больного обратиться к врачу.

Данный этап свидетельствует о запущенности болезни; патологический перелом существенно ухудшает отдалённые результаты и прогноз для данной категории больных.

Диагностика

- Сбор анамнеза.
- Осмотр и пальпация.
- Рентгенография в двух взаимноперпендикулярных проекциях (как правило, подтверждает или отрицает злокачественность процесса).
- Пункция опухоли с цитологическим исследованием биоптата позволяет установить гистогенез в 15–20% случаев.
- Трепанобиопсия. Используют трепан — инструмент, сходный с троакаром, но имеющий зубцы в основании. При помощи такого инструмента хирург после предварительной анестезии надкостницы «всверливается» в костную опухоль. В трепан при этом попадает «столбик» опухолевой ткани высотой 1–1,5 см. Информативность гистологического исследования достигает 80%. Метод имеет существенный недостаток — несмотря на адекватное обезболивание надкостницы новокаином, возникает сильная боль, связанная, по-видимому, с наличием исходно болезненной опухоли. В настоящее время этот метод вытесняет открытая биопсия.
- Открытая биопсия. Под наркозом из разреза 6–10 см над опухолью хирург скальпелем или ложечкой Фолькмана берёт несколько фрагментов опухолевой ткани. Эта манипуляция в совокупности с рентгенологической диагностикой позволяет верифицировать диагноз в 95% случаев.
- Для установления распространённости опухолевого процесса по длиннику кости выполняют исследование с радиоизотопом ^{85}Sr , которое более информативно, чем рентгенография. Метод помогает уточнить предоперационные варианты лечения и определить объём хирургического вмешательства. Кроме того, радиоизотопная диагностика позволяет достоверно судить о состоянии всего скелета, что имеет большую ценность при метастазах в кости.
- КТ и МРТ также используются для установления диагноза, оценки распространённости процесса и выработки лечебной тактики.

- УЗИ имеет ограниченные возможности в диагностике костных опухолей.
- Лабораторные методы исследования. При костных саркомах существенно повышается активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Другие показатели позволяют косвенно судить о наличии метастазов в другие органы и степени их повреждения. Общий клинический анализ крови, как правило, информативен лишь при проведении химиотерапии, когда необходимо следить за возможным развитием лейкоцитотромбопении.

Клиническая классификация

Подразделение злокачественных опухолей костей в клинической практике основано на системе TNM.

- Т — первичная опухоль.
 - T_x — оценка первичной опухоли невозможна.
 - T_0 — первичная опухоль не обнаружена.
 - T_1 — опухоль не более 8 см в наибольшем измерении.
 - T_2 — опухоль более 8 см в наибольшем измерении.
 - T_3 — множественные опухоли в исходно поражённой кости.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - N_x — состояние регионарных лимфатических узлов оценить невозможно. Ввиду редкого их поражения при опухолях костей категорию N_x обычно не выделяют, а опухоль (при отсутствии клинических данных за поражение лимфатических узлов) относят к группе N_0 .
 - N_0 — регионарных метастазов нет.
 - N_1 — метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- M — отдалённые метастазы.
 - M_x — наличие отдалённых метастазов оценить невозможно.
 - M_0 — отдалённых метастазов нет.
 - M_1 — имеются отдалённые метастазы.
 - M_{1a} — отдалённые метастазы в лёгких;
 - M_{1b} — отдалённые метастазы иных локализаций.
- G — степень злокачественности.
 - G_{1-2} — высокодифференцированная опухоль.
 - G_{3-4} — низкодифференцированная опухоль.
- Группирование по стадиям.
 - Стадия I — $T_1N_0M_0G_{1-2}$.

- Стадия II — $T_2N_0M_0G_{3-4}$.
- Стадия III — $T_3N_0M_0G_{\text{любое}}$.
- Стадия IV.
 - Стадия IVA — $T_{\text{любое}}N_0M_{1a}G_{\text{любое}}$.
 - Стадия IVB — $T_{\text{любое}}N_3M_{\text{любое}}G_{\text{любое}}$ или $T_{\text{любое}}N_{\text{любое}}M_{1b}G_{\text{любое}}$.

Характеристика и принципы лечения

По данным ВОЗ и опыту РОНЦ РАМН, наиболее часто из злокачественных опухолей костей встречаются остеогенная саркома, саркома Юинга, первичная костная ретикулосаркома, паростальная саркома и злокачественная фиброзная гистиоцитомы.

Остеогенная саркома

Остеогенная саркома составляет до 60% среди первичных сарком скелета. В ней происходит превращение опухолевой соединительной (саркоматозной) ткани в атипичную кость. У 1–6% больных остеогенные саркомы развиваются на почве деформирующего остеолиза (болезни Педжета) и хронического остеомиелита. Большинство исследователей отрицает роль травмы как причинного фактора.

Диагноз остеогенной саркомы устанавливают на основании данных клинического, рентгенологического и морфологического исследования.

Рентгенологическая картина остеогенной саркомы зависит от морфологического варианта опухоли, её локализации и темпов роста. Различают остеолитическую, остеопластическую и смешанную разновидности.

- Остеолитическая остеогенная саркома характеризуется образованием крупного очага деструкции с неровными изъеденными контурами в метаэпифизарном отделе кости. Происходит отслоение периоста с образованием на границе дефекта коркового слоя — «козырька», или треугольника Кодмана. Внекостный компонент не содержит известковых включений. Границы рентгенологически выявляемой опухоли не соответствуют её истинному распространению. Обычно эпифизарный и суставной хрящи служат барьером для распространения опухоли в сторону сустава.
- Остеопластическая остеогенная саркома видна как диффузное уплотнение структуры кости в виде отдельных зон. Опухоль, постепенно оттесняя надкостницу, приводит к образованию

радиально расходящихся спикул, расположенных перпендикулярно к поверхности кости. Появление спикул — один из ранних рентгенологических симптомов опухоли. Остеопластическая остеогенная саркома всегда сопровождается остеопорозом, который развивается в результате как нейротрофических нарушений, так и бездеятельности кости из-за сильных болей.

Основной гистологический признак остеогенной саркомы — образование опухолевыми клетками неопластического костного вещества, выраженность которого может быть различной. Опухоль отличается необычным полиморфизмом:

- при остеопластическом типе обнаруживают выраженную склонность клеток к пролиферации с образованием огромного количества атипичной опухолевой кости;
- при остеолитическом типе выявляют клетки с такой глубокой степенью анаплазии, что они утрачивают способность продуцировать костное вещество;
- при смешанном типе клеточные элементы чрезвычайно разнообразны, с различной степенью атипии и полиморфизма.

Любые местные воздействия на первичный опухолевый очаг не предупреждают гематогенного метастазирования в лёгкие, которое у большинства больных происходит в первые 6–8 мес болезни. Такой короткий интервал между лечением и развитием диссеминации опухоли предполагает наличие микрометастазов уже при первых признаках заболевания. Это и обуславливает применение комбинированной лечебной тактики — радикального хирургического удаления опухоли с последующей химиотерапией.

Радикальное хирургическое лечение — ампутация конечности либо сегментарная резекция кости с замещением дефекта металлическим эндопротезом. Вероятность рецидивирования без предоперационной химиотерапии достигает 70%. Наиболее важный момент при выполнении ампутаций — выбор её уровня в зависимости от локализации и протяженности опухоли, степени поражения мягких тканей и задач предстоящего протезирования (на выгодном уровне, чтобы получить выносливую и безболезненную функциональную культю). При остеогенной саркоме и других злокачественных опухолях костей ампутации следует выполнять за пределами поражённых костей.

Профилактическая химиотерапия показана при радикальном удалении опухоли при отсутствии рентгенологически регистрируе-

мых метастазов. Используют доксорубицин, метотрексат в высоких дозах, а также цисплатин.

Лечение на предоперационном этапе: внутриаартериальные инфузии доксорубицина в течение 3 сут, лучевая терапия с 4-х сут в течение 14 дней суммарной дозой 36 Гр. Через 1–2 сут после окончания лучевой терапии выполняют резекцию кости на 4–5 см выше рентгенологически определяемой границы поражения. Затем проводят курс профилактической химиотерапии. После такого лечения 55,7% больных живут в течение 4 лет.

Радикальное удаление солитарного метастаза в лёгких выполняют при отсутствии рецидива и метастазов в других органах, если после удаления первичной опухоли прошёл длительный период времени (более 6 мес). Операцию проводят на фоне полихимиотерапии по схеме САР (цисплатин + доксорубицин + циклофосфамид).

Паростальная саркома

Заболевают люди в возрасте 25–40 лет. Характерная локализация — нижнезадний отдел бедренной и проксимальный отдел плечевой костей. Опухоль растёт медленно и достигает больших размеров. Метастазирует в лёгкие, но в более поздние сроки, чем остеогенная саркома.

Лечение хирургическое. Лучевая терапия малоэффективна, химиотерапия на современном этапе не разработана. Пятилетняя выживаемость составляет 60–70%.

Хондросаркома

Саркомы хрящевой природы — весьма неоднородная как по клиническим проявлениям, так и по исходам заболевания группа опухолей. Хондросаркома составляет 10–17% всех первичных злокачественных опухолей костей. В основном болеют лица среднего и пожилого возраста (30–50 лет), чаще мужчины. У больных моложе 30 лет чаще развиваются низкодифференцированные варианты опухоли.

Хондросаркома может встречаться в любой кости, развивающейся из хряща путем энхондрального окостенения. Клиническое течение зависит от морфологического строения. Медленное прогрессирование свойственно лицам старше 30 лет; при анаплазированных хондросаркомах больные обращаются к врачу спустя 1–3 мес от начала заболевания. Характерно гематогенное метастазирование (преимущественно в лёгкие), однако реже и в более поздние сроки, чем при

остеогенной саркоме. Местные рецидивы возникают часто, они более злокачественные, чем первичные опухоли.

Рентгенологические проявления зависят от локализации опухоли и скорости её роста. При хондросаркомах умеренной степени зрелости более выражены процессы петрификации опухоли и основным рентгенологическим признаком может быть не деструкция, а уплотнение структуры кости.

Лечение — сложная проблема из-за низкой чувствительности опухоли к химиолучевой терапии. Основным методом лечения — хирургический, объём вмешательства зависит от локализации опухоли и степени её злокачественности. При небольших размерах хондросаркомы I–II степени злокачественности показана резекция кости. При анаплазированном варианте проводят паллиативную лучевую терапию. При хондросаркоме I–II степени злокачественности в длинных трубчатых костях выполняют сегментарную резекцию, при анаплазированных формах — ампутацию или экзартикуляцию конечности.

Пятилетняя выживаемость составляет 15–76%.

Саркома Юинга

Саркома Юинга составляет 25,8% первичных злокачественных опухолей скелета. Болеют лица 10–25 лет, преимущественно мужского пола; отмечены единичные случаи новообразования у пожилых. Опухоль может поражать любую кость, однако основная локализация — длинные трубчатые кости конечностей (обычно в области диафиза) и кости таза.

Этиология и предрасполагающие факторы неизвестны.

Как и при других костных саркомах первым признаком заболевания обычно бывают тупые, тянущие боли перемежающегося характера. Постепенно боли усиливаются и становятся постоянными. В области болей можно пропальпировать плотную, неподвижную, без чётких границ опухоль. В большинстве случаев выявляют характерную клиническую картину: слабость, недомогание, высокую температуру тела (до 39–40 °С), лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). При осмотре обнаруживают гиперемию и гипертермию кожи над опухолью, расширение подкожных вен. Заболевание носит циклический характер: выраженность клинических проявлений может значительно уменьшаться, а затем вновь нарастать.

Метастазы выявляются рано. Диссеминация у большинства больных происходит в течение первого года заболевания. Важной биологической особенностью саркомы Юинга считают её способность давать метастазы в лимфатические узлы (в 20% случаев) и другие отделы скелета (особенно в кости черепа и позвоночник). Метастазы в костях обнаруживают, в среднем, через 8–9 мес от начала лечения. Частота выявления метастазов в лёгких составляет 45–65%; они появляются позднее, чем метастазы в костях. На поздних стадиях происходит метастазирование в печень, почки, головной мозг и сердце. Среднее время появления всех метастазов — 11,2 мес.

Микроскопически опухоль состоит из мономорфных клеток с округлыми или овальными ядрами и узким ободком светлой цитоплазмы без чётких границ. На фоне почти сплошного клеточного поля видны полости различных размеров и формы, заполненные кровью. Стромальные волокнистые элементы в опухоли почти отсутствуют.

Рентгенологические проявления полиморфны и в значительной степени зависят от локализации опухоли в различных отделах скелета.

- В диафизе длинной трубчатой кости, когда процесс ещё не вышел за пределы кости, выявляют разрежение костной ткани, которое придаёт кости «испещрённый» вид. Часто наблюдают расширение костномозгового канала и разволокнение коркового слоя. Реакция надкостницы выражена в виде линейного или слоистого периостоза, в результате чего тень диафиза кости может быть веретенообразно расширена. По мере прогрессирования процесса периостальная новообразованная кость разрушается, и опухоль прорастает мягкие ткани. При этом у своих полюсов опухоль, продолжая распространяться под надкостницей и отслаивая её, вызывает периостальную аппозицию кости, рентгенологически проявляющуюся в виде козырька.
- При поражении метафизарных отделов кости основной рентгенологический симптом разрушения кости — мелкоочаговая деструкция. Чаше, чем при диафизарной локализации, встречается периостальная реакция в виде козырька.
- Надкостница тазовых костей неплотная, поэтому опухоль быстро выходит за пределы кости, и часто отсутствуют признаки периостального костеобразования. Разрушение кости обычно проявляется в виде мелкоочаговой деструкции. Постоянный диагностический признак саркомы Юинга данной локализа-

ции — наличие внекостного мягкотканого компонента без известковых включений, благодаря которому хорошо видны контуры гребня и тела подвздошной кости в виде серповидной тени.

Саркома Юинга стоит несколько обособленно в ряду костных сарком из-за высокой чувствительности к лучевым и лекарственным воздействиям. Основным методом лечения — лучевая терапия суммарной дозой 50–60 Гр. Облучению подлежит вся кость, в которой выявлен очаг поражения. У детей из-за опасности полной остановки роста кости не облучают противоположный эпифиз. Положительное действие лучевого лечения проявляется уже на 1-й неделе: снижается выраженность болевого синдрома, улучшается общее состояние больных, уменьшается мягкотканый компонент опухоли. Первые признаки заживления кости выявляют уже на 3–4-й нед от начала лечения. Однако регрессия опухоли под действием облучения не предупреждает дальнейшего метастазирования и не свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания. Пятилетняя выживаемость после лучевого лечения составляет 10%.

Химиотерапию проводят с целью подавления роста субклинических метастазов. Применение сарколизина в сочетании с циклофосфамидом или доксорубицином в комбинации с винкристином приводит к увеличению пятилетней выживаемости по сравнению с чисто лучевым лечением на 4,7 и 40,8% соответственно.

Хирургическое вмешательство необходимо приблизительно у 20% больных: при рецидивах после лучевой терапии, у маленьких детей с поражением эпифизарной зоны кости (ампутация с последующим протезированием более выгодна, чем резко отстающая в росте конечность), а также при большой опухоли и патологическом переломе, когда нет надежды на консолидацию. Следует удалять всю кость во избежание раннего рецидива опухоли.

По окончании лечения лёгкие и поражённую конечность обследуют один раз в 3 мес на протяжении первых 3 лет, а затем — один раз в 4–5 мес ещё 2 года.

Наиболее эффективен следующий вариант лечения. Сначала проводят внутриартериальную химиотерапию доксорубицином или препаратами платины, затем — лучевую терапию на область опухоли в дозе 45–55 Гр. После этого назначают 6–8 курсов внутривенной химиотерапии доксорубицином, винкристином или циклофосфамидом. При данном методе лечения пятилетняя безметастатическая выживаемость достигает 68,3% (данные РОНЦ РАМН).

Ретикулосаркома

Ретикулосаркома составляет 2–5% первичных злокачественных опухолей скелета. Страдают лица в возрасте от 8 до 71 года, мужчины заболевают в 2 раза чаще. У детей моложе 5 лет практически не встречается. Наиболее часто опухоль развивается в возрасте 21–40 лет.

Обычно поражает длинные трубчатые кости, преимущественно нижних конечностей, и кости таза. Почти у половины больных процесс локализуется в области коленного сустава. Длительное время опухоль представляет собой одиночный очаг в пределах одной кости. Время между развитием первичного поражения и возникновением метастазов составляет от нескольких месяцев до 5 лет. Наиболее частые и ранние метастазы — в лимфатических узлах (в 22% случаев), реже их обнаруживают в костях (15%), лёгких, подкожной жировой клетчатке и головном мозге. Кости обычно поражены плоские (череп, позвоночник, кости таза). Метастазы в лёгких могут появляться довольно поздно, иногда спустя несколько лет после лечения, и встречаются приблизительно у 10–13% больных.

Клиническая картина ретикулосаркомы кости во многом сходна с проявлениями саркомы Юинга, однако имеет ряд отличительных признаков — более медленный рост, несоответствие между обширностью поражения и хорошим общим состоянием больного. Наиболее часто первый признак заболевания — боль, однако она не достигает такой силы, как при остеогенной саркоме.

- При ретикулосаркоме длинной трубчатой кости боль иррадирует в близлежащий сустав, что приводит к диагностическим ошибкам. Опухоль метадиафизарного отдела может прорастать синовиальные оболочки с развитием выпота в суставную полость; довольно часто возникают патологические переломы.
- При поражении плоских костей заболевание протекает более бурно: рано появляются сильные боли и повышается температура тела. Опухоль быстро разрушает кортикальный слой и прорывается в мягкие ткани. При прогрессирующем росте ретикулосаркома костей таза может приводить к нарушению функции тазовых органов.

Рентгенологически характерно преобладание костных деструктивных изменений и слабо выраженная периостальная реакция. Микроскопически опухоль состоит из клеток ретикулярного типа (круглых или овальных) с признаками полиморфизма, ядра имеют

несколько ядрышек, между группами клеток располагаются ретикулиновые волокна.

Основной метод лечения — комбинированная химиолучевая терапия.

Гигантоклеточная опухоль

Заболевание развивается у лиц 20–40 лет, обычно в метаэпифизах длинных трубчатых костей (в половине случаев — в костях, формирующих коленный сустав). Морфологически опухоль всегда доброкачественная, однако клиническое течение в ряде случаев может быть злокачественным (с рецидивированием и метастазированием в лёгкие). Основной метод лечения — хирургический.

Выводы

Запомните клинические особенности костных сарком.

- Преимущественно молодой возраст больных (пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 15–25 лет).
- В 70% случаев поражаются длинные трубчатые кости, формирующие крупные суставы, в 30% — плоские кости скелета.
- Для правильной интерпретации патологического процесса в кости необходима совместная работа клинициста, рентгенолога и морфолога, специализирующихся именно в костной онкологии.
- Необходимость дифференцированного подхода в лечении различных морфологических типов костных сарком.
- Высокий процент наличия субклинических (неопределяемых) микрометастазов остеогенной саркомы в лёгкие требует комплексного лечения с обязательным проведением неoadьювантной химиотерапии.
- Раннее гематогенное метастатическое поражение лёгких (у 90% больных — в первые 18 мес), поэтому изучение результатов лечения можно проводить по полуторагодовому, а не пятилетнему интервалу.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Где наиболее часто локализуются саркомы костей?

A. В рёбрах.

- Б. В плечевой кости.
- В. В бедренной кости.
- Г. В локтевой кости.
- Д. В большеберцовой кости.

2. В каком отделе бедренной кости чаще всего локализуется саркома Юинга?

- А. В метафизе.
- Б. В эпифизе.
- В. В метаэпифизе.
- Г. В диафизе.
- Д. В мышечках.

3. Где чаще всего обнаруживают метастазы при саркомах костей?

- А. В печени.
- Б. В лёгких.
- В. В других костях скелета.
- Г. В селезёнке.
- Д. Лимфатических узлах.

4. Назовите наиболее агрессивную (рано метастазирующую и приводящую к гибели больных) костную саркому.

- А. Хондросаркома.
- Б. Первичная костная ретикулосаркома.
- В. Паростальная саркома.
- Г. Остеогенная саркома.
- Д. Злокачественная фиброзная гистиоцитома.

5. Наиболее чувствительна к химиотерапии.

- А. Хондросаркома.
- Б. Гигантоклеточная опухоль.
- В. Саркома Юинга.
- Г. Остеогенная саркома.
- Д. Злокачественная фиброзная гистиоцитома.

6. При каком заболевании трепанбиопсия служит высокоэффективным диагностическим приёмом?

- А. Меланома кожи.
- Б. Остеогенная саркома.

- В. Рак кожи.
- Г. Лимфома.
- Д. Аденокарцинома.

7. Что необходимо для возникновения патологического перелома?

- А. Возраст больного более 60 лет и травма.
- Б. Возраст больного более 50 лет и травма.
- В. Наличие опухолевой деструкции кости.
- Г. Лучевое воздействие на кости скелета.
- Д. Проводимая по поводу рака химиотерапия.

Выберите два правильных ответа

8. От чего в большей степени зависит характер лечения больного?

- А. Результаты изотопного исследования скелета.
- Б. Морфология опухоли.
- В. Данные биохимического исследования крови (ЩФ, ЛДГ).
- Г. Размеры и локализация опухоли.
- Д. УЗИ почек и поджелудочной железы.

9. Назовите ведущие методы в диагностике саркомы кости.

- А. Сканирование скелета.
- Б. Биопсия опухоли.
- В. УЗИ опухоли.
- Г. Исследование маркёров.
- Д. Рентгенологическое исследование поражённой кости.

10. В какие сроки чаще всего погибают больные с остеогенной саркомой?

- А. До 5 лет.
- Б. До 4 лет.
- В. До 3 лет.
- Г. До 2 лет.
- Д. До 1 года.

11. Назовите ведущие симптомы в развитии клинической картины при костных саркомах.

- А. Нарушение электролитного обмена (ионов Ca^{2+} , Na^+ , K^+).
- Б. Появление ночных болей в зоне расположения опухоли.
- В. Пальпируемая опухоль.

Г. Перемежающаяся хромота.

Д. Повышение СОЭ.

12. Какова наиболее вероятная причина возникновения костных сарком?

А. Нарушение метаболических процессов в зонах роста (эпифизарных хрящах).

Б. Предшествующая травма.

В. Переломы костей.

Г. Паратиреоидная остеодистрофия.

Д. Врождённая патология костей скелета.

13. О чём даёт возможность судить радиоизотопное исследование костей скелета?

А. О наличии метастазов в другие кости скелета.

Б. О патологическом переломе.

В. О гистогенезе опухоли.

Г. О поражении кости по длиннику.

Д. О наличии патологического перелома.

14. Пункционная биопсия — высокоэффективный диагностический метод. При чём его применяют?

А. Саркоме костей.

Б. РМЖ.

В. Меланоме кожи.

Г. Саркоме мягких тканей.

Д. Первичной костной ретикулосаркоме.

15. Где чаще всего локализуется саркома мягких тканей?

А. В подмышечной области.

Б. На верхних и нижних конечностях.

В. В паховой области.

Г. На туловище.

Д. В органах брюшной полости.

16. Каковы наиболее информативные методы диагностики сарком мягких тканей?

А. Радиоизотопный метод.

Б. МРТ области расположения опухоли.

В. Рентгенография поражённой области.

- Г. Биопсия опухоли.
- Д. Исследование маркёров.

17. Какую саркому мягких тканей различают по морфологической классификации?

- А. Синовиальную.
- Б. Карциноидную.
- В. Мезотелиальную.
- Г. Полиповидную.
- Д. Нейрогенную.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной С., 19 лет. Заболевание началось остро, 6 мес назад с озноба, повышения температуры тела до 39,3 °С, слабости, умеренных болей и отёчности по передней поверхности верхней трети правой голени. Боли усиливались в ночное время. При осмотре в поликлинике установлен диагноз «грипп» и, учитывая анамнез и умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, назначена симптоматическая терапия. Через 10 дней температура тела нормализовалась, но сохранялись боли и отёчность правой голени. Эти явления были расценены как осложнения гриппа. Назначили физиотерапевтические процедуры на поражённую область правой голени, наложили заднюю гипсовую лангету. На фоне проводимого лечения мягкие ткани верхней трети правой голени немного уплотнились, отёчность распространилась выше (к коленному суставу), боли усилились. Направляясь на очередной сеанс физиотерапии, больной упал. Рентгенологически диагностирован перелом правой большеберцовой кости; наложено скелетное вытяжение. Через 3 нед при контрольном рентгенологическом исследовании было отмечено нарастание деструктивных изменений в сломанной кости. Был заподозрен патологический перелом; проведена открытая биопсия фрагментов деструктивно изменённой кости с последующей морфологической диагностикой. По совокупности анамнестических, клинических, рентгенологических и морфологических данных диагностирована саркома Юинга правой большеберцовой кости.

Вопросы

- Что в данной клинической картине позволяет усомниться в диагнозе «Осложнённый грипп»?

- Какие исследования следовало провести перед назначением физиотерапии?
- В какое учреждение и к какому специалисту следовало направить больного?
- Своевременно ли установлен диагноз?
- Отметьте симптомы, характерные для диагноза «Саркома Юинга большеберцовой кости».
- Охарактеризуйте основные этапы лечения саркомы Юинга.

Задача № 2. Больной А., 22 лет, занимался спортом и получил травму коленного сустава 7 мес назад. В этот момент больной отметил появление практически постоянной боли в этой области, а через месяц стала определяться значительная припухлость коленного сустава (она медленно нарастала с момента травмы). Обратился к хирургу поликлиники. На основании анамнеза и пальпации был установлен диагноз «Травматическая гематома нижней трети левого бедра». Назначено консервативное лечение, включая физиотерапию. Через месяц при повторном осмотре хирург отметил, что боли в области коленного сустава стали более интенсивными, особенно в ночное время; обычные анальгетики практически не дают эффекта. При осмотре он обнаружил опухолевидное образование в нижней трети левого бедра по передне-внутренней его поверхности; при пальпации оно каменистой плотности, неподвижное, болезненное, размером примерно 8×10 см. Выявлена контрактура коленного сустава. С предварительным диагнозом «Оссифицированная гематома» больной направлен на рентгенологическое исследование бедра. По выполненному в передней проекции снимке заподозрили опухолевое поражение дистального отдела левой бедренной кости, и больной направлен в областной онкологический диспансер.

Вопросы

- Поясните оптимальный алгоритм действий областного онколога с целью установления диагноза.
- Найдите ошибки в действиях специалистов районной поликлиники.

Задача № 3. Больная Д., 46 лет, поступила в отделение с рецидивом опухоли мягких тканей левого плеча. Около двух лет назад под местной анестезией в поликлинике произведено иссечение опухоли примерно 3 см в диаметре, расположенной в средней трети левого

плеча по внутренней его поверхности. Опиерирующим хирургом установлен диагноз липомы, гистологическое исследование не производилось. Через 1,5 года после операции в проекции рубца появилось опухолевидное образование, которое постепенно увеличивалось в размерах. Тогда же стала отмечать нарастающую отёчность руки и, периодически, чувство онемения пальцев кисти. При осмотре в средней трети левого плеча по внутренней его поверхности обнаружен послеоперационный рубец длиной около 10 см. В его проекции определяется плотная, бугристая, малоподвижная опухоль размером 10×8 см, умеренно болезненная при пальпации. Кожа над ней истончена, с выраженным венозным рисунком. В левой подмышечной области пальпируется 2–3 увеличенных лимфатических узла.

Вопросы

Выберите необходимые действия:

- Пункционная или открытая биопсия опухоли.
- Допплеровское исследование сосудов левой руки.
- Рентгенография лёгких и левой плечевой кости.
- УЗИ левой подмышечной области.
- При отсутствии отдалённых метастазов — широкое фасциально-фулярное иссечение рецидивной опухоли. При соответствующих показаниях операция может быть дополнена:
 - подмышечной лимфоаденэктомией;
 - коррекцией сосудисто-нервного пучка;
 - химиолучевой терапией (в зависимости от морфологического варианта опухоли).

Задача № 4. Больной С., 35 лет, обратился к хирургу в районную поликлинику с жалобами на наличие боли и опухоли в области правого бедра. Приблизительно 6 мес назад обнаружил небольшое опухолевидное образование в этой зоне. На фоне проводимого самостоятельного лечения «народными средствами» опухоль увеличилась примерно в 3 раза, появились боли ноющего характера. Обычные анальгетики стали давать всё менее значительный эффект, что и послужило поводом для обращения к хирургу. Принимая во внимание столь быстрый рост опухоли и усиление болевого синдрома, хирург направил больного в онкологический диспансер. В верхней трети правого бедра (в проекции «скарповского треугольника») онколог обнаружил плотную, неподвижную, болезненную при пальпации опухоль размером 12×8 см. Кожные покровы над ней были несколько

гиперемированы. Проведена рентгенография правой бедренной кости и флюорография лёгких. Учитывая анамнестические и клинические данные сделан вывод о наличии саркомы мягких тканей. В течение 5 нед проводили лучевую терапию. К концу 5-й недели размеры опухоли несколько увеличились, сохранялись выраженные боли в зоне расположения опухоли. Учитывая неэффективность проводимого лечения, выполнена экзартикуляция правого бедра. Гистологический диагноз: «Злокачественная фиброзная гистиоцитома». Через 4 мес больной умер от обширного метастатического поражения лёгких; в зоне выполненной операции была рецидивная опухоль.

Вопросы

Поясните неверные тактические варианты диагностики и лечения данного больного на разных этапах:

- длительное самолечение;
- до лучевого лечения не верифицирован диагноз (проведение лучевого лечения нецелесообразно);
- при обследовании данного контингента больных необходимо делать рентгенографию, а не флюорографию лёгких;
- не выполнено УЗИ опухоли для установления её истинных границ;
- проведение необоснованной лучевой терапии радиорезистентной опухоли исключило возможность выполнения сохранной операции.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. В; 2. Г; 3. Б.; 4. Г; 5. Г; 6. Б; 7. В; 8. Б, Г; 9. Б, Д; 10. В, Г; 11. Б, В; 12. А, Б; 13. А, Г; 14. Б, Г; 15. Б, Г; 16. Б, Г; 17. А, Д.

Ситуационные задачи

Задача № 1

1. Боли и отечность по передней поверхности верхней трети правой голени.
2. Рентгенография костей правой голени.
3. К онкологу.
4. Нет.
5. Повышение температуры тела, острое начало боли и отечность правой голени.
6. Химиолучевая терапия.

Задача № 2

1. Рентгенография левой бедренной кости в двух проекциях.
2. Открытая биопсия бедренной кости с целью морфологической верификации диагноза.
3. Назначение консервативного лечения, особенно физиотерапии без рентгенологического исследования.

Задача № 3

1. Пункционная или открытая биопсия опухоли.
2. Рентгенография легких и левой плечевой кости.
3. УЗИ левой подмышечной области.
4. Химио-лучевая терапия.

Задача № 4

1. Длительное самолечение.
2. До лучевого лечения не верифицирован диагноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Давыдов М.И., Демидов Л.В., Поляков Б.И.* Основы современной онкологии: Учебник для студентов высших медицинских заведений. — М., 2002.
2. *Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х.* Атлас по онкологии. — М.: МИА, 2008.
3. Энциклопедия клинической онкологии под редакцией акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова. — М., 2004.
4. Практическая онкология: избранные лекции под редакцией проф. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. — М., 2004.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2005.

Модуль 3

Опухоли головы и шеи

Опухоли головы и шеи составляют более 20% всех опухолей человека. В этой области соприкасаются интересы многих специалистов — хирургов, стоматологов, эндокринологов, отоларингологов, онкологов.

Цель изучения модуля: приобретение практических умений, необходимых для ранней диагностики злокачественных опухолей губы, слизистых оболочек полости рта, больших и малых слюнных желёз, щитовидной железы.

3.1. РАК ГУБЫ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ РТА

Рак нижней губы и слизистых оболочек полости рта составляет 3–7% всех злокачественных новообразований, занимает 9–13-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями. Среди злокачественных новообразований доля рака органов полости рта в нашей стране невелика.

Рак нижней губы и слизистой оболочки полости рта, относящиеся к визуальным формам, врачи должны выявлять на ранних стадиях. Кроме того, возможна и активная профилактика их возникновения. Часто им предшествуют так называемые предраковые изменения, в ряде случаев носящие характер определённого заболевания. Следует помнить слова Л.М. Шабада о том, что «рак не возникает на здоровой почве, ... каждый рак имеет свой предрак». Предотвратить возникновение рака путём своевременных диагностики и лечения предопухолевых заболеваний — одна из важнейших задач современной медицины. Именно поэтому хорошее знание врачами общего профиля клинических проявлений предраковых изменений красной каймы губ и слизистых оболочек полости рта будет способствовать своевременной диагностике и лечению рака этих локализаций, учитывая, что большинство пациентов первично обращаются к ним.

Общая цель практического занятия

1. На основе знаний анатомии, гистологии, патологической анатомии студент должен:

- представлять анатомическое и гистологическое строение губ, органов полости рта, различать анатомические части и органы полости рта;
- знать патологические изменения, возникающие на нижней губе и слизистой оболочке полости рта.

2. На основе знаний типичных клинических проявлений рака нижней губы и слизистой оболочки полости рта, предопухолевых заболеваний и воспалительных изменений органов этой области студент должен уметь:

- формулировать предварительный диагноз;
- проводить дифференциальную диагностику, формулировать окончательный диагноз и обосновывать его;
- составлять план лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний нижней губы и слизистой оболочки полости рта, определять прогноз лечения;
- формулировать задачи санитарно-просветительной работы для профилактики рака указанных локализаций.

3. При подготовке к занятию студент должен повторить и выучить:

- нормальную и патологическую анатомию нижней губы и органов полости рта;
- данные о заболеваемости, вопросы эпидемиологии рака нижней губы и слизистых оболочек полости рта;
- факторы риска и предраковые заболевания;
- патологическую анатомию макроскопических форм рака, микроскопических форм рака; пути и частоту лимфогенного и гематогенного метастазирования;
- симптоматику предраковых заболеваний и рака нижней губы и слизистых оболочек полости рта;
- диагностику заболеваний указанных локализаций (физикальные методы обследования, биопсия первичной опухоли и регионарных метастазов);
- дифференциальную диагностику рака нижней губы и слизистых оболочек полости рта, предопухолевых и воспалительных заболеваний этих локализаций;

- принципы лечения рака и предраковых заболеваний нижней губы и слизистых оболочек полости рта;
- непосредственные и отдалённые результаты лечения рака указанных локализаций и факторы прогноза.

Методические рекомендации для отработки учебно-целевых вопросов

Для систематизации предопухолевых заболеваний используют следующую классификацию (табл. 3-1).

Необходимо также учитывать хронические язвы, трещины, развивающиеся от пролежней, вызванных протезами при неправильном протезировании, травмирования краями кариозных зубов, многократных прикусываний слизистой оболочки полости рта и др.

Формы роста рака нижней губы и слизистой оболочки полости рта

Рак губы не имеет тенденции к генерализации и характеризуется местными и регионарными изменениями. По сравнению со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта рак губы отличается меньшей злокачественностью. Ранние формы рака нижней губы протекают почти бессимптомно, их течение в значительной мере определяют предшествующие предопухолевые заболевания.

Формы роста рака нижней губы:

- а) папиллярная, чаще всего возникает из продуктивного ограниченного дискератоза или папилломы;
- б) язвенная;
- в) язвенно-инфильтративная.

Формы роста рака слизистой оболочки полости рта:

- а) узловая;
- б) папиллярная;
- в) язвенная.

Классификация по стадиям заболевания

Определение степени распространённости рака слизистой оболочки полости рта по системе TNM проводят согласно классификации Международного комитета, исходя из следующих анатомических областей и частей.

Таблица 3-1. Предраковые и фоновые заболевания кожи лица, красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта

Локализация	Характер заболевания			Фоновые заболевания
	Облигатный предрак	Факультативный предрак		
Кожа лица	Пигментная ксеродерма Болезнь Боуэна	Старческий кератоз Кожный рог Кератоакантома Папиллома и папилломатоз		Дерматиты Красный плоский лишай Специфические инфекции
Красная кайма губ	Бородавчатый или узелковый предрак Ограниченный предраковый гиперкератоз Абразивный преанцероз Манганотти	Кожный рог Кератоакантома Папиллома Эрозивно-язвенная и гиперкератотическая форма красной волчанки и красного плоского лишая		Метеорологический и актинический хейлит Хронические трещины губ Постлучевой хейлит Красная волчанка губ
Слизистая оболочка полости рта	Болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра	Веррукозная и эрозивная формы лейкоплакии Папиллома и папилломатоз		Лейкоплакия курильщиков Лейкоплакия плоская Хронические язвы полости рта

Губа

1. Верхняя губа, красная кайма.
2. Нижняя губа, красная кайма.
3. Углы рта (комиссуры).

Полость рта

1. Слизистая оболочка рта:
 - а) поверхность верхней и нижней губ;
 - б) поверхность щёк;
 - в) ретромолярная часть;
 - г) преддверие рта (верхнее и нижнее).
2. Верхний альвеолярный отросток и десна.
3. Нижний альвеолярный отросток и десна.
4. Твёрдое нёбо.
5. Язык:
 - а) спинка и боковые края спереди от валикообразных сосочков (передние две трети);
 - б) нижняя поверхность.
6. Дно полости рта.

Международная классификация по системе TNM (6-е издание)

T — **распространённость первичной опухоли.**

T_x — определить распространённость первичной опухоли невозможно.

T_{is} — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*).

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T₁ — опухоль до 2 см в наибольшем измерении.

T₂ — опухоль до 4 см в наибольшем измерении.

T₃ — опухоль больше 4 см в наибольшем измерении.

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

Характеристика регионарного метастазирования для всех локализаций злокачественных опухолей в области головы и шеи стандартна, исключая опухоли щитовидной железы и кожи.

N — **поражение регионарных лимфатических узлов.**

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N₁ — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см в наибольшем измерении.

N₂ — метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон, или с противоположной стороны до 6 см в наибольшем измерении.

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

В прогнозе заболевания большое значение имеет локализация поражённых лимфатических узлов. Эти данные в классификацию не вносят, однако в истории болезни они должны быть отражены. Различают четыре уровня поражения лимфатических узлов шеи (согласно установке Международного противоракового союза):

1-й — лимфатические узлы пальпируются в подчелюстных и (или) подбородочных областях;

2-й — лимфатические узлы пальпируются ниже 1-го уровня и определяются выше кожной складки на уровне или ниже уровня щитовидной выемки;

3-й — лимфатические узлы пальпируются ниже 2-го уровня и определяются в переднем шейном треугольнике, включая глубокие узлы вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы;

4-й — лимфатические узлы пальпируются ниже 3-го уровня и определяются в заднем шейном треугольнике ниже кожной складки на уровне или ниже уровня щитовидной выемки.

M — наличие отдалённых метастазов.

M₀ — признаков метастазов во внутренние органы нет.

M₁ — есть отдалённые метастазы (отмечают локализацию метастазов).

M_x — определить наличие отдалённых метастазов невозможно.

Категория **M₁** может быть дополнена в зависимости от локализации метастазов следующими символами:

PUL — лёгкие, LYM — лимфатические узлы, SKI — кожа, OSS — кости, MAR — костный мозг, OTH — другие, HEP — печень, PLE — плевра, BRA — головной мозг, PER — брюшина.

Группировка по стадиям

Показана в табл. 3-2.

Таблица 3-2. Группировка по стадиям заболевания

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IVA	T4	N0, N1	M0
	любое T	N2	M0
Стадия IVB	любое T	N3	M0
Стадия IVC	любое T	любое N	M1

Гистологическая классификация

Гистологическая структура злокачественных опухолей полости рта и нижней губы эпителиального происхождения в большинстве (90–95%) случаев — плоскоклеточный ороговевающий рак.

Рак нижней губы:

- а) плоскоклеточный ороговевающий рак;
- б) плоскоклеточный неороговевающий рак;
- в) недифференцированный рак.

Рак слизистых оболочек полости рта:

- а) интраэпителиальная карцинома;
- б) плоскоклеточный рак;
- в) разновидности плоскоклеточного рака: веррукозная карцинома; веретенноклеточная карцинома; лимфоэпителиома (опухоль Шминке).

Клиническая картина

Основные клинические проявления заболеваний нижней губы и органов полости рта, на основании которых проводят дифференциальную диагностику, представлены в табл. 3-3. Клинические признаки складываются из жалоб, анамнеза, осмотра и пальпации, цитологического или гистологического заключения.

Схема ориентировочной основы действия для диагностики заболеваний красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта представлена в табл. 3-4.

Таблица 3-3. Клинические проявления заболеваний нижней губы и органов полости рта

Заболевание	Диагностические признаки
Болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра	Резкая очерченность очага поражения, имеющего вид диска или бляшки, чуть выступающей или наоборот слегка западающей по отношению к окружающей слизистой оболочке. Характерен застойно-красный, иногда с вишнёвым оттенком цвет очага
Бородавчатый или узелковый предрак	Поражение имеет чёткие границы. Это элемент диаметром от 4 мм до 1 см, обычно полусферической формы, выступает над слизистой оболочкой на 3–5 мм и имеет плотную консистенцию. Окраска варьирует от цвета нормальной слизистой оболочки до застойно-красного. Поверхность узелка покрыта плотно сидящими тонкими чешуйками, не снимающимися при поскабливании. Следует помнить, что поражение бывает в одиночном виде, не заходит на кожу и слизистую
Абразивный пре-канцерозный хейлит Манганотти	Поражение в виде овальной или неправильной формы эрозии, часто с гладкой, как бы полированной, поверхностью насыщенно красного цвета. Довольно часто на поверхности эрозии образуются корки, держащиеся довольно плотно. Снятие корок вызывает небольшое кровотечение, в то время как лёгкая травматизация гладкой эрозии кровотечения не вызывает. Уплотнение в основании эрозии свидетельствует о малигнизации
Ограниченный предраковый гиперкератоз	Поражение в виде участка полигональной формы размером от 0,2 до 1,5 см с чёткими границами. Поверхность очага покрыта очень тонкими плотно сидящими чешуйками серого цвета. Очаг не возвышается над окружающими тканями красной каймы, но при растяжении красной каймы губ выглядит в виде валика
Лейкоплакия: а) плоская	Поражение в виде участка различной формы и размеров с чёткими границами, не возвышается над окружающими тканями, от чуть сероватого до серо-белого цвета. Ороговение в участке лейкоплакии сплошного характера

Продолжение табл. 3.3

б) веррукозная;	Клинически отличается от плоской лейкоплакии в выстоянии участка поражения над окружающими тканями за счёт усиления процессов ороговения, приобретающих более интенсивный серовато-белый цвет и более высокую плотность
в) эрозивная	Возникает как результат осложнения двух предыдущих
Папиллома	Округлое или овальное образование, выступающее над окружающей слизистой оболочкой. Может иметь тонкую ножку и быть подвижной. В других случаях папиллома своим основанием прилежит к подлежащим тканям
Кожный рог	Резко ограниченный очаг диаметром от 1 мм до 1 см. От основания отходит конусообразный рог высотой от 0,5 до 1 см. Образование грязно-серого цвета, плотной консистенции, тесно спаяно со своим основанием
Кератоакантома	Заболевание начинается с образования полушаровидного узелка серовато-коричневого цвета или цвета нормальной красной каймы. Узелок плотный, в центральной его части небольшое воронкообразное вдавление. Характерен быстрый рост. В течение месяца узелок достигает размеров 2,5×1 см. Опухоль безболезненна
Хроническая язва	Имеет вид овального или округлого, ограниченно-го дефекта с мягким, иногда инфильтрированным краем, дном мясо-красного цвета или покрытым фибринозным налётом. Язва может быть окружена тонким венчиком гиперемии
Хроническая трещина	Глубокая трещина, идущая в центре поперёк губы. Нередко покрыта корочкой. В ряде случаев её сопровождает небольшая воспалительная реакция, болевые ощущения. Хроническая трещина губы заживает после консервативной терапии на очень короткое время (в отличие от острой трещины), затем рецидивировать. Клинические признаки озлокачествления — значительное уплотнение её краёв и основания, лёгкая кровоточивость, появление сосочковых разрастаний, быстро разрастающегося ороговения у краёв

Продолжение табл. 3.3

Послерентгеновские изменения	Развиваются обычно на фоне возникших острых лучевых реакций III–IV степени (эрозий и язв). Красная кайма губ становится сухой, легко травмируемой, на ней образуются ссадины, трещины, могут появиться очаги гиперкератоза и бородавчатые разрастания
Красная волчанка	Клинические признаки озлокачествления красной волчанки губ — возникновение уплотнения в основании очага или в одном из его участков, усиление процессов ороговения (увеличение количества плотно сидящих чешуек). Внезапное появление эрозии и её кровоточивость при лёгкой травматизации всегда должны настораживать врача
Туберкулёзная волчанка	Признаки озлокачествления: возникновение возвышающегося над окружающими тканями уплотнения в очаге, а при язвенной форме уплотнения и болезненности краёв язвы — появление сосочковых или бородавчатых разрастаний на её дне, лёгкая кровоточивость
Красный плоский лишай	Признаки озлокачествления: возникновение уплотнения в основании поражения, внезапное бурное усиление процессов ороговения на поверхности высыпаний или внезапное эрозирование в одном из участков красного плоского лишая, с лёгкой его кровоточивостью
Метеорологический хейлит: а) экзематозный; б) ксерозный (сухой)	Характерны гиперемия и отёчность, затем на их фоне возникают пузырьки, эрозии, корочки, чешуйки. Могут возникать трещины. Как правило, поражена только нижняя губа Красная кайма ярко красного цвета, её поверхность покрыта сухими серовато-белыми чешуйками, причём после их удаления они образуются вновь. Красная кайма губы становится сухой, шероховатой, легко ранимой. Процесс сопровождаются ощущением жжения, боль
Рак губы: а) папиллярная форма;	Развивается чаще всего из папилломы; последняя округляется, на её поверхности появляются изъязвления, основание становится инфильтрированным, плотным и болезненным. Инфильтрация губы постепенно увеличивается и образуется язва

Окончание табл. 3.3

б) фунгозная форма;	Развивается обычно на фоне продуктивного дискератоза, когда возникают множественные мелкие выросты на губе, постепенно сливающиеся между собой, напоминают цветную капусту. При длительной инфильтрации подлежащих тканей наступает распад опухоли, образуется язва.
в) язвенная форма;	Чаще всего развивается на фоне деструктивного дискератоза. Язва углубляется, принимает неправильную форму с неровным дном. Её края приподняты над уровнем губы, вывернуты и инфильтрированы. Болезненность возникает только при присоединении воспаления.
г) язвенно-инфильтративная форма	Область опухолевой инфильтрации значительно больше язвы. Зона инфильтрации деревянистой плотности

Таблица 3-4. Схема ориентировочной основы действия для диагностики заболеваний красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта

Этапы действия	Критерии самоконтроля
I. Выяснение жалоб	
Наличие опухоли	Характерно для доброкачественных и злокачественных опухолей, а также для предопухолевых заболеваний, характеризующихся плюс-тканью
Наличие язвы	Возможно при злокачественных опухолях, хронических и послелучевых язвах, малигнизированных красной волчанке, туберкулёзе, сифилисе
Боли	Не типичны для ранних форм злокачественных опухолей нижней губы и слизистых оболочек полости рта. Могут возникать при прорастании опухоли в соседние ткани или органы
Кровоточивость	Характерна для озлокачествленных красной волчанки, туберкулёзной волчанки, красного плоского лишая, рака

Продолжение табл. 3.4

Изменения общего состояния	Возможно только при крайне запущенном опухолевом процессе. Прорастание и разрушение соседних тканевых структур и органов с нарушением их функций
II. Сбор анамнеза	
A. Анамнез заболевания	
Время обнаружения изменений на губе или слизистых оболочек полости рта	Имеет значение
Характер роста	Быстрый рост характерен для злокачественных опухолей или малигнизации предопухолевого процесса
Предшествующий патологический процесс или заболевание	Имеет значение
Проводимое ранее лечение и его эффективность	Имеет значение
Б. Анамнез жизни	
Наследственность (наличие онкологических и предопухолевых заболеваний в семье)	Имеет значение
Перенесённые и сопутствующие заболевания	Для выяснения общего состояния пациента и заболеваний, сопровождающихся внешними проявлениями на губах и слизистых полости рта
Профессиональные вредности и вредные привычки	Способствуют возникновению предраковых состояний и злокачественных опухолей
III. Оценка местного статуса	

Продолжение табл. 3.4

Конфигурация лица, шеи	Имеет значение
Характер поражения	
А. Единичный	При доброкачественных и злокачественных опухолях
Б. Множественный	При системных заболеваниях
В. Экзофитный рост	При доброкачественных и злокачественных опухолях
Г. Эндофитный рост	При злокачественных опухолях или озлокачествленных предопухолевых заболеваниях
Д. Цвет, форма	См. предыдущую табл.
Е. Характер поверхности	См. предыдущую табл.
Ж. Консистенция	См. предыдущую табл.
З. Контур	См. предыдущую табл.
Состояние регионарных лимфатических узлов	
А. Увеличенные лимфатические узлы шеи	При воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области, раке, сифилисе, туберкулёзе
Б. Размеры	Имеют значение
В. Симметричность	Плотные лимфатические узлы более характерны для метастазов. Малоподвижные или вколоченные лимфатические узлы характерны для метастатического поражения
Г. Консистенция	
Д. Подвижность	
IV. Дополнительные методы обследования	
Морфологическая верификация диагноза	
А. Цитологическая	Наличие характерных клеточных элементов
Б. Гистологическая	Наличие характерных патогистологических признаков

Окончание табл. 3.4

Рентгенография костей лицевого скелета	При значительном местном распространении рака возможно разрушение костной ткани
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	Возможны отдалённые метастазы при злокачественных опухолях
Воспаление	Местная гиперемия, болезненность, отёк. Начало обычно острое. Поддаётся консервативному лечению в течение 1–2 нед. Может повышаться температура тела
Специфическое воспаление	Специфические элементы поражения: туберкулёзная язва резко болезненна при актиномикозе (плотный инфильтрат с цианотичной поверхностью); сифилитическая язва имеет восковое дно, характерные анамнез и серологические реакции
Трофические нарушения	Хроническая язва длительно не поддаётся консервативному лечению даже после устранения травмирующего агента (чаще деформированного зуба или плохо подобранной коронки), вызвавшего язву. Наблюдаются у лиц пожилого возраста с проявлениями как общих, так и местных нервно-сосудистых расстройств

Лечение предопухолевых заболеваний рака нижней губы и слизистой оболочки полости рта

Своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний нижней губы и органов полости рта служат профилактикой возникновения рака этих локализаций.

Лечение состоит из нескольких этапов.

1. Устранение факторов вредности (санация полости рта, необходимое протезирование, полноценная диета, лечение сопутствующих заболеваний, гигиена труда и быта, устранение вредных привычек).
2. Консервативное лечение очага поражения.

- Аппликация кератопластических средств по 20 мин три раза в день: масляный раствор ретинола, масляный раствор витамина Е, бетакаротен, аекол[▲], облепихи масло, шиповника семян масло.
- При выходе на улицу — индифферентные кремы и мази, фотозащитные мази.
- Блокады 2% раствором прокаина — 2 мл с экстрактом алоэ, 8–16 доз по переходной складке.
- Седативные средства и транквилизаторы (3–4 нед). Транквилизаторы: феназепам[▲], диазепам. Нейролептики: тиоридазин. β-Адреноблокаторы: пропранолол. Блокаторы периферических холинреактивных систем: белласпон[⊗].
- Ультрафонофорез с глюкокортикоидными мазями.
- Иглорефлексотерапия.
- Лучи Букки.
- Поливитамины с микроэлементами, витамины группы В, никотиновая кислота.
- Пирогенал[▲] по схеме: от 50 минимальных пирогенных доз до 100–150 доз, курс лечения составляет 7–10 дней.
- Иммуноглобулин человека или гистаглобулин[▲] по 2 мл два раза в неделю, 5–7 доз.
- Антидепрессанты: имипрамин.
- Противомаларийные препараты, глюкокортикоиды.

3. При отсутствии положительной динамики при консервативной лечении проводят хирургическое лечение (методы выбора — крио- или лазерная хирургия) с обязательным гистологическим изучением удалённых тканей.

Лечение рака нижней губы зависит от стадии заболевания и состоит из двух этапов: лечение первичного очага и метастазов. При начальных стадиях заболевания (I, II) без метастазов вылечивают лучевым, крио- или лазерным методами (есть возможность выбора). При III стадии заболевания с наличием регионарных метастазов наиболее эффективно комбинированное лечение.

Пациенты с IV стадией, как правило, получают паллиативную лучевую или симптоматическую помощь. У соматически крепких больных с IV стадией рака нижней губы без выявленных отдалённых метастазов возможно выполнение широкой электроэксцизии опухоли с резекцией нижней челюсти после предоперационного облучения.

При своевременных диагностике и лечении рака нижней губы прогноз обычно благоприятный. Стойкое излечение обычно достигают в 98% случаев.

При раке органов полости рта наиболее эффективен комбинированный метод. Большинство исследователей разделяют лечение на два этапа: лечение первичной опухоли и лечение регионарных метастазов.

Выбор метода лечения зависит от многих факторов: стадии заболевания, гистологической структуры опухоли, её локализации в полости рта, состояния пациента и др. От этих же параметров во многом зависит и прогноз.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Лиц, подвергающихся систематическому воздействию чего из нижеперечисленного, не относят к группе повышенного риска рака нижней губы?

- А. Губной помады.
- Б. Повышенной инсоляции.
- В. Колебаний температуры, ветра.
- Г. Табака при курении.
- Д. Наса при закладывании за губу.

2. Какое заболевание из нижеперечисленных не относят к предраковым заболеваниям губы?

- А. Очаговый дискератоз.
- Б. Лейкоплакию.
- В. Папилломы.
- Г. Хроническую травму губы.
- Д. Острую травму губы.

3. Какие лимфатические узлы первыми поражаются при раке губы?

- А. Подчелюстные.
- Б. Подбородочные.
- В. Околоушные.
- Г. Надключичные.
- Д. Верно А и Б.

4. Какой из перечисленных методов лечения не используют для радикального лечения первичного очага при раке губы?

- А. Хирургический.
- Б. Лучевой.
- В. Химиотерапевтический.
- Г. Лазерной хирургии.
- Д. Комбинированный.

5. Какое из перечисленных заболеваний не относят к предопухолевым заболеваниям слизистой оболочки полости рта?

- А. Болезнь Боуэна.
- Б. Лейкоплакию.
- В. Папилломатоз.
- Г. Послелучевой стоматит.
- Д. Кандидозный стоматит.

6. При какой стадии рака нижней губы может быть применено криогенное лечение как самостоятельный метод лечения?

- А. I.
- Б. II.
- В. III.
- Г. При всех стадиях.
- Д. Правильные ответы А и Б.

7. Где отмечают наибольшую частоту рака слизистой оболочки полости рта?

- А. В государствах Балтии.
- Б. В средней полосе России.
- В. В Узбекистане.
- Г. В Сибири.
- Д. В Белоруссии.

8. Какая морфологическая форма злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта наиболее часто встречается?

- А. Плоскоклеточный рак.
- Б. Саркома.
- В. Мукоэпидермоидная опухоль.
- Г. Цилиндрома.
- Д. Недифференцированный рак.

9. Где наиболее часто локализован рак слизистой оболочки полости рта?

- А. Язык.
- Б. Дно полости рта.
- В. Мягкое нёбо.
- Г. Твёрдое нёбо.
- Д. Альвеолярный отросток верхней челюсти.

10. В каком качестве может быть применена лучевая терапия при лечении рака слизистой оболочки полости рта?

- А. Как самостоятельный радикальный метод.
- Б. Как паллиативный метод.
- В. Как этап комбинированного лечения.
- Г. Правильные ответы Б и В.
- Д. Все ответы правильные.

11. В каком возрасте чаще всего диагностируют рак слизистой оболочки полости рта?

- А. До 18 лет.
- Б. 18–39 лет.
- В. 40–65 лет.
- Г. 66–75 лет.
- Д. Старше 75 лет.

12. Какие лимфатические узлы не являются первичным лимфатическим барьером при раке слизистой оболочки полости рта?

- А. Подчелюстные.
- Б. Околоушные.
- В. Поверхностные и глубокие шейные.
- Г. Заглоточные.
- Д. Подключичные.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. У пациента 56 лет, обратившегося к стоматологу, обнаружен в правой подчелюстной области плотный, ограниченно подвижный, увеличенный до 2 см, безболезненный лимфатический узел. При расспросе выяснено, что год назад пациенту проводили облучение в онкологическом диспансере (со слов пациента, под язы-

ком была небольшая язвочка). В настоящее время при осмотре слизистой оболочки полости рта патологии выявлено не было.

Вопросы

- Поставьте предположительный диагноз.
- Определите тактику, если Вы:
 - стоматолог-терапевт;
 - стоматолог-хирург;
 - онколог.

Задача № 2. При раке нижней губы III стадии (опухоль занимала более половины нижней губы и инфильтрировала мягкие ткани подбородка) проведена криодеструкция опухоли.

Вопросы

- Правильно ли выбран метод лечения?
- Какой метод лечения Вы бы предложили?

Задача № 3. У пациента во время контрольного осмотра (спустя год после лучевого лечения по поводу рака языка) обнаружена язва на боковой поверхности языка. При цитологическом исследовании соскоба из области язвы найдены атипичные клетки плоского эпителия.

Вопросы

- Поставьте диагноз.
- К какой клинической группе следует отнести пациента?

Задача № 4. Пациенту с хронической трещиной нижней губы в течение года проводили лечение с применением мазей с глюкокортикоидами и антибиотиками, новокаиновых блокад, и лучей Букки. Лечение не дало эффекта. Произведённая биопсия позволила исключить озлокачествление трещины губы.

Вопрос

- Предложите дальнейшую тактику лечения данного пациента.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. Д; 3. Д; 4. В; 5. Д; 6. Д; 7. В; 8. А; 9. А; 10. Г; 11. Д; 12. Д.

Ситуационные задачи

Задача № 1

1. Метастазы рака слизистой оболочки полости рта в шейные лимфатические узлы.

Необходимы следующие меры:

- направить больного к онкологу;
- возможны УЗИ шейных лимфатических узлов, пункция лимфатического узла с целью цитологического исследования. При подтверждении метастаза направить больного к онкологу;
- выполнить УЗИ шейных лимфатических узлов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, пункцию лимфатического узла подчелюстной области, при подтверждении метастаза рака — хирургическое лечение в объеме фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи справа.

Задача № 2

1. Метод лечения выбран неверно.

2. Возможно проведение комбинированного лечения: на первом этапе дистанционная лучевая терапия в дозе 44–46 Гр, затем хирургическое лечение.

Задача № 3

1. Наиболее вероятен рецидив рака языка.

2. Клиническая группа II.

Задача № 4

Отменить применение глюкокортикоидов; продолжить консервативное лечение препаратами, улучшающими репарацию — аппликации масляного раствора витамина А, облепихового, шиповникового масел, мазей «Солкосерил», «Актовегин», пероральный прием АЕвита; применение гигиенической губной помады с витаминами А и Е, ограничение воздействия травмирующих факторов, диетические рекомендации.

3.2. НОВООБРАЗОВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ

Опухоли слюнных желёз составляют около 1% всех опухолей человека. Чаще всего опухоли локализованы в больших слюнных железах: околоушной (85%), подчелюстной (5%), подъязычной. В 10% случаев они возникают в малых слюнных железах. В структуре общей заболеваемости злокачественные опухоли слюнных желёз составляют менее 0,3%.

Новообразования слюнных желёз отличаются многообразием гистологического строения, это создаёт трудности в их диагностике и выборе метода лечения, так как лечебную тактику необходимо планировать с учётом прежде всего морфологических особенностей их строения. Большинство опухолей слюнных желёз эпителиального происхождения (90–95%).

Причины развития рака слюнных желёз до настоящего времени неизвестны. Возможно, определённое значение имеют алиментарные факторы, воспалительные изменения в железе, гормональные нарушения. В группу риска развития рака включают лиц, имеющих доброкачественные опухоли слюнных желёз, поэтому своевременное хирургическое лечение доброкачественных опухолей слюнных желёз служит профилактикой рака.

Клинико-морфологическая классификация опухолей слюнных желёз эпителиального происхождения

I. Доброкачественные опухоли.

1. Плеоморфная аденома (так называемая смешанная опухоль).
2. Мономорфные аденомы (аденолимфома, онкоцитома и др.).

II. Раки.

1. Ацинозноклеточная аденокарцинома.
2. Мукоэпидермоидный рак.
3. Аденокистозный рак (цилиндрома).
4. Аденокарцинома.
5. Папиллярная аденокарцинома.
6. Базальноклеточная аденокарцинома.
7. Онкоцитарный рак.
8. Рак слюнного протока.
9. Плоскоклеточный рак.
10. Рак в плеоморфной аденоме.
11. Другие раки.

III. Вторичные метастатические опухоли.

Клиническое течение зависит от морфологического строения опухоли.

Для доброкачественных новообразований как эпителиальных, так и неэпителиальных характерно сходное клиническое течение. Все они растут очень медленно, иногда в течение десятков лет, не вызывая каких-либо субъективных проявлений. Признаков пареза

мимических мышц при доброкачественных опухолях околоушной слюнной железы никогда не наблюдают.

Доброкачественные новообразования составляют 60–70% всех опухолей слюнных желёз. Такие опухоли имеют выраженную фиброзную капсулу, не метастазируют. Наиболее часто среди опухолей этой группы встречаются так называемые смешанные опухоли, характеризующиеся полиморфным микроскопическим строением. Особенность строения смешанных опухолей — наличие микроскопических дефектов в капсуле, через которые опухолевые клетки могут проникать в окружающие здоровые ткани, что впоследствии вызывает рецидивирование после вылушивания.

Смешанные опухоли (плеоморфная аденома) возникают как в малых, так и в больших слюнных железах, составляя около 50% всех опухолей слюнных желёз. Чаще всего опухоли обнаруживают в возрасте от 30 до 50 лет. Женщины заболевают почти в три раза чаще, чем мужчины. Для смешанных опухолей характерны медленный рост, плотная консистенция, чёткие границы, хорошая смещаемость и безболезненность.

Правильный цитологический диагноз при смешанных опухолях ставят в 95–97% случаев. Комплексная оценка клинических, рентгенологических, цитологических данных, данных УЗИ позволяет повысить процент правильных дооперационных диагнозов до 98–100%.

Мономорфные аденомы — редкие опухоли слюнных желёз. Они составляют около 0,5% всех новообразований данной локализации и встречаются в больших (в основном в околоушной) слюнных железах. Для аденом характерны медленный рост, округлая форма, гладкая поверхность и хорошая смещаемость опухоли. В отличие от смешанных опухолей, аденомы имеют более мягкую консистенцию. При цитологическом исследовании пунктата аденом обнаруживают группы мономорфного эпителия слюнных желёз. Также возможно наличие пролиферирующего эпителия с некоторым полиморфизмом отдельных ядер, но без признаков атипии.

Аденолимфомы — опухоли слюнных желёз, содержащие эпителиальный и лимфоидный компоненты. Составляют 4,5% всех эпителиальных опухолей. Эти опухоли встречаются чаще у мужчин старше 40 лет. В генезе аденолимфом значительная роль принадлежит аутоиммунным реакциям. Аденолимфомы поражают в основном околоушные слюнные железы. Они, как и аденомы, мягкой эластической

консистенции. Иногда аденолимфомы приобретают тестоватую консистенцию. В связи с образованием кист в отдельных частях опухоли может определяться флюктуация. Рост аденолимфомы чаще неравномерный: то сравнительно быстрый, то медленный. Периодически отмечают уменьшение опухоли (возможно связано с наличием кист). В цитологической картине аденолимфомы характерно наличие двух компонентов – лимфоидного и эпителиального.

Злокачественные опухоли (рак и саркома) слюнных желёз характеризуются высокой степенью злокачественности. Классическое течение рака слюнных желёз – быстрый рост опухоли с наличием болей и прорастанием в соседние анатомические образования, возникновение метастазов в лимфатических узлах шеи, а также поражение лицевого нерва при раке околоушной слюнной железы. Комплекс этих симптомов обнаруживают в первые 3–6 мес заболевания у 35% больных, заболевание приводит к смерти в течение 1–2 лет. Наиболее ранний симптом рака – уплотнение в околоушной слюнной железе. Но у 20% больных течение скрытое и первыми симптомами заболевания становятся боли в околоушной области, признаки пареза мимических мышц, метастазы в шейных лимфатических узлах, а лишь через некоторое время обнаруживают уплотнение в околоушной слюнной железе. Отсутствие должной онкологической настороженности врачей общей лечебной сети приводит к постановке у этой группы больных ошибочного первоначального диагноза (артроза, неврита лицевого нерва, лимфаденита) и неправильному лечению. Так, 10% пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы назначают физиотерапевтические процедуры (УВЧ, кварц, диатермию, ионофорез, гальванизацию и др.). При проведении дифференциальной диагностики следует помнить и о вторичных (метастатических) опухолях.

Ацинозноклеточная аденокарцинома составляет 1,5% эпителиальных новообразований слюнных желёз, возникает в околоушных слюнных железах, встречается только у женщин. Ацинозноклеточные аденокарциномы – новообразования из серозных клеток ацинусов слюнных желёз. Строение ацинозноклеточных и некоторых других злокачественных опухолей сходно: они характеризуются наличием светлых клеток (мукоэпидермоидный рак, оксифильные аденомы, светлоклеточные аденомы) и криброзных структур (аденокистозный рак, аденокарциномы). Это создаёт сложности в диагностике ацинозноклеточного рака не только для клинициста, но и патоморфолога.

Ацинозноклеточные аденокарциномы характеризуются инфильтративным ростом, но редко метастазируют, поэтому их относят к опухолям с местнодеструктивным ростом.

Мукоэпидермоидный рак составляет около 11% эпителиальных опухолей слюнных желёз и встречается как в больших, так и в малых слюнных железах. Диагностируют в возрасте 40–60 лет, причем у женщин в три раза чаще, чем у мужчин. Наиболее частая локализация этих опухолей: околоушная слюнная железа, мягкое и твёрдое нёбо. У 60% больных мукоэпидермоидный рак до обнаружения существует уже более 5 лет, по клиническому течению мало отличается от смешанных опухолей. Наличие мукоэпидермоидного рака можно предположить по следующим признакам: отёчность и фиксация кожи или слизистой оболочки над опухолью, отсутствие чётких границ над опухолью. Для хорошо дифференцированного мукоэпидермоидного рака характерно продуцирование слизи опухолью и образование кист, крупные кисты меняют консистенцию опухоли, и поэтому возможен ошибочный диагноз кисты. Таким образом, дифференциальный диагноз мукоэпидермоидного рака сложен. Ясность может внести цитологическое исследование пунктата опухоли, но данные злокачественные новообразования представляют значительные трудности и для цитолога. Часто цитологическое заключение следующее: пунктат получен из кистозной полости, картина воспаления. Наиболее характерно для цитологической картины мукоэпидермоидного рака наличие клеток с пенистой цитоплазмой (слизееобразующие клетки). Подобные цитологические заключения при наличии клинически и рентгенологически доброкачественной опухоли у пациентов молодого и среднего возраста позволяют клиницисту предположить наличие мукоэпидермоидного рака.

Прогностическое значение имеет выделение хорошо и малодифференцированных форм мукоэпидермоидного рака. Опухоли обладают инфильтративным ростом, в 25% случаев метастазируют в лимфатические узлы.

Аденокистозный рак (цилиндрома) составляет 13,5% эпителиальных опухолей слюнных желёз и более чем в 60% случаев поражает малые слюнные железы. Рост цилиндром медленный. Длительность анамнеза заболевания у 50% больных превышает 5–10 лет. По клинической картине цилиндромы долго напоминают смешанные опухоли; но в отличие от последних для них характерны боли, наблюдаемые у 40–60% больных. Ускорение роста цилиндром наступает после 3–

6 лет их существования. В эти же сроки возрастает вероятность гематогенного метастазирования цилиндром в лёгкие и кости. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдают реже (8%).

Принципы диагностики

Многообразие патологических процессов, встречаемых в слюнных железах, создает трудности в их дифференциальной диагностике не только для клинициста, но и для патоморфолога. Частота диагностических ошибок, особенно при опухолях малых слюнных желёз, достигает 50–90%. В связи с этим необходимо применять комплекс диагностических тестов: изучение жалоб и анамнеза заболевания, оценку возраста и пола больного, клинические, рентгенологические данные, данные УЗИ, КТ. При патологии больших слюнных желёз (опухоли составляют более 95% среди новообразований слюнных желёз) необходимо проводить УЗИ, а по показаниям — КТ. Пункция опухоли с цитологическим исследованием обязательна. При изъязвлённых опухолях показана биопсия с целью проведения гистологического исследования. Для дифференциальной диагностики злокачественных новообразований слюнных желёз большое значение имеют рентгенологические и цитологические исследования. Правильный цитологический диагноз при раке слюнных желёз ставят в 90% и более случаев. В настоящее время изучают метод ДНК-проточной цитометрии, позволяющий судить о тканевой принадлежности опухоли. Заключительный этап диагностики — определение стадии заболевания.

Принципы лечения доброкачественных опухолей слюнных желёз

Доброкачественные опухоли подлежат хирургическому лечению. Объём оперативного вмешательства определяют локализация и морфологическое строение опухоли. Для аденом допустима энуклеация опухоли. При смешанных опухолях, в связи с особенностями гистологического строения, энуклеацию применять не следует. При локализации смешанной опухоли в околоушной слюнной железе выполняют субтотальную резекцию или паротидэктомию с сохранением ветвей лицевого нерва. При смешанных опухолях других больших слюнных желёз следует удалять опухоль со всей слюнной железой. При удалении доброкачественных опухолей околоушной слюнной

железы хирург обязан гарантировать больному сохранение лицевого нерва и его ветвей, что возможно при выделении нерва и его ветвей в ходе операции. Рассечение ткани слюнной железы необходимо производить только под визуальным контролем за нервом.

Прогноз при своевременном и правильном лечении доброкачественных опухолей слюнных желёз благоприятный. Однако помощь большой группе пациентов с опухолями слюнных желёз оказывают несвоевременно. Так, у 40% пациентов с доброкачественными опухолями околоушной слюнной железы помощь оказывают после трёх и более лет существования опухоли. Причём у 13% больных эти опухоли без специального лечения существуют 10 и более лет. Это, несомненно, повышает вероятность озлокачествления опухолей. Клинические признаки озлокачествления доброкачественных новообразований слюнных желёз: ускорение роста и потеря чётких границ опухоли, возникновение боли, прорастания опухоли в соседние анатомические образования, а при опухолях околоушной слюнной железы — появление признаков поражения лицевого нерва. Реже опухоли после озлокачествления остаются подвижными, с гладкими контурами и проявляются регионарными и отдалёнными метастазами. Лечение озлокачествленных опухолей осуществляется так же, как и злокачественных опухолей.

Принципы лечения злокачественных опухолей слюнных желёз

Лечение злокачественных опухолей слюнных желёз должно быть комбинированным: дистанционная гамматерапия (45–50 Гр) с последующим хирургическим вмешательством на первичном очаге, а при показаниях — иссечение шейной клетчатки. Вопрос о сохранении лицевого нерва при раке околоушной слюнной железы ставят только при небольших размерах опухоли. У большинства больных сохранение лицевого нерва недопустимо, следует производить паротидэктомию. Противоопухолевых препаратов для лечения рака слюнных желёз в настоящее время не существует.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Каков минимальный объём хирургического вмешательства при раке щитовидной железы?

- А. Энуклеация узла.
- Б. Резекция доли.
- В. Гемитиреоидэктомия.
- Г. Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка.
- Д. Субтотальная резекция щитовидной железы.

2. Какие морфологические формы рака щитовидной железы встречаются наиболее часто?

- А. Папиллярная аденокарцинома.
- Б. Фолликулярная аденокарцинома.
- В. Медуллярный рак.
- Г. Недифференцированный рак.
- Д. Плоскоклеточный рак.

3. Что подразумевают под понятием «скрытый рак щитовидной железы»?

- А. Наличие малых размеров опухоли в ткани щитовидной железы без клинических её проявлений.
- Б. Наличие метастазов рака щитовидной железы в лимфатических узлах шеи без клинических признаков первичной опухоли.
- В. Все ответы верные.

4. Какие лимфатические узлы наиболее часто поражаются метастазами рака щитовидной железы?

- А. Вдоль внутренней яремной вены.
- Б. Надключичные.
- В. Паратрахеальные.
- Г. Претрахеальные.
- Д. Загрудинные.

5. Какова частота регионарного метастазирования рака щитовидной железы?

- А. От 1 до 5%.
- Б. От 10 до 20%.

- В. От 25 до 35%.
- Г. От 40 до 50%.
- Д. От 60 до 80%.

6. Больному 55 лет произведена гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка по поводу аденоматоза щитовидной железы. При морфологическом исследовании операционного материала: в двух узлах — аденомы, в одном (размер 1 см) — папиллярный рак. Что следует назначить данному пациенту?

- А. Повторную операцию в объёме тиреоидэктомии.
- Б. Профилактическую лучевую терапию.
- В. Профилактическую химиотерапию.
- Г. Лечение радиоактивным йодом.
- Д. Наблюдение.

7. С повреждением какого нерва вероятнее всего связано изменение силы и тембра голоса после выполнения операции на щитовидной железе?

- А. Наружная ветвь верхнего гортанного нерва.
- Б. Внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва.
- В. Возвратного гортанного нерва.
- Г. Подъязычного нерва.
- Д. Верно В и Г.

8. Какое лечение обязательно потребуется после хирургического вмешательства в объеме тиреоидэктомии при раке щитовидной железы?

- А. Полихимиотерапия.
- Б. Лучевая терапия.
- В. Радиойодтерапия.
- Г. Полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией.
- Д. Заместительная терапия тиреоидными гормонами.

9. Каким путём преимущественно метастазируют дифференцированные формы рака щитовидной железы?

- А. Лимфогенно.
- Б. Гематогенно.
- В. По фасциально-футлярным структурам.
- Г. По протяжению.
- Д. А–Г одинаково часто.

10. Какова в среднем пятилетняя выживаемость при дифференцированном раке щитовидной железы?

- А. 20–25%;
- Б. 30–35%;
- В. 40–45%;
- Г. 50–55%;
- Д. 90–95%.

11. Какой из перечисленных методов диагностики необязателен при раке щитовидной железы?

- А. Клинический.
- Б. Рентгенография органов шеи и грудной клетки.
- В. Пневмотиреоидография.
- Г. Сканирование щитовидной железы.
- Д. Цитологическое исследование.

12. Что из перечисленного не является этиологическим фактором в развитии рака щитовидной железы?

- А. Наличие неопластических процессов в ткани щитовидной железы.
- Б. Ионизирующее излучение.
- В. Длительная стимуляция организма повышенным содержанием тиреотропного гормона.
- Г. Наличие тиреотоксического зоба.
- Д. Гипотиреоз.

13. У больной 50 лет папиллярный рак щитовидной железы $T_2N_0M_0$ с локализацией в правой доле. Какое лечение следует ей провести?

- А. Энуклеация опухоли.
- Б. Гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка щитовидной железы.
- В. Комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией.
- Г. Комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией.
- Д. Самостоятельная лучевая терапия.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Больная 38 лет поступила с жалобами на слабость, периодическую диарею и наличие увеличенных лимфатических узлов в правой надключичной области, принятых врачом за туберкулёзный лимфаденит. В анамнезе: мать умерла вроде бы от зоба, страдала гипертонической болезнью. При пальпации изменений в щитовидной железе не выявлено. При УЗИ в правой доле щитовидной железы определён опухолевый узел повышенной эхогенности величиной до 0,8 см в диаметре. В левом надпочечнике – объёмные образования.

Вопросы

- Назовите наиболее вероятный диагноз.
- Перечислите необходимые методы уточняющей диагностики.
- Определите тактику лечения.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Б; 2. А; 3. Б; 4. Б; 5. Б; 6. А; 7. В; 8. А; 9. В; 10. А; 11. В; 12. Б.

Ситуационная задача

- Наиболее вероятный диагноз – рак правой околоушной слюнной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи справа T4N1Mx.
- Для подтверждения диагноза необходимо цитологическое исследование пунктата, полученного из опухоли околоушной области и из шейного лимфатического узла.
- Исследования, позволяющие уточнить стадию процесса, следующие – ультразвуковое исследование околоушной железы, лимфатических узлов шеи, печени; рентгенография органов грудной клетки; компьютерная томография челюстно-лицевой зоны и основания черепа.

3.3. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют около 1% всех злокачественных новообразований. Основное место среди них занимают эпителиальные опухоли. Рак щитовидной железы

чаще наблюдают у женщин (66–83%) и наиболее часто диагностируется в возрасте 30–60 лет, однако у 6% пациентов он диагностируется в возрасте до 14 лет. Наиболее часто встречаются больные в возрасте 30–60 лет, однако 6% пациентов находятся в возрасте до 14 лет. Есть данные о развитии радиационно индуцированных опухолей щитовидной железы. Минимальный латентный период развития опухоли после облучения составляет примерно 5 лет, максимальный период не определён. Эффект лучевого воздействия сильнее выражен у детей и подростков, так как у них щитовидная железа более восприимчива к облучению.

По данным ВОЗ, смертность от рака щитовидной железы равна 0,21–1,51 на 100 тыс. мужчин и 0,7–1,91 на 100 тыс. женщин. Диагностика рака щитовидной железы часто весьма затруднительна. Это обусловлено многообразием гистологических форм опухоли и сложностью разграничения доброкачественных и злокачественных новообразований.

Общая цель практического занятия

На основе знаний анатомии, физиологии, патологической физиологии, клинических проявлений заболевания студенты должны научиться диагностировать рак щитовидной железы, освоить методы клинической, морфологической, радиоизотопной, рентгенологической диагностики рака щитовидной железы, уметь сформулировать полный клинический диагноз, выбрать и обосновать метод лечения.

В результате подготовки к занятию студент должен знать:

- анатомию и физиологию щитовидной железы;
- эпидемиологию рака щитовидной железы;
- патологическую анатомию рака щитовидной железы (макро- и микроскопическое строение опухоли, пути лимфогенного и гематогенного метастазирования);
- классификацию рака щитовидной железы по стадиям заболевания;
- клинические проявления заболевания;
- методы диагностики рака щитовидной железы;
- принципы лечения рака щитовидной железы.

Методические рекомендации для отработки учебно-целевых вопросов

Все формы рака щитовидной железы делят на три группы, отличающиеся друг от друга гистологическим строением и клиническим течением.

I группа — высокодифференцированные опухоли из А и В-клеток, отличающиеся низкой степенью злокачественности (папиллярные и фолликулярные аденокарциномы, неинкапсулированная склерозирующая аденокарцинома), составляют около 85%.

II группа — опухоли со средней степенью дифференцировки клеток (рак из клеток Асканази (Гюртле), опухоль Лангганса, или модулярный рак солидный рак с амилоидозом стромы). По степени злокачественности они занимают промежуточное положение между высокодифференцированными и недифференцированными опухолями составляют 10–12%.

III группа — недифференцированный рак, плоскоклеточный рак. Характерна высокая степень злокачественности. Встречаются в 5% случаев.

Злокачественные опухоли щитовидной железы относят к дисгормональным опухолям. Ведущее значение в их возникновении отводят недостаточности синтеза тиреоидных гормонов, что обуславливает увеличение продукции тиреотропного гормона гипофиза и гиперплазию ткани щитовидной железы — вначале диффузную, а затем очаговую с образованием аденом и опухолей. Озлокачествление тиреотоксического зоба встречаются крайне редко.

На развитие рака щитовидной железы влияет и уровень потребления йода. Наличие или отсутствие йодного дефицита не меняет частоту возникновения рака, но может определять его гистологический тип: при йодной профилактике папиллярный рак встречаются чаще фолликулярного более чем в 6 раз.

Классификация рака щитовидной железы

Клиническая классификация TNM

T — распространённость первичной опухоли.

T_x — определить в полной мере распространённость первичной опухоли невозможно.

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T₁ — опухоль до 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T₂ — опухоль до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T₃ — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T₄ — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидного железа.

Во всех категориях выделяют: а) солитарные опухоли; б) многофокусные опухоли (классификация по наибольшему узлу).

N — поражение регионарных лимфатических узлов.

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N₁ — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N_{1a} — вовлечены шейные лимфатические узлы на стороне поражения.

N_{1b} — вовлечены шейные лимфатические узлы с обеих сторон, или срединные на противоположной стороне, медиастинальные.

Наиболее объективно соответствие клинического течения и морфологии опухоли отражено в нижеследующей классификации рака щитовидной железы (табл. 3-5).

Клиническая картина

В клинической картине заболевания можно выделить три группы основных симптомов.

1. Местные симптомы: изменение размеров, консистенции, подвижности щитовидной железы.

2. Симптомы, связанные с нарушением функции близлежащих органов.

3. Общие симптомы, обусловленные преимущественно метастазами.

В начальных стадиях развития рака щитовидной железы клиническая картина крайне скудна. Основным местным симптомом — появление плотного участка (одного или нескольких) в железе. Если злокачественная опухоль развивается на фоне зоба, то симптомом рака можно считать быстрое увеличение железы и образование уплотнений в каком-нибудь её участке.

Таблица 3-5. Группировка по стадиям

Стадия	Папиллярный и фолликулярный рак (до 45 лет)	Папиллярный и фолликулярный рак (45 лет и старше)
I	Любое T, любое N, M ₀	T ₁ N ₀ M ₀
II	Любое T, любое N, M ₁	T ₂ -T ₃ N ₀ M ₀
III	—	T ₄ N ₀ M ₀ ; любое T, N ₁ M ₀
IV	—	Любое T, любое N, M ₁
	Медулярный рак	
I	T ₁ N ₀ M ₀	
II	T ₂ -T ₄ N ₀ M ₀	
III	Любое T, N ₁ M ₀	
IV	Любое T, любое N, M ₁	
	Недифференцированный рак	
IV	Любое T, любое N, любое M (все случаи относят к IV стадии)	

К поздним симптомам относят спаяние железы с трахеей или мышцами (вторая группа симптомов). Кроме этого могут наблюдать изменение голоса, нарушение дыхания, дисфагию.

Нередко, особенно при высоко дифференцированных опухолях, первый признак рака щитовидной железы — метастатическое поражение лимфатических узлов на шее (третья группа симптомов).

Длительность заболевания в основном зависит от морфологического строения опухоли и может исчисляться годами (папиллярный рак) или не превышает 12–18 мес (плоскоклеточный или недифференцированный рак).

Диагностика

Как правило, поставить диагноз на основе жалоб, изучения анамнеза и данных физикального обследования, особенно на ранних стадиях, очень трудно. Правильный диагноз рака до операции устанавливают в среднем у 65% пациентов. Наиболее подозрительны в отношении злокачественного новообразования узлы в верхнем полюсе и области перешейка у молодых пациентов. Цитологическая диагностика позволяет подтвердить диагноз в 91,3–95,5% случаев.

Из дополнительных методов исследования ведущая роль принадлежит УЗИ, позволяющему оценить как состояние щитовидной железы, так и зон регионарного лимфооттока, применяют радиоизотопное исследование (сканирование железы с радиоактивным йодом), рентгенологическое исследование. Большое значение в постановке диагноза играет морфологическое исследование пунктата из опухоли, в том числе полученного под контролем УЗИ при непальпируемых опухолях.

Решающее значение в диагностике имеет гистологическое исследование удалённой во время хирургического вмешательства опухоли и лимфатических узлов.

Также необходимо рентгенологическое исследование лёгких, костей, пищевода для выявления возможных метастазов и непосредственного поражения опухолью этих органов.

Лечение

В лечении рака щитовидной железы следует придерживаться принципа индивидуализации, основанного на учёте распространён-

ности опухоли и её клинико-морфологической формы, особенностях течения заболевания, отношении опухоли к радиоактивному йоду и степени чувствительности к лучевой энергии, общего состояния больного и др.

Благоприятные отдалённые результаты достигаются при правильно выполненном хирургическом лечении высокодифференцированных форм рака щитовидной железы. Объём оперативного вмешательства зависит от стадии процесса, степени дифференцировки опухоли и возраста больного.

При дифференцированных карциномах, небольших размерах опухоли, не выходящей за пределы доли, отсутствии макроскопических изменений в области перешейка и регионарных метастазов на непоражённой стороне (I и II стадии) молодым пациентам выполняют экстрафасциальное удаление доли с резекцией перешейка. У пожилых пациентов, особенно мужчин, предпочтительна экстрафасциальная субтотальная резекция щитовидной железы. При локализации опухоли в области перешейка, небольшом узле и отсутствии регионарных метастазов удаляют перешеек и медиальные отделы обеих долей. При наличии регионарных метастазов с одной стороны удаляют соответствующую долю, перешеек и медиальный отдел другой доли.

Экстирпация щитовидной железы показана при дифференцированных карциномах и медуллярных раках, если опухоль выходит за пределы доли или есть узлы в противоположной доле, а также при наличии регионарных метастазов с обеих сторон или на противоположной стороне. При обнаружении метастазов в регионарных лимфатических узлах производят шейную лимфаденэктомию: фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи с одной или двух сторон (при одиночных, смещаемых метастазах), либо (реже) операция Крайля при прорастании опухоли во внутреннюю яремную вену и грудиноключично-сосцевидную мышцу.

При недифференцированном раке (всегда IV стадия) хирургическое лечение невозможно и прогноз неблагоприятный.

При рецидивах рака характер повторного оперативного вмешательства зависит от объёма первой операции и чаще всего это тиреоидэктомия с последующей радиотерапией и гормонотерапией.

После экстирпации и субтотальной резекции щитовидной железы всегда необходимо проведение заместительной терапии тиреоидны-

ми гормонами, доза зависит от объёма операции, возраста больного и индивидуальной чувствительности к препарату.

Основные осложнения радикальных экстрафасциальных операций на щитовидной железе: гипотиреоз различной степени (лёгкий, средней тяжести и тяжёлый), парез или паралич возвратного нерва и недостаточность функции околощитовидных желёз — гипопаратиреоз.

Частота рецидивов при раке щитовидной железы составляет 15–30% при дифференцированных и 60–80% при недифференцированных злокачественных новообразованиях. Основной причиной рецидива рака (у 90,6% пациентов) считают нерадикальный характер первичного вмешательства.

При высокодифференцированных опухолях пятилетняя выживаемость составляет 90–95%, при опухолях II группы — 84%, а при низкодифференцированных опухолях прогноз крайне неблагоприятный: более 75% больных погибают в первый год после лечения.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Какое заболевание наиболее часто трансформируется в рак околоушной слюнной железы?

- А. Мономорфная аденома.
- Б. Плеоморфная аденома.
- В. Хронический сиаладенит.
- Г. Слюннокаменная болезнь.
- Д. Инфекционный паротит.

2. Парез какого нерва является проявлением злокачественных опухолей околоушной слюнной железы?

- А. Лицевого.
- Б. Добавочного.
- В. Подъязычного.
- Г. Языкоглоточного.
- Д. Возвратного.

3. Какой морфологический вариант злокачественных опухолей околоушной слюнной железы встречается чаще?

- А. Мукоэпидермоидный.

- Б. Аденокистозный.
- В. Плоскоклеточный.
- Г. Ацинозноклеточная опухоль.
- Д. Недифференцированная карцинома.

4. Каков минимальный объем хирургического вмешательства на околоушной слюнной железе при раке?

- А. Энуклеация опухолевого узла.
- Б. Субтотальная резекция.
- В. Паротидэктомия.
- Г. Паротидэктомия с сохранением ветвей лицевого нерва.

5. Какой план лечения показан при цитологически верифицированной цилиндроме околоушной слюнной железы?

- А. Комбинированный с операцией на первом этапе.
- Б. Комбинированный с облучением на первом этапе.
- В. Только хирургическое лечение.
- Г. Только лучевая терапия.
- Д. Химиолучевой метод.

6. Какой морфологический вариант опухоли слюнной железы характеризуется наиболее агрессивным течением?

- А. Недифференцированный рак.
- Б. Рак из плеоморфной аденомы.
- В. Ацинозноклеточная опухоль.
- Г. Плоскоклеточный рак.
- Д. Мукоэпидермоидный рак.

7. К обязательным диагностическим исследованиям при раке околоушной слюнной железы не относят.

- А. Пункционную биопсию с цитологическим исследованием.
- Б. Ультразвуковое исследование железы и лимфатических узлов шеи.
- В. Контрастную сиалографию.
- Г. Рентгенографию органов грудной клетки.

8. Ацинозноклеточная опухоль околоушной слюнной железы встречается.

- А. Только у женщин.

- Б. Только у мужчин.
- В. Одинаково часто у мужчин и у женщин.

9. Отдаленными метастазами аденокистозного рака околоушной слюнной железы чаще всего поражаются.

- А. Отдаленные лимфатические узлы и кости.
- Б. Отдаленные лимфатические узлы и легкие.
- В. Кости и легкие.
- Г. Кости и печень.
- Д. Отдаленные лимфатические узлы и печень.

10. Для какого морфологического варианта злокачественных опухолей околоушной слюнной железы характерен быстрый рост?

- А. Недифференцированный рак.
- Б. Рак из плеоморфной аденомы.
- В. Аденокистозный рак.
- Г. Ацинозно-клеточная опухоль.
- Д. Верно Б и В.

11. При опухолях развивающихся в глоточном отростке околоушной слюнной железы наиболее типичным симптомом является.

- А. Асимметрия мимической мускулатуры.
- Б. Девиация языка.
- В. Асимметрия зева.
- Г. Нарушение слюноотделения.

12. При злокачественной опухоли околоушной слюнной железы с поражением всех ветвей лицевого нерва показана операция в объеме.

- А. Паротидэктомии с сохранением ветвей лицевого нерва.
- Б. Паротидэктомия без сохранения ветвей лицевого нерва.
- В. Субтотальная резекция железы.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Больная 45 лет обратилась с жалобами на внезапно возникшую асимметрию лица с ограничением мимики справа. За несколько месяцев до этого отмечала постепенно нарастающую «припухлость» в области правой щеки. При осмотре – признаки пареза маргиналь-

ной ветви правого лицевого нерва. В правой околоушно-жевательной области пальпируется плотно-эластическое, ограниченно-смещаемое образование без четких контуров до 4 см в диаметре, инфильтрирующее кожу, в верхней трети шеи справа пальпируется плотный, безболезненный, смещаемый лимфатический узел до 2 см в диаметре.

Вопросы

- Назовите наиболее вероятный диагноз и предположительную стадию заболевания.
- Какие исследования необходимо провести для подтверждения диагноза и уточнения распространенности процесса?
- Каков возможный план лечения?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Г; 2. А; 3. В; 4. А; 5. Д; 6. Д; 7. В; 8. Д; 9. А; 10. Д; 11. В; 12. Г; 13. Б.

Ситуационная задача

- Диагноз – синдром MEN 1б: медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах правой надключичной области, феохромоцитоме левого надпочечника.
- Пункция опухолевого узла в щитовидной железе и узлов правой надключичной области под контролем УЗИ с цитологическим исследованием; определение уровня кальцитонина сыворотки крови; исследование суточной мочи на содержание катехоламинов, генетическое консультирование для подтверждения семейного характера заболевания.
- При верификации предполагаемого диагноза – хирургическое лечение: тиреоидэктомия с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи справа, левосторонняя адреналэктомия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И., Демидов Л.В., Поляков Б.И. Основы современной онкологии: Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. – М., 2002. – С. 78–110.

2. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. — М., 2004. — С. 140–173.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М., 2000.
4. Пачес А.И. Рак щитовидной железы. — М., 2000.
5. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. М.: МИА, 2008.

Модуль 4

Рак лёгкого

На протяжении последних десятилетий во всех высокоразвитых индустриальных странах наблюдают абсолютный и относительный рост заболеваемости раком лёгкого. Во многих из них в структуре онкологических заболеваний рак лёгкого занимает первое место как по заболеваемости, так и по смертности (США, Англия, Австрия, Канада, Финляндия и др.). Рак лёгкого у мужчин в США выявляется у 22% заболевших и 33% умерших. Смертность от рака лёгкого в США больше, чем от рака желудка, толстой кишки, предстательной железы и поджелудочной железы вместе взятых.

В структуре заболеваемости в России у мужчин первое место также занимает рак лёгкого (21,9% в 2005 г.). Заболеваемость составляет 25–40 случаев и более на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 4–7:1 (с тенденцией к сокращению этого различия). Именно поэтому вопросы диагностики и лечения данного заболевания становятся всё более актуальными. К сожалению, есть большие затруднения в проведении ранней диагностики рака лёгкого и как следствие, основной вид лечения — радикальное оперативное вмешательство — удается выполнить только 13–20% больным. Отдалённые результаты лечения нельзя признать удовлетворительными: пятилетняя выживаемость в III стадии заболевания составляет 15–25%.

Выделяют следующие этиологические факторы рака лёгкого.

1. Курение служит причиной 85–90% случаев рака лёгкого, курильщики заболевают в 30 раз чаще некурящих. При пассивном курении риск рака лёгких возрастает в 1,5 раза.

- Риск заболеть зависит от общего числа выкуренных сигарет, выражаемого в пачко/годах. Смертность от рака лёгкого начинает заметно возрастать после 10 пачко-лет. Среди людей, выкуривающих более 2 пачек в день, от рака лёгкого умирает каждый седьмой.
- После отказа от курения риск рака лёгкого постепенно уменьшается, через 15 лет он приближается к риску для некурящих.

- Курение повышает риск развития всех основных гистологических типов рака лёгкого.
- 2. Асбест — фактор риска мезотелиомы, но он повышает риск и рака лёгкого, особенно у курильщиков (дополнительно в 3 раза).
- 3. Радиоактивное излучение повышает риск мелкоклеточного рака лёгкого. До 6% случаев рака лёгкого связывают с облучением радоном.
- 4. Другие вещества — соединения мышьяка, никеля, хрома, хлор-метилловый эфир, загрязнители воздуха — также способствуют развитию рака лёгкого.
- 5. Рак лёгкого служит фактором риска второго рака лёгкого, как синхронного, так и метастазного. Опухоли головы и шеи и рак пищевода также сопряжены с повышенным риском рака лёгкого.
- 6. Болезни лёгких (пневмосклероз, хроническая обструктивная болезнь лёгких).

Цель изучения модуля

На основе знаний анатомии, физиологии лёгких, этиологии и патогенеза, клинических проявлений рака лёгких студенты должны знать методику обследования больных, методы и способы ранней диагностики данного заболевания, уметь провести дифференциальную диагностику, сформулировать клинический диагноз, выбрать и обосновать метод лечения.

В результате подготовки к занятию студент должен знать:

- нормальную, топографическую анатомию и физиологию лёгких (кровоснабжение, пути оттока лимфы, функциональные особенности и др.);
- эпидемиологию рака лёгких;
- предраковые заболевания лёгких;
- патологическую анатомию рака лёгкого (макроскопическое и микроскопическое строение опухоли, пути метастазирования);
- классификацию рака лёгкого по локализации, форме роста и стадии заболевания;
- симптомы и механизмы их возникновения в зависимости от локализации и характера течения рака лёгкого;
- методы ранней диагностики рака лёгкого;
- дифференциальную диагностику рака лёгкого с другими заболеваниями;
- принципы лечения рака лёгкого, основные типы оперативных вмешательств, лучевую терапию и химиотерапию, комбиниро-

ванные методы лечения, показания и противопоказания к каждому виду лечения;

- непосредственные и отдалённые результаты лечения, факторы прогноза, вопросы профилактики рака лёгкого;
- деонтологические принципы, необходимые для курации больного раком лёгкого.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОТРАБОТКИ УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫХ ВОПРОСОВ

Рак несколько чаще развивается в правом лёгком (51,4%) и реже — в левом (48,6%). Чаще поражены верхние доли (60%).

Макроскопически по типу роста опухоли различают экзофитные (эндобронхиальные), когда опухоль растёт в просвет бронха, и эндофитные (экзобронхиальные), когда опухоль растёт в сторону лёгочной паренхимы, а также промежуточные формы роста.

Патологическая анатомия и клиническое течение

А. Мелкоклеточный рак (15% случаев рака лёгкого). В 95% случаев опухоль расположена центрально. Характерна диссеминация уже к моменту постановки диагноза. Отдалённые метастазы обычно появляются в головном мозге, костном мозге, печени, часто бывает плевральный выпот. Рецидив после химио- и лучевой терапии возможен как в месте первоначального поражения, так и в других местах в виде новых очагов.

Б. Немелкоклеточный рак (85% случаев рака лёгкого). В эту группу ввиду сходства клинической картины и лечения объединяют аденокарциному, плоскоклеточный и крупноклеточный рак.

1. Плоскоклеточный рак (в России около 60%, в Японии менее 40% случаев немелкоклеточного рака). По сравнению с другими гистологическими типами плоскоклеточный рак лёгкого дольше остаётся локализованным и чаще даёт местные рецидивы после операции или лучевой терапии.

2. Аденокарцинома (в России менее 40%, в Японии отмечен рост случаев немелкоклеточного рака). Основной тип рака лёгкого у некурящих, особенно у молодых женщин. Тем не менее большинство случаев обусловлено курением. В последние годы заболеваемость аденокарциномой лёгкого возросла.

Аденокарциному чаще, чем плоскоклеточный рак, выявляют в виде периферической круглой тени в лёгком. Более чем у половины больных при такой клинической картине находят метастазы в регионарных лимфатических узлах. Аденокарцинома и крупноклеточный рак имеют сходное течение: типично обширное гематогенное метастазирование с поражением костей, печени, головного мозга.

Анатомические особенности строения легких

Большое количество лимфатических сосудов создаёт благоприятные анатомические условия для разнообразного, обильного и раннего метастазирования злокачественной опухоли. Метастазирование рака лёгкого происходит лимфогенным и гематогенным путём. Различают три лимфатических барьера на пути оттока лимфы из лёгкого: пульмональные лимфатические узлы, расположенные в толще лёгкого по ходу бронхов и сосудов, бронхолёгочные и трахеобронхиальные, правые и левые трахеобронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы. Можно проследить определённую закономерность оттока лимфы (в направлении регионарных лимфатических узлов) от долей лёгкого, однако при блокировке вышележащих лимфатических узлов опухолью ток лимфы часто идёт ретроградно. Именно поэтому при операциях часто приходится удалять все три лимфатических барьера как регионарные зоны метастазирования.

Отдалённые метастазы наблюдают в шейных, надключичных и парааортальных лимфатических узлах. В поздних стадиях — в печени, костях, головном мозге и других органах.

Знание характера роста опухоли, гистологического строения и возможных путей метастазирования необходимо врачу, чтобы понять особенности клинической картины рака лёгкого, уметь поставить диагноз.

Классификация рака лёгкого

Классификация рака лёгкого по системе TNM (6-е издание)

Классификация применима только для рака; должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Регионарные лимфатические узлы: внутригрудные, прескаленные и надключичные.

Первичная опухоль (T)

T_x — оценка первичной опухоли невозможна; либо при цитологическом исследовании мокроты или промывных вод бронхов обнаружены опухолевые клетки, а с помощью рентгенографии или бронхоскопии первичная опухоль не определяется.

T_0 — первичная опухоль не обнаружена.

T_{is} — рак *in situ*.

T_1 — опухоль размером до 3 см, окружённая лёгочной паренхимой или висцеральной плеврой, без признаков прорастания проксимальнее долевого бронха (по данным бронхоскопии).

T_2 — опухоль, которая имеет следующие характеристики:

- размеры опухоли более 3 см;
- поражён главный бронх на расстоянии 2 см (или дистальнее) от киля трахеи;
- прорастание висцеральной плевры;
- опухоль с ателектазом.

T_3 — опухоль любого размера, распространяющаяся на грудную клетку (в том числе опухоль Панкоста), диафрагму, средостенную плевру, париетальный листок перикарда; либо опухоль главного бронха, расположенная на расстоянии менее 2 см от киля трахеи (киль не поражён). Кроме того, возможен ателектаз всего лёгкого.

T_4 — опухоль любого размера, распространяющаяся на одну из структур: средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи. Кроме того, могут быть опухолевые очаги в отдельной доле либо опухоль с метастатическим плевритом.

Поражение регионарных лимфатических узлов (N)

N_x — состояние регионарных лимфатических узлов оценить невозможно;

N_0 — метастазов в регионарных лимфатических узлах нет;

N_1 — метастазы в ипсилатеральные перибронхиальные и/или ипсилатеральные прикорневые лимфатические узлы. Возможно поражение внутрилёгочных лимфатических узлов в процессе распространения первичной опухоли;

N_2 — метастазы в лимфатические узлы средостения и/или нижние трахеобронхиальные лимфатические узлы на стороне поражения;

N_3 — метастазы в контралатеральные средостенные и прикорневые лимфатические узлы; ипсилатеральные или контралатеральные предлестничные, надключичные лимфатические узлы.

Отдалённые метастазы (M)

M_x — наличие отдалённых метастазов оценить невозможно;

M_0 — отдалённых метастазов нет;

M_1 — есть отдалённые метастазы.

Группировка по стадиям

Скрытый рак — $T_x N_0 M_0$;

0 стадия — $T_{is} N_0 M_0$;

IA стадия — $T_1 N_0 M_0$;

IB стадия — $T_2 N_0 M_0$;

IIA стадия — $T_1 N_1 M_0$;

IIВ стадия — $T_2 N_1 M_0 / T_3 N_0 M_0$;

IIIA стадия — $T_1 N_2 M_0 / T_2 N_2 M_0 / T_3 N_1 M_0 / T_3 N_2 M_0$;

IIВ стадия — любая $T N_3 M_0 / T_4$ любая $N M_0$;

IV стадия — любая T любая $N M_1$.

Клиническая картина рака лёгкого

Клиническая картина рака лёгкого весьма разнообразна и зависит от локализации, стадии заболевания, анатомического типа роста опухоли, гистологического строения и предшествующих раку заболеваний лёгкого.

Клинико-анатомическая классификация рака лёгкого по**А.И. Савицкому:**

- центральный рак (эндобронхиальный, перибронхиальный, разветвлённый) — наиболее часто встречающаяся форма, развивается из эпителия главного бронха, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов;
- периферический рак (шаровидный, пневмониелоподобный, рак верхушки лёгкого — Панкоста) развивается из альвеолярного эпителия или эпителия мелких бронхов;
- атипичные формы (в зависимости от особенностей метастазирования — медиастинальная, карциноматоз лёгкого, костная, мозговая, печёночная и др.).

Основной и наиболее ранний симптом центрального рака лёгкого — кашель, вначале сухой, в последующем — надсадный (особенно по ночам), с выделением мокроты с прожилками крови (признак распада опухоли). В дальнейшем появляются боли в грудной клетке, чаще всего обусловленные прорастанием опухолью плевры или связанные с ателектазом и неспецифическим плевритом.

По мере роста опухоли происходит сужение просвета бронха и нарушение вентиляции соответствующей доли или сегмента лёгкого. Вначале развивается гиповентиляция, затем ателектаз и в дальнейшем — пневмонит, для которого характерны внезапный подъём температуры, усиление кашля. В клинической картине могут преобладать такие общие симптомы, как недомогание, необъяснимая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности, похудание, субфебрильная температура. Иногда наблюдают гипертрофическую лёгочную остеоартропатию — синдром Мари–Бамбергера (гипертрофия, обызвествление и окостенение надкостницы мелких трубчатых костей, а также костей предплечий и голени). Клинически он проявляется в виде утолщения кончиков пальцев кистей, принимающих форму «барабанных палочек»; отмечают боли в конечностях, особенно в суставах. Однако этот синдром неспецифический и может встречаться при различных обменных нарушениях (нередко при хронических болезнях лёгких и сердца).

В противоположность центральному раку, клиническая картина периферического рака относительно бедна. Опухоль долгое время развивается в периферической зоне лёгкого, вдали от крупных бронхов, не вызывая заметной реакции лёгочной ткани, а соответственно, и никаких симптомов. Именно поэтому опухоль часто обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании. Первый клинический симптом — боль в груди на стороне поражения, появляющаяся при прорастании опухолью плевры. Одышка и степень её выраженности зависят от величины и положения опухоли. При прорастании опухоли в бронхи появляются кашель и кровохарканье. При периферическом раке чаще происходит диссеминация опухоли по плевре и образование плеврального экссудата. Пневмониеподобная форма периферического рака лёгкого протекает с симптомами, во многом напоминающими пневмонию. Рак верхушки лёгкого (опухоль Панкоста) из-за частого распространения опухолевого инфильтрата через купол плевры на задние участки I–II рёбер, на дуги нижних шейных позвонков и на ствол симпатического нерва приводит к своеобразной клинической картине, в которой преобладают боли в области плечевого сустава, плеча и синдром Горнера.

Клиническая картина атипических форм рака лёгкого обусловлена метастазами; первичный очаг в лёгком не удастся выявить доступными диагностическими методами. Медиастинальную форму рака лёгкого выделяют из-за особенностей, обусловленных ростом мета-

статических опухолевых узлов в средостении. Она характеризуется выраженным компрессионным синдромом, степень которого зависит от локализации и размера соответствующих групп лимфатических узлов. При поражении лимфатических узлов, расположенных вокруг верхней полой вены, безымянной и непарной вен, преобладают симптомы сдавления вен (одутловатость лица, шеи, одышка, цианоз, расширение подкожной венозной сети на грудной стенке).

Преимущественно левостороннее расположение опухолевых узлов в средостении обуславливает компрессионный парез возвратного гортанного нерва с появлением охриплости вплоть до развития афонии. При поражении задней группы медиастинальных лимфатических узлов возможны симптомы сдавления симпатического нерва (болевой синдром) и сдавление пищевода (дисфагия).

Для атипичного первичного карциноматоза лёгких характерны множественные очаговые метастазы в лёгких, на фоне которых первичный очаг обычно не выявляют. Клинически это проявляется одышкой вследствие поражения большой дыхательной поверхности лёгких. Симптомы рака лёгкого, связанные с прорастанием опухоли различных анатомических образований, а также регионарным и отдалённым метастазированием, очень разнообразны.

Методы диагностики рака лёгкого

Диагностика рака лёгкого трудна на всех стадиях развития опухоли. В раннем периоде симптомов нет, в поздних стадиях — большие затруднения в дифференциальной диагностике. Выявление ранних стадий шаровидной формы периферического рака лёгкого возможно при профилактической флюорографии. В других случаях ранняя диагностика возможна при определённой форме диспансерного наблюдения. Эта работа требует участия высококвалифицированных специалистов, а детальное уточняющее обследование больных может быть осуществлено в высокоспециализированных торакальных отделениях. Прежде всего организуют пульмонологические консультативные (онкологические) комиссии из компетентных специалистов (статистиков, онкоэпидемиологов, цитологов, пульмонологов, хирургов, рентгенологов и др.) по формированию групп онкологического риска. Группы формируют, используя опросно-анкетный метод. Факторами риска при раке лёгких следует считать: возраст старше 45 лет у мужчин и 50 лет у женщин, профессиональные вредности (работники газонефтехимической промышленности,

шахтёры, асфальтировщики, работники, контактирующие с цементом, асбестом, хромом и т.д.), курение табака, хронические воспалительные заболевания лёгких и др. Лицам из группы повышенного риска необходимо не менее 2 раз в год проводить специальные исследования (цитологический скрининг). Как показывает опыт ведущих лечебных учреждений нашей страны, у 3–15% взятых на учёт в группу риска диагностируют IV степень атипии клеток. Этим пациентам необходимо проводить дополнительное уточняющее обследование в специализированных диагностических бронхоторакальных отделениях.

В более поздних стадиях первичную диагностику проводят на основе сбора анамнеза, физического, лабораторного, рентгенологического и эндоскопического исследований. Особое внимание следует обращать на больных, страдающих длительным кашлем, кровохарканьем и периодическим повышением температуры. При физическом исследовании необходимо обращать внимание на ограничение подвижности грудной клетки, зоны укорочения лёгочного звука и ослабления дыхания. Во всех случаях для подтверждения диагноза важно многократное исследование мокроты на атипичные и опухолевые клетки.

Основной метод диагностики рака лёгкого — рентгенологический. При периферическом раке на рентгенограммах выявляют округлую плотную тень опухоли с довольно чёткими бугристыми контурами. При наличии сопутствующих воспалительных процессов в лёгких диагностика затруднена. Для центрального рака характерны симптомы гиповентиляции или ателектаза всего лёгкого, доли или сегмента. Однако чаще всего такие симптомы — манифестация далеко зашедшего процесса, не подлежащего радикальному оперативному вмешательству.

Диагностика более ранних форм заболевания затруднена и требует онкологической настороженности врача общего профиля. Полагаясь на данные рентгеноскопии и рентгенографии в одной проекции, врач не всегда правильно сопоставляет клиническую картину и результаты рентгенологического исследования, не проводит более полное пульмонологическое обследование больного. Следует заметить, что в неясных случаях необходимо проводить тщательное томографическое исследование лёгкого, бронхиального дерева и средостения. КТ — чрезвычайно информативный метод исследования, он позволяет получить более чёткие очертания первичного очага при перифе-

рическом раке лёгкого, особенно при выраженной воспалительной реакции вокруг опухоли, «закрывающей» первичную опухоль. При центральном раке лёгкого КТ выявляет нечёткость, деформацию и узурацию стенок бронха, сужение просвета бронха, увеличенные лимфатические узлы в области средостения и корней лёгких. Обследование необходимо заканчивать эндоскопическим исследованием с биопсией опухоли или (при периферическом раке) катетеризацией мелких бронхов с взятием материала для цитологического исследования. При необходимости в специальном диагностическом отделении проводят чрезбронхиальную пункцию первичного очага и увеличенных лимфатических узлов или трансторакальную пункцию субплеврально расположенной опухоли.

Этапы диагностики рака лёгкого

I. Инструментальные исследования

- Рентгенография грудной клетки.
- КТ грудной клетки и брюшной полости (включая надпочечники). При определении стадии рака лёгкого КТ грудной клетки явно превосходит рентгенографию, диагностическая точность КТ составляет 70%. КТ позволяет оценить распространённость первичной опухоли и состояние лимфатических узлов, выявить плевральный выпот. МРТ редко даёт дополнительную информацию.

II. Верификация диагноза

Перед назначением дальнейшего обследования необходимо получить морфологическое подтверждение диагноза; начать нужно с наименее инвазивного вмешательства.

- Исследование мокроты. Многократное цитологическое исследование мокроты бывает положительным в 60–80% случаев центрального рака лёгкого и в 15–20% случаев периферического.
- Бронхоскопия показана почти всегда, за исключением мелких периферических опухолей.
- Биопсия периферических лимфатических узлов.

III. Дальнейшее обследование

После верификации диагноза необходимо установить, ограничена ли опухоль грудной клеткой (когда возможно радикальное лечение) или же процесс диссеминированный.

- Сцинтиграфия костей показана всем больным раком лёгкого.
- Рентгенография костей: обследуют зоны болезненности и зоны накопления радиофармпрепарата.
- КТ или МРТ головного мозга назначают всем больным мелколеточным раком, так как вероятность бессимптомных метастазов составляет 10%.
- Трансторакальная и трансбронхиальная пункция.

Принципы лечения рака лёгкого

В настоящее время для лечения рака лёгкого применяют хирургический, лучевой и химиотерапевтический методы лечения или сочетания их в различной комбинации. Выбор метода лечения зависит от локализации, клинико-анатомических форм опухоли, стадии, гистологической структуры опухоли, степени дифференцировки её клеток, функциональных возможностей больного, особенно от состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Хирургическое лечение эффективно в I, II и в некоторых случаях III стадии при плоскоклеточном раке лёгкого и аденокарциноме. При недифференцированном раке лёгкого предпочтение должно быть отдано лучевому и лекарственному лечению. Среди операций различают типовые (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия) и комбинированные операции, во время которых выполняют резекцию соседнего анатомического образования (части диафрагмы, грудной стенки, перикарда). Если локализация центрального рака лёгкого позволяет отсечь долевого бронх, отступив не менее 2 см от края опухоли, и нет метастазов в прикорневых и трахеобронхиальных лимфатических узлах, то показана лобэктомия. Большие возможности для проведения этой операции также есть при периферическом раке. Во всех остальных случаях показана пневмонэктомия с удалением бифуркационных, трахеобронхиальных лимфатических узлов с жировой клетчаткой на стороне поражения.

При малодифференцированных формах рака показана пневмонэктомия из-за частого и более широкого метастазирования в регионарные лимфатические узлы. В последние годы более перспективен комбинированный метод, состоящий из предоперационной лучевой терапии и радикальной операции. Предоперационная лучевая терапия направлена на снижение биологической активности опухоли и уменьшение её размеров, а также на уничтожение субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах. В результате дости-

гают снижения частоты рецидивов и метастазирования. Облучение обычно проводят с использованием современных гамма-аппаратов и ускорителей лёгких частиц с энергией 15–25 МэВ средними фракциями по 5 Гр ежедневно в течение 5 дней до суммарной очаговой дозы 25 Гр, а оперативное вмешательство проводят через 2–4 дня после окончания лучевой терапии. В тех случаях, когда есть сомнения в радикальности проведённой операции, применяют послеоперационную лучевую терапию, которую начинают обычно через 3–4 недели после операции, суммарную очаговую дозу доводят до 30–40 Гр при ежедневной дозе 2 Гр.

Лучевая терапия как самостоятельный метод может быть проведена по радикальной или паллиативной программе. Основное показание к проведению лучевой терапии по радикальной программе — относительно небольшая опухоль при удовлетворительном состоянии больного (I–II стадия заболевания), отказавшегося от операции, либо не подлежащего оперативному вмешательству вследствие общих противопоказаний. Обычно облучение осуществляют через фигурные поля с захватом в зону облучения первичной опухоли, а также прикорневых, паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов. Области ателектазов лёгкого не облучают. При недифференцированных формах рака облучают надключичные области, всё средостение, область противоположного корня. Недельная доза составляет 10 Гр. Суммарная очаговая доза составляет 60–70 Гр.

Паллиативную лучевую терапию проводят больным в III и IV стадиях, когда уже есть метастатическое поражение всех групп регионарных лимфатических узлов или распространение опухоли на рёбра и плевру, вовлечение в процесс магистральных сосудов, метастазы в надключичной области. Суммарная очаговая доза составляет 45–50 Гр. Широкое применение получила методика лучевой терапии расщеплённым курсом. После доведения суммарной очаговой дозы до 30 Гр делают перерыв на 3 нед, после чего к очагу подводят ещё 40 Гр. Этот метод отличается лучшей переносимостью паллиативного лечения без снижения эффективности лучевого лечения.

Противопоказания к лучевой терапии: кахексия, активные формы туберкулеза лёгких, распад опухоли, кровотечения, наличие отдалённых метастазов.

В последнее время при раке лёгкого всё более широко применяют противоопухолевые химиотерапевтические препараты. Возможности

химиотерапии рака лёгкого зависят, в первую очередь, от гистологического типа опухоли. В связи с этим особо выделяют мелко-клеточный анапластический рак лёгкого у много курящих мужчин 40–45 лет, который отличается крайней злокачественностью течения, склонностью к ранней генерализации процесса и в то же время высокой чувствительностью к химиотерапевтическим и лучевым воздействиям. Остальные гистологические типы — плоскоклеточный рак (эпидермоидный), крупноклеточный рак и аденокарцинома отличаются малой чувствительностью к химиотерапевтическим воздействиям. При лечении мелкоклеточного рака лёгкого применяют схемы полихимиотерапии (комбинированной химиотерапии) с использованием следующих препаратов: циклофосамид, доксорубин, метотрексат; винкристин, этопозид, цисплатин, паклитаксел, карбоплатин, гемцитабин.

За последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что сочетание полихимиотерапии с лучевой терапией даёт лучший лечебный эффект, уменьшает число местных рецидивов. Полихимиотерапия немелкоклеточного рака малоэффективна, однако с внедрением в клиническую практику препарата гемцитабин появились определённые перспективы. Несколько большую чувствительность наблюдают при низкодифференцированных формах рака. Применение цитостатических препаратов приносит определённую пользу при экссудативных плевритах, осложняющих течение рака лёгкого.

Результаты лечения и факторы прогноза

С помощью хирургического метода лечения удаётся добиться пятилетней выживаемости лишь у 25–40% оперированных больных. Малоудовлетворительные результаты хирургического лечения чаще всего связаны с нерадикальностью операции. На длительность жизни больного влияет степень распространённости процесса, морфологическое строение опухоли лёгкого и степень дифференцировки опухолевых клеток. Так, при I стадии более 5 лет живут 48,5% пациентов, при II стадии — 41,3% и при III стадии — 18,4%. При плоскоклеточном раке лёгкого более 5 лет живут 34% больных, при железистом — 33,3%. При недифференцированном раке выживаемость составила всего 7,7%. Лучевая терапия позволяет улучшить состояние больных, продлить их жизнь. Средняя продолжительность жизни больных после лучевого лечения составляет 16–19 мес, достигая 2–3 лет, а иногда 5 лет (10%). Полихимиотерапия при мелкоклеточном раке

лёгкого позволяет получить непосредственный выраженный эффект у 75% больных, причём у 25–45% достигают полного исчезновения всех клинических признаков заболевания. Средняя продолжительность жизни составляет 8–13 мес. Только больные, у которых удаётся получить полную клиническую ремиссию, имеют реальные шансы на удлинение жизни до 2 лет и более.

Функциональная активность существенно влияет на выживаемость. Больные в удовлетворительном состоянии с минимальными симптомами болезни (функциональная активность по шкале 0 или 1) живут дольше, чем более тяжёлые больные (функциональная активность 2 и более) и им лучше помогает химиотерапия независимо от других прогностических факторов. Непреднамеренная потеря веса на 5% и более — неблагоприятный фактор прогноза.

Улучшение результатов лечения этого тяжёлого заболевания связывают с активным выявлением рака лёгкого среди населения группы риска, расширением возможностей современной диагностики, с повышением онкологической компетентности хирургов, а также снижением процента отказа больных от операции, особенно в случаях начальных стадий рака.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Рак — это злокачественная опухоль из следующей ткани.

- А. Эпителиальной.
- Б. Нервной.
- В. Хрящевой.
- Г. Костной.
- Д. Мезенхимальной.

2. Наиболее частой злокачественной опухолью у мужчин является.

- А. Рак пищевода.
- Б. Рак желудка.
- В. Рак поджелудочной железы.
- Г. Рак толстой кишки.
- Д. Рак легкого.

3. Ведущим методом получения материала для морфологической верификации диагноза центрального рака легкого является.

- А. Получение мокроты.
- Б. Фибробронхоскопия.
- В. Трансторакальная пункция.
- Г. Поднаркозная бронхоскопия.
- Д. Медиастиноскопия.

4. Какой процент развития злокачественных опухолей связан с курением?

- А. Менее 5%.
- Б. От 10–25%.
- В. Около 30%.
- Г. От 40–45%.
- Д. Более 50%.

5. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно – 1,3; В – верно 2,4; Г – верно 4; Д – верно все.

В развитии каких злокачественных опухолей имеет значение фактор курения?

- 1. Рак поджелудочной железы.
- 2. Рак легкого.
- 3. Рак слизистой оболочки полости рта.
- 4. Рак мочевого пузыря.

6. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно – 1,3; В – верно 2,4; Г – верно 4; Д – верно все.

Ультрафиолетовое излучение повышает риск развития следующих злокачественных опухолей.

- 1. Рак легкого.
- 2. Рак и меланомы кожи.
- 3. Рак языка.
- 4. Рак губы.

7. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно – 1,3; В – верно 2,4; Г – верно только 4; Д – верно все.

К периферическому раку легкого относятся.

- 1. Шаровидная форма.
- 2. Пневмониеподобная форма.

3. Рак Пенкоста.
4. Рак долевых бронхов.

8. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно 1,3; В – верно 2,4;
Г – верно только 4; Д – верно все.

К атипичным формам рака легкого относятся.

1. Пневмониеподобная форма.
2. Мозговая форма.
3. Рак долевого бронха.
4. Медиастинальная форма.

9. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно 1,3; В – верно 2,4;
Г – верно только 4; Д – верно все.

В этиологии развития опухолей имеют значение.

1. Питание.
2. Курение.
3. Вирусы.
4. Наследственность.

10. Ответьте по коду: А – верно 1,2,3; Б – верно 1,3; В – верно 2,4;
Г – верно только 4; Д – верно все.

К морфологическим формам рака легкого относятся.

1. Аденокарцинома.
2. Плоскоклеточный рак.
3. Мелкоклеточный рак.
4. Овсяноклеточный рак.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной 67 лет жалуется на боли в правом плечевом суставе с иррадиацией в шею и голову. При осмотре выявлен правосторонний птоз и экзофтальм, а также атрофия мышц правой верхней конечности. При рентгеноскопии органов грудной клетки патологии не обнаружено. На томограммах верхушки правого лёгкого – участок затемнения, расположенный субплеврально, а также узурация задних концов I и II рёбер и поперечного отростка I грудного позвонка.

Вопросы

1. Ваш предварительный диагноз?

2. Какой метод необходим для постановки диагноза?
3. Какой метод лечения применим в данном случае?
4. Как называется вышеописанный синдром (по автору)?
5. Какая гистологическая структура наиболее характерна для данного патологического процесса?

Задача № 2. Больной 60 лет, курильщик, жалуется на кашель, боли в левой половине грудной клетки, одышку при физической нагрузке. Считает себя больным в течение 6 мес. На рентгенограммах органов грудной клетки — расширение тени левого корня, имеющего полициклический контур. В периферических отделах нижней доли левого лёгкого — затемнение округлой формы, связанное «дорожкой» с корнем, диаметром 4 см.

Вопросы

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какой метод необходим для установления диагноза?
3. Какой метод диагностики необходим для уточнения распространённости патологического процесса?
4. Какой метод лечения применим в данном случае?
5. В каком объёме возможна операция у данного пациента?

Задача № 3. Больной 55 лет. Считает себя больным около 4 мес. Жалобы на одышку, кашель, осиплость голоса, расширение вен на передней поверхности грудной клетки, гиперемия, одутловатость лица. Рентгенологически — расширение тени средостения вправо и влево. На томограммах средостения — увеличение лимфатических узлов.

Вопросы

1. При каких заболеваниях можно отметить подобную клинко-рентгенологическую картину?
2. Как называется вышеописанный синдром?
3. Характерен ли данный синдром для медиастинальной формы рака лёгкого?
4. Характерен ли данный синдром для лимфогранулематоза?
5. Характерен ли данный синдром для лимфосаркомы?
6. Характерен ли данный синдром для метастазов в лимфатические узлы средостения из невыявленного первичного очага?

Задача № 4. Больной 59 лет обратился к врачу с жалобами на кашель с незначительным количеством слизистой мокроты, одышку

при физической нагрузке, субфебрильную температуру, головные боли, слабость в правых верхней и нижней конечностях. На рентгенограмме выявлен ателектаз нижней доли правого лёгкого, расширение тени средостения и правого корня. При неврологическом осмотре правосторонний гемипарез.

Вопросы

1. Ваш предварительный диагноз?
2. Какой метод обследования поможет установить окончательный диагноз?
3. Какой метод обследования поможет установить распространённость патологического процесса в грудной полости?
4. Наиболее вероятная причина неврологических симптомов.
5. Какой метод лечения применим в данном случае?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. Д; 3. Б; 4. В; 5. Д; 6. В; 7. А; 8. В; 9. Д; 10. Д.

Ситуационные задачи

Задача № 1

1. Рак верхушки правого лёгкого.
2. Трансторакальная пункция.
3. Химио-лучевое лечение.
4. Синдром Горнера.
5. Аденокарцинома.

Задача № 2

1. Периферический рак левого лёгкого.
2. Трансторакальная пункция.
3. КТ.
4. Хирургический.
5. Левосторонняя пневмонэктомия.

Задача № 3

1. Медиастенальная форма рака легкого, лимфома средостения, метастазы рака щитовидной железы в лимфоузлы средостения, метастазы рака в лимфоузлы средостения из неустановленного первичного очага.

2. Синдром верхней полой вены.
- 3–6. Да.

Задача № 4

1. Центральный рак правого лёгкого.
2. Бронхоскопия со взятием биопсии.
3. КТ.
4. Метастазы в головной мозг.
5. Химио-лучевое лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е.* Рак легкого. — М.: Радикс, 1994.
2. *Давыдов М., Горбунова В., Лактионов К., Маренич А.* Немелкоклеточный рак легкого: Современные подходы к лечению. — М.: Врач, 2007.
3. *Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х.* Атлас по онкологии. — М.: МИА, 2008.
4. *Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.* Клиническая онкопульмонология. — М., 2000.
5. *Харченко В.П., Кузьмин И.В.* Рак легкого. — М., 1994.

Модуль 5

Опухоли пищеварительного тракта

В структуре заболеваемости злокачественные опухоли пищеварительного тракта составляют около 25% у женщин и 30% у мужчин.

Цель изучения модуля: приобретение практических умений, необходимых для ранней диагностики злокачественных опухолей пищевода, желудка, печени, внепечёночных желчных протоков, поджелудочной железы, двенадцатиперстной, ободочной и прямой кишки.

5.1. РАК ПИЩЕВОДА

Проблема диагностики и лечения новообразований пищевода представляет большой интерес. В структуре онкологической заболеваемости в России рак пищевода составляет 3%, причём мужчины болеют чаще женщин примерно в 3 раза. Самая высокая заболеваемость раком пищевода отмечена в Иране (более 150 на 100 тыс. населения) и других странах Каспийского пояса, центральном и северном районе Китая. Кроме того, много случаев заболевания регистрируют в Южной Америке и некоторых регионах Африки. Большая частота рака пищевода обусловлена особенностями быта и диеты местного населения.

Показатели смертности от рака пищевода близки к показателям заболеваемости, в 2003 году смертность на первом году заболевания составила 66,7%, причиной этого выступает крайне неблагоприятный прогноз заболевания, так пятилетняя выживаемость колеблется от 5% в Европе до 10% в США и не имеет тенденции к улучшению.

С точки зрения дифференциальной диагностики важно установить частоту рака по отношению к доброкачественным заболеваниям пищевода. Согласно данным статистики, 20% приходится на воспалительные заболевания, доброкачественные опухоли и травматические повреждения пищевода, 80% — на злокачественные опухоли. В настоящее время удовлетворительное решение вопроса диагностики рака пищевода в раннем периоде тормозится не столько сложностью современных методов обследования больных, сколько недостаточным опытом врачей и оснащённостью медицинских практических

учреждений современными аппаратами, позволяющими при использовании рациональных методик обеспечить точную диагностику на всех этапах контакта больного с врачом.

Общая цель практического занятия

- На основе знания анатомии, нормальной и патологической физиологии пищевода, типичных для рака этой локализации клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных методов исследования студент должен уметь:
 - сформулировать предварительный диагноз заболевания;
 - провести дифференциальную диагностику рака пищевода;
 - определить топический и клинический диагноз заболевания.
- На основе знаний о современных возможностях в лечении рака пищевода кратко сформулировать план лечения и определить возможный прогноз.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Анатомия и физиология

Пищевод начинается на уровне перстневидного хряща (IV шейный позвонок), его длина составляет в среднем 25 см. На шее пищевод отходит влево от срединной линии и возвращается к ней на уровне V грудного позвонка, после чего он направляется вперед и входит в брюшную полость через пищеводное отверстие диафрагмы.

Пищевод имеет четыре оболочки:

- внутренняя слизистая оболочка выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием;
- подслизистая оболочка;
- двухслойная мышечная оболочка из наружного слоя продольных мышечных волокон и внутренних циркулярных;
- наружная адвентициальная оболочка.

В верхнюю треть пищевода кровь поступает из нижней щитовидной артерии, в среднюю из пищеводной ветви аорты, в нижнюю из левой желудочной артерии. Кровоотток осуществляют от верхней трети пищевода нижняя щитовидная вена, от средней трети непарная вена, от нижней трети непарная и левая желудочная вены.

Анатомически пищевод делят на шейный и внутригрудной отделы.

- Шейный отдел берёт начало от уровня перстневидного хряща до уровня яремной вырезки. Шейные и надключичные лимфатические узлы — регионарные лимфатические узлы для этого отдела пищевода.
- Внутригрудной отдел подразделяют на верхний грудной, начиная от уровня яремной вырезки до уровня бифуркации трахеи, средний грудной, занимающий верхнюю половину дистанции между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным переходом, и нижний грудной отдел, расположенный в нижней половине этого расстояния. Медиастинальные и околожелудочные лимфатические узлы — регионарные лимфатические узлы для внутригрудного отдела пищевода.

Факторы риска и предопухолевые заболевания

К предрасполагающим факторам относят употребление очень горячей, острой, грубой пищи, недостаток витаминов (ретинола и рибофлавина) и некоторых микроэлементов (меди, цинка и железа). Немаловажные факторы риска — курение и употребление крепких спиртных напитков. Предрасполагающими факторами также признаны тилоз (врождённый гиперкератоз ладоней и стоп) и синдром Пламмера–Винсона (железодефицитная анемия, атрофия слизистых, гипохлоргидрия и дисфагия).

К предраковым заболеваниям относят эзофагит, рубцовые стриктуры, язвы, полипы, пищевод Баррета, синдром Пламмера–Винсона, липомы, ахалазию и др.

- Пищевод Баррета — облигатный предрак, патологическое состояние, характеризующееся замещением эпителия пищевода железистым с формированием структур соответствующих слизистой оболочке желудка. Особое место среди предраковых изменений занимает дисплазия, нарастающая вплоть до появления рака *in situ*.
- Синдром Пламмера–Винсона часто встречаются в районах, эндемичных по раку пищевода (на побережье Каспийского и Аральского морей, в районах Заполярья). Клинически он проявляется анемией, ахлоргидрией, атрофией слизистых оболочек с последующим появлением гиперкератических участков неороговевающего плоского эпителия полости рта, глотки и пищевода. Это может быть вызвано недостатком содержания железа и витаминов при однообразном питании.

- Пептические язвы пищевода обычно сочетаются с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Язвы, локализующиеся в нижней трети пищевода, возникают вследствие недостаточности кардиального жома желудка или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. По некоторым данным, пептические язвы пищевода возникают вследствие образования эктопированным желудочным эпителием нижних отделов пищевода агрессивного желудочного сока. В клинике преобладают следующие симптомы: боль за грудиной, усиливающаяся во время еды, возможна дисфагия вследствие эзофагоспазма, изжога, отрыжка и срыгивание.
- Полипы — образования, исходящие из-под слизистого слоя, покрытые железистым эпителием. Папилломы — гиперпластические разрастания покровного эпителия и подлежащей соединительной ткани. И при полипах, и при папилломах клиника связана в основном с осложнениями этих образований (ущемление, изъязвление, кровотечение и явления дисфагии).
- Эзофагиты. Острый эзофагит развивается вследствие раздражения слизистой оболочки пищевода пищей и химическими веществами, может наблюдаться при острых инфекционных заболеваниях, острых фарингитах, гастритах. Подострые эзофагиты возникают при повторяющихся воздействиях вышеперечисленных факторов. Хроническим эзофагитам способствуют заболевания носоглотки, желудка, хронические инфекционные болезни, но наиболее часто хронические эзофагиты выступают следствием рефлюкса желудочного содержимого. Застойные эзофагиты — следствие рубцовых стриктур и ахалазии пищевода.
- Липомы, фибромы и лейомиомы озлокачиваются редко, но могут суживать просвет пищевода, что приводит к повышенной травматизации слизистой оболочки в этой области.
- Неспецифический гранулематозный регионарный стенозирующий эзофагит, протекающий по типу болезни Крона.
- Системная склеродермия, красная волчанка с вовлечением в процесс пищевода.
- Ахалазия пищевода — нервно-мышечное заболевание пищевода, в основе которого лежит нарушение рефлекторного раскрытия кардии во время акта глотания. Термин «ахалазия» сменил ранее употреблявшееся название кардиоспазм, идиопатическое или кардиотоническое расширение пищевода.

Гистологическое строение опухолей пищевода

В 89–92% случаев рак пищевода имеет плоскоклеточное строение различной степени дифференцировки. Железистое строение встречаются в 7–10% случаев, как правило, аденокарцинома развивается из пищевода Баррета. На злокачественные опухоли другого строения (диморфную, карциноид, мелкоклеточную) приходится менее 1%.

Рак пищевода возникает наиболее часто в местах физиологических сужений (устье пищевода, область дуги аорты и левого бронха, пищеводное отверстие диафрагмы). По статистике, частота возникновения опухолей в пищеводе следующая: среднегрудной отдел пищевода — 60%; нижнегрудной отдел и абдоминальная его часть — 30% и в 10% — верхний и шейный отделы.

Различают язвенный, бородавчато-папилломатозный и инфильтрирующий типы роста опухоли пищевода.

- Язвенный тип роста в ранней стадии заболевания представляет узелок в толще слизистой оболочки, который относительно быстро подвергается изъязвлению, а затем целиком превращается в язву. Для этого типа роста характерен быстрый раковый лимфангиит по стенкам пищевода (микроскопически опухолевые клетки находят в 5–6 см от визуально видимых границ опухоли).
- Бородавчато-папилломатозный (узелковый) тип роста — бородавчатые разрастания, похожие на цветную капусту. Между отдельными узелками неправильной округлой формы имеются глубокие щели. Опухоль легко травмируется, подвергается распаду. Экзофитный компонент опухоли довольно быстро приводит к дисфагии.
- Инфильтрирующий тип роста — опухоль развивается в глубоких слоях слизистой, почти сразу поражая подслизистый слой, распространяясь главным образом по окружности пищевода. Опухоли этого типа растут сравнительно медленно, поздно дают метастазы и чаще оказываются операбельными.

Классификация по системе TNM

- T — первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T₀ — первичная опухоль не определяется.
 - T_{in situ} — преинвазивная карцинома.
 - T₁ — опухоль инфильтрирует стенку пищевода до подслизистого слоя.
 - T₂ — опухоль инфильтрирует мышечную оболочку.

- T_3 – опухоль инфильтрирует все слои стенки, включая адвентициальный.
- T_4 – опухоль распространяется на соседние структуры.
- N – регионарные лимфатические узлы. Для шейного отдела пищевода регионарными считают лимфатические узлы шеи, включая надключичные; для грудного отдела – лимфатические узлы средостения и околожелудочные, исключая чревные лимфатические узлы.
 - N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
 - N_0 – регионарные метастазы не определяются.
 - N_1 – поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.
- M – отдалённые метастазы.
 - M_x – недостаточно данных.
 - M_0 – нет отдалённых метастазов.
 - M_1 – отдалённые метастазы:
 - для опухолей нижнегрудного отдела: M_{1a} – метастазы в брюшных лимфатических узлах, M_{1b} – другие отдалённые метастазы;
 - для опухолей верхнегрудного отдела: M_{1a} – метастазы в шейных лимфатических узлах, M_{1b} – другие отдалённые метастазы;
 - для опухолей среднего отдела: M_{1b} – метастазы в не регионарных лимфатических узлах или другие отдалённые метастазы.

Рак пищевода можно сгруппировать по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (табл. 5-1).

Клиническая картина

В клинической картине рака пищевода можно выделить первичные (местные симптомы), вторичные и общие симптомы.

- Первичные симптомы.
 - Дисфагия – прогрессивное и непрерывное нарастание симптомов затруднения прохождения пищи. Явления дисфагии наступают задолго до истинного (механического) сужения просвета пищевода и связаны со спазмом при раздражении изъязвленного участка пищевода (даже при опухолях небольшого размера). Дисфагию, как первый повод обращения к

Таблица 5-1. Стадии рака пищевода согласно Международной классификации по системе TNM

Стадия	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II A	T _{2,3}	N ₀	M ₀
II B	T _{1,2}	N ₁	M ₀
III	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N _{любое}	M ₀
IV	T _{любое}	N _{любое}	M ₁
IV A	T _{любое}	N _{любое}	M _{1a}
IV B	T _{любое}	N _{любое}	M _{1b}

врачу, наблюдают у 70–95% пациентов. Выделяют несколько степеней дисфагии:

- I степень — затруднено прохождение по пищеводу твёрдой пищи;
 - II степень — полужидкой пищи;
 - III степень — жидкости;
 - IV степень — полное закрытие просвета пищевода.
- Чувство полноты за грудиной при приёме пищи.
 - Усиление слюноотделения.
 - Пищеводная рвота.
 - Дурной и стойкий запах изо рта.
 - Боль перемежающаяся, в основном связанная с явлениями спазма при раздражении стенки пищевода при сопутствующем опухоли эзофагите.
- Вторичные симптомы связаны с распространением опухоли на соседние органы и ткани.
 - Боли носят постоянный характер и связаны с явлениями медиастинита.
 - Парез или паралич гортани при прорастании возвратного или блуждающего нервов.
 - Изменения в клинической картине при пищеводно-бронхиальных или пищеводно-трахеальных свищах.
 - Общие симптомы (анемия, слабость, похудание) выступают следствием опухолевой интоксикации организма и стеноза пищевода.

Течение опухолевого процесса иногда осложняется распадом опухоли, кровотечением и медиастинитом.

Диагностика

При осмотре и пальпации оценивают состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, лимфатических узлов, наличие или отсутствие болезненности в эпигастральной области и правом подреберье. Оценивают аускультативный симптом — «запаздывание шума второго глотательного движения».

Рентгенологическое исследование — один из наиболее важных методов инструментального обследования пищевода. Выполняют обзорную рентгенографию, контрастное исследование, двойное контрастирование, томографию, электрорентгенокинематографию.

Наряду с пищеводом необходимо исследовать желудок и лёгкие с обязательной томографией средостения.

Рентгенологическая семиотика поражения пищевода зависит от макроскопического вида опухоли, степени сужения пищевода, подвижности стенок. Результаты рентгенологического исследования во многом влияют на выбор доступа при планировании хирургического лечения. Так, если граница опухоли ниже дуги аорты на 7 см — левосторонний доступ между IV–VII рёбрами.

При рентгенологическом исследовании пищевода выясняют: степень сужения просвета и его супрастенотическое расширение; ригидность стенок и нарушение рельефа слизистой оболочки; протяжённость опухолевого поражения и локализацию согласно сегментарному делению (трахеальный, аортальный, бронхиальный, ретроперикардиальный, над- и поддиафрагмальный); степень выраженности околопищеводного компонента.

Рентгенологические признаки поражения пищевода:

- деформация, неровности контуров (дефекты или выбухания);
- сужения и расширения;
- исчезновение складок;
- сегментарное расширение (при изъязвлении).

Также важное место в диагностике опухолей пищевода занимают эндоскопические методы исследования пищевода, желудка и трахеобронхиального дерева. Определяют уровень и протяжённость опухолевого поражения, проксимальную границу его от резцов и распространение на смежные структуры. Чрезвычайно важна и информативна процедура окраски слизистой оболочки 2% раство-

ром Люголя, что позволяет выявить отсевы опухоли на слизистой. Глубину опухолевой инвазии стенки пищевода, возможное внеорганный распространение и поражение околопищеводных и околожелудочных лимфатических узлов позволяет определить эндоскопическая сонография.

УЗИ печени, перикардальных и забрюшинных лимфатических узлов производят обязательно. При наличии аппаратуры во время мониторинга лапароскопии выполняют УЗИ печени. В ряде случаев целесообразно выполнение медиастиноскопии по обычной методике или же левосторонним парастеральным доступом.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику рака пищевода проводят в зависимости от локализации опухоли:

- при опухоли в шейном отделе пищевода — с опухолями щитовидной железы, метастатическими опухолями, опухолями гортани, дивертикулом Циркеля;
- при новообразовании в грудном отделе — с внутригрудным зобом, опухолями заднего средостения, аневризмой аорты, с медиастинальным абсцессом, сегментарным сужением пищевода, со сдавлением пищевода лимфатическими узлами, изменёнными вследствие туберкулёзного процесса или же при лимфогранулематозе.

Следует помнить, что при длительном существовании ахалазии пищевода, вследствие привыкания больного к определённой симптоматике, легко пропустить начало развития опухоли.

Лечение

При раке пищевода используют хирургическое, лучевое и комбинированное лечение. Химиотерапия малоэффективна из-за отсутствия препаратов, влияющих на опухоли пищевода, хотя в последнее время изучают возможности проведения полихимиотерапии как компонента комплексного лечения.

Поскольку рак пищевода в большинстве случаев выявляют в поздних стадиях у пожилых пациентов с отягощённым анамнезом, радикальное хирургическое лечение выполняют сравнительно редко — 10–39% больных. В среднем в Москве радикальное хирургическое лечение оказывают в 3,8–4,1% случаев, резектабельными оказываются опухоли у 22–37% больных.

Хирургическое лечение осуществляют в вариантах паллиативной или радикальной операций. Паллиативные операции производят при появлении выраженной дисфагии и нерезектабельном или неоперабельном раке пищевода. Выполняют один из видов гастростомии или же обходные анастомозы. Определённый уровень комфортности обеспечивает гастростомия антиперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка. В некоторых случаях (опухоль не более 5 см по длиннику пищевода) может быть использовано лазерное туннелирование опухоли при эзофагоскопии. При раке верхнегрудного отдела пищевода метод выбора — резекция или экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой желудком или стеблем из большой кривизны желудка с формированием глоточножелудочного анастомоза на шее. Одномоментно производят лимфодиссекцию надключичных и глубоких шейных лимфоузлов, медиастинальную и забрюшинную лимфодиссекцию. При раке средне- и нижнегрудного отделов пищевода наиболее целесообразна субтотальная резекция пищевода с медиастинальной и абдоминальной лимфодиссекцией. Эзофагопластику осуществляют перемещённым в правую половину грудной полости желудком.

Хирургическое лечение в самостоятельном варианте применяют при T₁, если есть метастазы в регионарных лимфоузлах или инвазия опухоли за пределы слизистой оболочки оправдано комбинированное лечение с применением лучевой терапии и/или химиотерапии.

В настоящее время лучевая терапия — ведущий метод лечения рака пищевода. Её применяют как в самостоятельном варианте по радикальной программе, так и в комбинации с другими методами у 80–85% пациентов. Противопоказания к лучевой терапии: распад опухоли, угроза кровотечения, прорастание в трахею и бронхи, медиастинальные свищи. При облучении по радикальной программе к зоне опухолевого поражения подводят не менее 70 Гр, к зонам возможного субклинического распространения опухоли — 40–45 Гр. Методики облучения — статическое (многопольное), либо подвижным пучком. Всё активней внедряют внутриволостное контактное облучение опухоли в сочетании с дистанционным облучением, используют классическое фракционирование или схему динамического фракционирования.

Лучевую терапию начинают не позже чем через месяц после операции. Адювантную химиотерапию можно начинать через 1–

3 мес после операции. Используют препараты платины, блеомицин, метотрексат, проспирина хлорид.

При невозможности выполнения оперативного вмешательства возможно проведение симптоматического лечения. Основная задача — восстановление энтерального питания, что даёт шанс провести химиолучевое лечение. В настоящий момент появилась возможность выполнения эндоскопических вмешательств: реканализация просвета пищевода электро- или лазерокоагуляцией опухоли; трансмуральная интубация пищевода; установка под рентгентелевизионным контролем различных стентов.

Прогноз при раке пищевода зависит от стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость больных после операции по поводу внутриэпителиального рака — 100%, при T₁N₀M₀ — 75–85%. Прогноз при III стадии, независимо от вида проводимого лечения, всегда сомнителен. Без лечения практически все больные, независимо от стадии опухолевого процесса, умирают в течение года.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Что характерно для эпидемиологии рака пищевода?

- А. Женщины болеют чаще, чем мужчины.
- Б. Частота рака выше в возрастной группе 30–40 лет.
- В. Частота рака выше среди коренных жителей Средней Азии.
- Г. Частота рака выше среди коренных жителей Севера.
- Д. Частота плоскоклеточного рака выше, чем железистого.

2. Что служит для врача сигнальным (опорным) клиническим проявлением, позволяющим заподозрить рак пищевода?

- А. Нарушение функции пищевода — дисфагия.
- Б. Патологические выделения — гиперсаливация.
- В. Болевые ощущения при прохождении пищевого комка.
- Г. Акрокератоз базекса.

3. У 65-летней женщины развилась очаговая десквамация кожного эпителия мочек уха и ладоней, спустя месяц появилась постепенно прогрессирующая дисфагия. Наиболее вероятный диагноз.

- А. Акрокератоз базекса.

- Б. Рак пищевода.
- В. Ахалазия.
- Г. Дивертикул.
- Д. Кардиоспазм.

4. Аденокарцинома дистальной части пищевода и кардии оптимально излечивается при помощи.

- А. Лучевой терапии.
- Б. Полихимиотерапии.
- В. Еюностомии для питания.
- Г. Проксимальной субтотальной резекции желудка и нижней трети пищевода.
- Д. Реканализации пластиковой трубкой.

5. С чем связаны проблемы раннего распространения рака пищевода на средостение и несостоятельности пищеводных анастомозов?

- А. С тонким слоем слизистой оболочки.
- Б. С отсутствием подслизистого слоя.
- В. Со слабой васкуляризацией.
- Г. С отсутствием серозного покрова.

6. Каким путём лучше выявляют рентгенологически «малые формы» рака пищевода?

- А. Рентгенологическим исследованием с «густым» раствором бария.
- Б. Дыхательной полирентгенографией пищевода.
- В. Бронхоскопией.
- Г. Эксфолиативной цитодиагностикой.
- Д. Эзофагоскопией с браш-биопсией.

7. Каким путём лучше оценить распространённость процесса при стенозе рака пищевода?

- А. Рентгенологическое исследование с жидким раствором бария.
- Б. Дыхательная полирентгенография пищевода.
- В. Бронхоскопия.
- Г. Эксфолиативная цитодиагностика.
- Д. Эзофагоскопия с браш-биопсией.

8. С помощью какого метода можно судить о подвижности пищевода?

- А. Рентгенологического исследования с «густым» раствором бария.
- Б. Рентгенологического исследования с «жидким» раствором бария.
- В. Дыхательной полирентгенографии пищевода.
- Г. Эксфолиативной цитодиагностики.
- Д. Эзофагоскопии с браш-биопсией.

9. Каким путём можно исключить трахеозофагеальный свищ?

- А. Рентгенологическим исследованием с «густым» раствором бария.
- Б. Рентгенологическим исследованием с «жидким» раствором бария.
- В. Дыхательной полирентгенографией пищевода.
- Г. Бронхоскопией.
- Д. Эзофагоскопией с браш-биопсией.

10. Каким путём может быть получена морфологическая верификация состояния слизистой пищевода?

- А. Рентгенологическим исследованием с «густым» раствором бария.
- Б. Рентгенологическим исследованием с «жидким» раствором бария.
- В. Дыхательной полирентгенографией пищевода.
- Г. Бронхоскопией.
- Д. Эзофагоскопией с браш-биопсией.

11. При помощи чего оптимально лечат аденокарциному дистальной части пищевода и кардии?

- А. Лучевой терапии.
- Б. Полихимиотерапии.
- В. Еюностомии для питания.
- Г. Проксимальной субтотальной резекции желудка и нижней трети пищевода.
- Д. Реканализации пластиковой трубкой.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Больной 76 лет, в течение последнего года постепенно нарастали симптомы дисфагии, появились осиплость голоса, одышка. При осмотре: больной истощён, тургор снижен. Кожные покровы бледные, сухие, язык сухой, обложен коричневым налётом. Пульс ритмичный, частота сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление 110/60 мм рт.ст. Живот мягкий и безболезненный. При рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях определяют полный стеноз пищевода-желудочного перехода. При гистологическом исследовании биоптата поставлен диагноз аденокарцинома.

Вопросы

- Какие исследования следует провести данному больному?
- Какова тактика ведения данного больного?
- Каков прогноз?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Д; 2. А; 3. А; 4. В; 5. Б; 6. А; 7. А; 8. В; 9. Г; 10. Д; 11. Г.

Ситуационная задача

- Больному необходимо выполнить: рентгенографию и КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и печени.
- Хирургическое лечение.
- Плохой.

5.2. РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка — вторая по частоте форма злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируют 798 тыс. (9,9%) новых случаев и 628 тыс. (12,1%) смертей от этого заболевания. Около 40% случаев регистрируют в Китае, где рак желудка выступает наиболее часто встречающейся формой опухоли, эта тенденция характерна для всех стран Восточной Азии. Высока заболеваемость в Японии (77,9 у мужчин и 33,3 у женщин на 100 тыс. населения), Восточной Европе и тропической части Южной Африки. Возрастно-половые показатели заболеваемости свидетельствуют о постоянном нарастании её с воз-

растом, особенно после 50 лет, и примерно одинаковом риске как для мужчин, так и для женщин.

В России по частоте обнаружения рак желудка устойчиво занимает второе место, уступая только раку лёгкого, в 2006 году заболеваемость составила в среднем 19,1 на 100 тыс. населения. Заболеваемость и смертность от рака желудка достоверно снижаются во всех возрастных группах, по 2–7% в год. Но во всём мире он остаётся второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований. К сожалению, динамика показателей выживаемости за последние 30 лет остаётся весьма скромной. Только в 20% случаев диагноз ставится на ранней стадии опухоли, а в 30% случаев выявляют признаки поражения регионарных лимфатических узлов. На долю метастатического поражения желудка при опухолях иной локализации приходится около 35% случаев рака желудка. Общая пятилетняя выживаемость для рака желудка равна 15–25%, в то время как тот же показатель для рака на ранней стадии составляет 55%. В случае изолированного поражения регионарных лимфатических узлов пятилетняя выживаемость снижается на 20%.

За последние несколько десятилетий отмечают смещение зоны преимущественной локализации рака желудка в сторону проксимальной его части, следовательно, учащаются случаи рака кардиального отдела желудка и пищеводно-желудочного перехода.

Общая цель практического занятия

На основе знаний анатомии, физиологии желудка, представления об этиологии и патогенезе, клинике рака желудка студент должен знать методику обследования больных, способы диагностики данного заболевания, основы построения клинического диагноза, проведения дифференциальной диагностики и определять методы лечения для каждого больного.

В результате подготовки к занятию студент должен повторить и знать методику собирания жалоб, анамнеза заболевания и жизни, методику клинического обследования больного, включающих:

- анализ жалоб и анамнестических данных;
- оценку методов объективного, клинического и инструментального исследования;
- правильную трактовку лабораторных данных, данных рентгенологического и радиоизотопного исследования, цитологических и морфологических показателей;

- построение развёрнутого клинического диагноза и умение его обосновать;
- проведение дифференциальной диагностики;
- выбор и обоснование метода лечения, в том числе паллиативного и симптоматического;
- умение формировать группу «повышенного риска», проводить целенаправленную диспансеризацию, профилактические осмотры;
- определение места и задач врача общего профиля в структуре онкологической помощи;
- ознакомление с разновидностями просветительской работы, направленной на раннюю диагностику.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Этиология

С учётом морфологического строения и факторов риска выделяют диффузный и кишечный типы рака желудка.

- Диффузный тип связан с наследственными факторами, чаще возникает в проксимальном отделе и теле желудка и, по-видимому, развивается, минуя кишечную метаплазию и дисплазию.
- Кишечный тип встречаются у молодых людей, он возникает в дистальном отделе желудка и сопряжён с *Helicobacter pylori*.

Патогенез

Рак желудка в настоящее время рассматривают как результат длительного, многоступенчатого и многофакторного процесса. Известно, что рак желудка практически не возникает на фоне нормальной слизистой оболочки, как правило, ему предшествуют самые различные изменения её клеток, развивающиеся при хронических заболеваниях желудка. В связи с этим в настоящее время выделяют предраковые заболевания и изменения состояния желудка.

- Основными предраковыми заболеваниями желудка считают атрофический гастрит, язвенную болезнь, аденоматозные и гиперпластические полипы. Говоря о предопухолевых и фоновых заболеваниях, можно отметить, что опасны не сами по себе заболевания, а диспластические изменения слизистой оболочки, при которых наиболее высок риск развития рака желудка.

- Атрофический гастрит с поражением тела и антрального отдела желудка, вызванный *Helicobacter pylori*, — фактор риска рака желудка.
- По данным ретроспективных исследований болезнь Аддисона-Бирмера (В₁₂-дефицитная анемия на фоне аутоиммунного гастрита) повышает риск развития опухоли в 3–18 раз.
- Болезнь Менетрие (гипертрофический гастрит) также сопряжена с повышенным риском рака желудка.
- Резекция желудка по поводу язвенной болезни повышает риск рака, особенно при пониженной кислотности и рефлюксе желчи. Рак желудка возникает через 15–20 лет после резекции и вызван дисплазией слизистой оболочки и повышением уровня гастрина.
- Аденоматозные полипы возникают в антральном отделе, они часто бывают одиночными и крупными, в 40–60% случаев одновременно выявляют и рак.
- Гиперпластические полипы — самый частый тип полипов желудка (более 75% случаев), обычно находят много мелких полипов. В 8% случаев одновременно выявляют рак желудка.
- К предраковым изменениям относят гистологически доказанную дисплазию эпителия и кишечную метаплазию, которые возникают на фоне предраковых заболеваний, что свидетельствует о развитии процессов, идущих в сторону злокачественной опухоли. В широком смысле слова дисплазией называют отклонения от нормальной структуры клеток и ткани в направлении неопластического развития. Фоном для дисплазии всегда служит атрофия и нередко метаплазия слизистой оболочки желудка, при этом степень тяжести дисплазии обычно коррелирует с выраженностью гастрита. Судить о наличии и тяжести дисплазии можно только по множественным биоптатам. По одному биоптату нельзя решить, имеется ли дисплазия, или уже рак. Более того, исследование одного кусочка бесполезно и даже вредно, потому что может дать клиницисту ложную информацию о состоянии слизистой оболочки желудка. Выделяют четыре степени дисплазии:
 - I степень — слабая;
 - II степень — умеренная;
 - III степень — выраженная или тяжёлая;
 - IV степень — рак *in situ*.

Анатомическое строение

В желудке различают три отдела, самый верхний — кардиальный отдел, среднему отделу соответствует тело желудка, а нижний отдел включает всю оставшуюся часть желудка — антральный отдел и привратник (для них в целом иногда применяют наименование — пилороантральный отдел). Границы между отделами условно проведены через точки, разделяющие желудок на три равные части. Для уточнения локализации опухоли различают также малую и большую кривизны, переднюю и заднюю стенки в каждом отделе желудка.

Кровоснабжение желудка получает из системы чревной артерии. Лимфатическая система представлена большой сетью мелких внутриорганных лимфатических сосудов, которые, постепенно укрупняясь в направлении поверхности органа, впадают в соответствующие регионарные лимфатические коллекторы. Различают четыре бассейна лимфооттока от желудка.

- Лимфатический коллектор, расположенный в толще желудочно-ободочной связки, ближе к большой кривизне и двенадцатиперстной кишке, принимает лимфу от нижней трети желудка в области большой кривизны.
- Лимфатический коллектор, находящийся в клетчатке области дистальной части малой кривизны, в толще печёчно-двенадцатиперстной связки и воротах печени. В этот коллектор оттекает лимфа из нижней трети желудка, прилежащей к малой кривизне и соседних участков средней трети желудка.
- Основной лимфатический коллектор включает в себя лимфатические узлы, расположенные в малом сальнике, по ходу левых желудочных сосудов, по верхнему краю поджелудочной железы и в области её хвоста, а также околопищеводные узлы выше и ниже диафрагмы. Этот коллектор собирает лимфу от средней трети желудка по малой кривизне, прилегающих отделов передней и задней стенок, кардии, медиальной части верхней трети желудка и абдоминального сегмента пищевода.
- Лимфатический коллектор охватывает лимфатические узлы, расположенные в латеральной части желудочноободочной связки, узлы по ходу коротких артерий желудка, в воротах селезёнки и узлы самой селезёнки. В этот коллектор оттекает лимфа от верхней трети желудка в области большой кривизны.

Необходимо также отметить, что между желудком и печенью имеются сложные лимфовенозные коммуникации, проходящие больше в верхней части малого сальника, что обуславливает раннее метастазирование рака желудка в печень.

Патологическая анатомия

Макроскопическая картина рака желудка зависит от длительности заболевания, степени некробиотических изменений и гистологической структуры опухоли. Течение болезни определяется локализацией опухоли: распространением её по желудочной стенке, наличием или отсутствием перехода процесса на соседние органы и интенсивностью метастазирования.

Макроскопически различают экзофитный, эндофитный (инфильтративный) и смешанный типы роста рака желудка.

- Экзофитный рак (полиповидный, грибовидный, блюдцеобразный, бляшковидный) имеет вид полипа, бляшки или гриба с чёткими границами. При изъязвлении такой опухоли она принимает вид блюдца. Раковая инфильтрация обычно не распространяется от видимого края опухоли более чем на 2–3 см.
- Эндофитный (инфильтративный) рак желудка отличается наиболее злокачественным течением, эти опухоли не вдаются в просвет органа и не имеют чётких границ. Они стелятся по стенке желудка, главным образом в подслизистом слое. Складки слизистой при этом расправляются и сглаживаются. Раковая инфильтрация распространяется на расстояние 5–7 см от определяемого макроскопически или предполагаемого края опухоли.
- При смешанном типе сочетаются признаки экзо- и эндофитного рака.

Следует отметить, что рак желудка начинается с небольшого участка слизистой оболочки, а затем прорастает всю толщу стенки, а также распространяется вдоль стенки по всем направлениям, но преимущественно в сторону кардии, что связано с особенностями лимфообращения в стенке желудка: в норме лимфа оттекает в поперечном и краниальном направлениях. При прорастании серозной оболочки опухоль может распространяться (врастать) на соседние органы: печень, поджелудочную железу, поперечную ободочную кишку и селезёнку.

Рак желудка метастазирует преимущественно лимфогенным

путём, но возможны также гематогенный, контактный и имплантационный пути распространения опухоли. Нередко встречаются различные комбинации всех путей распространения опухоли. Различают регионарное и отдалённое метастазирование, к регионарным относят метастазы в регионарные лимфатические узлы. Поражение регионарных лимфатических узлов при раке желудка отмечают в 45–65%, и оно может иметь место даже при небольших опухолях. Вероятность поражения лимфатических узлов возрастает по мере увеличения инфильтрации стенки желудка. Частота вовлечения в процесс каждого из бассейнов лимфооттока зависит от локализации опухоли в желудке и от анатомического строения его лимфатической системы. При магистральном типе лимфогенное метастазирование идёт по ограниченному руслу к лимфатическим узлам строго определённого бассейна. При рассыпном и смешанном типах строгой закономерности нет.

Наиболее клинически значимые отдалённые лимфогенные метастазы — метастаз Вирхова (в лимфатические узлы левой надключичной области), метастаз сестры Мери Жозеф (в пупок — ретроградный метастаз по лимфатическим сосудам круглой связки печени), метастаз Шнитцлера (в параректальной клетчатке таза — дугласовом пространстве), метастазы Крукенберга (в яичниках).

Гематогенный рак желудка чаще всего метастазирует в печень. Реже гематогенные метастазы обнаруживают в лёгких, костях и надпочечниках.

Международная гистологическая классификация

Рак желудка согласно Международной гистологической классификации, принятой ВОЗ в 1977 году, подразделяют на следующие типы.

- Высоко, умеренно и низкодифференцированную аденокарциному:
 - папиллярную;
 - тубулярную;
 - муцинозную;
 - перстневидноклеточную.
- Железисто-плоскоклеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.
- Недифференцированный рак.
- Неклассифицируемый рак.

Классификация по системе TNM (2007)

- Т – первичная опухоль.
 - T_x – оценка первичной опухоли невозможна.
 - T_0 – первичная опухоль не обнаружена.
 - T_{is} – рак *in situ*.
 - T_1 – опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистый слой.
 - T_2 – опухоль проникает в мышечную пластинку слизистой оболочки или субсерозную оболочку:
 - T_{2a} – опухоль прорастает в мышечную пластинку слизистой;
 - T_{2b} – опухоль поражает субсерозную оболочку.
 - T_3 – опухоль проникает в серозную оболочку (висцеральную брюшину).
 - T_4 – опухоль проникает в прилегающие органы и ткани.
- N – поражение регионарных лимфатических узлов.
 - N_x – состояние регионарных лимфоузлов оценить невозможно.
 - N_0 – метастазов в регионарных лимфоузлах нет.
 - N_1 – поражено от 1 до 6 регионарных лимфоузлов.
 - N_2 – поражено от 7 до 15 регионарных лимфоузлов.
 - N_3 – поражено более 15 регионарных лимфоузлов.
- M – отдалённые метастазы.
 - M_x – наличие отдалённых метастазов оценить невозможно.
 - M_0 – отдалённых метастазов нет.
 - M_1 – наличие отдалённых метастазов.

Рак желудка можно сгруппировать по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (табл. 5-2).

Клиническое течение

При всём многообразии клинических проявлений у рака желудка на ранних этапах течения нет патогномичных симптомов. Они возникают лишь в далеко зашедших стадиях развития опухоли, когда радикальное лечение чаще всего невозможно. Как правило, рак желудка маскируется симптомами предшествующих хронических заболеваний. Особенно часто это наблюдают при ранних стадиях опухолевого процесса. Часто опухоль растёт бессимптомно вплоть до поздней стадии, когда пропадает аппетит, появляются быстрая насыщаемость, отвращение к мясу, дисфагия и слабость. Боль в

Таблица 5-2. Стадии рака желудка согласно Международной классификации по системе TNM

Стадия	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I A	T ₁	N ₀	M ₀
I B	T ₁	N ₁	M ₀
	T _{2a/b}	N ₀	M ₀
II	T ₁	N ₂	M ₀
	T _{2a/b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
III A	T _{2a/b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
III B	T ₃	N ₂	M ₀
IV	T ₄	N ₁₋₃	M ₀
	T ₁₋₃	N ₃	M ₀
	T _{Любое}	N _{Любое}	M ₁

эпигастральной области отмечают в 60% случаев, снижение веса — в 50%, тошнота и рвота в 40%, анемия — в 40%, у 30% больных пальпируют объёмное образование в брюшной полости. Боль в животе напоминает язвенную болезнь, она постоянная, ноющая и поначалу может уменьшаться при приёме антацидных средств. Рвота кровью и мелена возникают у 25% больных.

Клиническая картина рака желудка разнообразна и складывается из следующих групп симптомов:

- общие симптомы, как следствие общего воздействия опухоли на организм больного (снижение аппетита и массы тела, появление немотивированной общей слабости, недомогания);
- местные симптомы, непосредственно связанные с поражением самого желудка (боли, чаще не связанные с приёмом пищи, тошнота, отрыжка, ощущение переполнения и тяжести в эпигастральной области);
- симптомы, обусловленные осложнениями, присоединившимися в течение опухолевого процесса (скрытые и острые желудочные кровотечения в результате разрыва кровеносного сосуда или некроза и распада опухоли, анемия, дисфагия).

Клинические проявления рака желудка зависят от локализации опухоли. Рак нижней трети желудка наиболее ярко проявляется диспепсическими расстройствами, нарушением эвакуации пищи из желудка и болью. Рак средней трети долгое время может протекать без явно выраженных признаков на фоне хронического кровотечения с развитием анемии. На первый план при этой локализации чаще выступают расстройства общего характера. При распространении опухоли на поджелудочную железу может присоединяться болевой синдром. Клиническая картина опухолей верхней трети желудка чрезвычайно разнообразна. Часто развитие этих опухолей протекает практически бессимптомно, иногда они проявляются болями в области сердца. Боль может появиться лишь при распространении опухоли на соседние анатомические образования. При раке кардиального отдела желудка возможно развитие такого серьёзного симптома, как дисфагия (затруднение прохождения пищи по пищеводу), которая приводит к белковому голоданию, гиповолемии, следствием которых является нарастание общих симптомов заболевания.

Для постановки диагноза необходим индивидуальный подход при оценке каждого симптома. Своевременное распознавание этих симптомов особенно важно не только для хирурга, но и для терапевта, к которому прежде всего обращаются пациенты. Часто от правильности его действий, его онкологической настороженности в конечном итоге зависит судьба больного. Малейшие отклонения в течении хронического заболевания желудка, появление новых, даже незначительных, жалоб должны служить поводом для специального обследования.

Клинический осмотр больного с подозрением на опухоль желудка включает в себя оценку общего состояния и кожных покровов, пальпацию и перкуссию живота. Пальпаторно определяемое в эпигастральной области опухолевое образование выступает важным местным признаком рака желудка. Пальпаторно опухоль желудка на ранних стадиях чаще всего не определяется, а наличие пальпируемой опухоли соответствует поздним стадиям развития опухолевого процесса, но в то же время не является абсолютным признаком неоперабельности, так у 80–87% больных с пальпируемой опухолью удаётся произвести радикальную операцию, правда, с небольшими шансами на длительное выздоровление.

Обследование нельзя считать законченным, если пальпаторно не обследованы области, обычно поражаемые отдалёнными метастазами (левая надключичная область, область пупка, область малого таза

и яичника). Обследование больного обязательно должно заканчиваться ректальным исследованием для мужчин и ректовагинальным для женщин.

Диагностика

В основном для диагностики рака желудка используют рентгенологический и эндоскопический методы. Последний позволяет не только визуально обнаружить опухоль, но и получить материал для морфологического исследования. Каждый из методов имеет свои пределы диагностических возможностей, поэтому для выявления заболевания необходимо их сочетание, поскольку без морфологической верификации диагноза основную диагностическую задачу нельзя считать решённой.

Часто рентгенологическое исследование предшествует применению других специальных методов диагностики, поэтому правильность заключения во многом определяет дальнейшую тактику. Рентгенологическая картина при раке желудка зависит от характера роста, локализации и размера опухоли. Согласно данным некоторых авторов, в начальных стадиях рака рентгенологический метод по информативности уступает эндоскопическому, но в настоящее время при использовании современной аппаратуры и метода одномоментного двойного контрастирования возможности рентгенологического исследования значительно расширились, и диагноз раннего рака желудка устанавливают у 82,5% больных.

Основные рентгенологические признаки рака желудка:

- наличие дефекта наполнения;
- потеря эластичности и растяжимости желудочной стенки в районе опухоли, что ведёт к отсутствию или уменьшению перистальтики;
- изменение рельефа в месте расположения опухоли.

Эзофагогастроскопия позволяет определить макроскопическую форму роста опухоли, её внутриоргannую распространённость, а также получить материал для последующего морфологического исследования (цитологического и гистологического). Эндоскопический метод исследования желудка практически не имеет противопоказаний, и в настоящее время получил самое широкое распространение. В эндоскопической диагностике рака желудка выделяют ранние и поздние его формы. Ранний рак поражает только слизистую оболочку и подслизистый слой, не проникая в мышечный слой стенки желудка, имеет площадь поражения 1–3 см². В настоящее время

для диагностики ранних раков и определения степени (глубины) их инвазии в стенку полого органа всё шире применяют метод эндоскопической ультразвуковой диагностики, при которой ультразвуковой датчик через биопсийный канал эндоскопа подводят непосредственно к выявленному образованию. В норме все пять слоёв стенки желудка чётко дифференцируются. При раке за счёт инфильтрации стенки желудка опухолевыми клетками дифференциация отдельных слоёв её исчезает, и можно определить глубину поражения, а также констатировать распространение процесса на соседние органы.

КТ органов брюшной полости помогает оценить стадию заболевания.

Лапароскопия позволяет выявить местно распространённый процесс, отдалённые метастазы, канцероматоз брюшины и отказаться от попытки немедленной радиальной операции.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику рака желудка проводят с полипами, язвой, лейомиомой, лейомиосаркомой, параганглиомой, лимфомой, карциноидом, липомой, фиброзной гистиоцитомой, а также с метастазами других опухолей.

Лечение

Лечение рака желудка включает в себя хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию.

- По поводу рака желудка проводят радикальные и паллиативные операции.
 - При радикальной операции хирург удаляет часть или весь желудок с опухолью вместе со связочным аппаратом и регионарными лимфатическими узлами, расположенными в них. Показание для выполнения радикальной операции — морфологически верифицированный рак желудка I, II, IIIA стадий. Рассчитывать на наиболее полное излечение при применении хирургического метода можно лишь у больных раком желудка на ранних стадиях, имеющих опухоль до 3 см в диаметре, которая инфильтрирует только слизистый и подслизистый слои стенки желудка и не имеет регионарных метастазов. В этом случае пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет 80–90%. Для улучшения этого показателя

на ранних стадиях заболевания японские исследователи предложили расширить объём операции и производить наряду с резекцией желудка или гастрэктомией широкое удаление лимфатических коллекторов из всех зон возможного лимфогенного метастазирования верхнего отдела брюшной полости. Топографическая зона, являющаяся объектом расширенной лимфодиссекции (объём лимфодиссекции D 2) верхних отделов забрюшинного пространства, занимает область от селезёнки до ворот печени, от диафрагмы до верхнего края поджелудочной железы. Таким образом, при расширенной лимфодиссекции, выполняемой при операциях по поводу рака желудка, удаётся соблюсти принципы онкологической абластики и удалить поражённый орган с окружающей его клетчаткой. Морфологические исследования показали, что в макроскопически интактных лимфоузлах метастазы выявляются почти в 60%. При этом почти в 50% наблюдений метастазы локализовались в тех группах лимфоузлов, которые при стандартных операциях не удалялись. Основные операции — субтотальная резекция желудка (дистальная — при раке выходного отдела и проксимальная — при раке проксимального отдела желудка), гастрэктомия и комбинированная.

- Субтотальную резекцию желудка выполняют только по поводу экзофитных опухолей, расположенных в дистальном или проксимальном отделах желудка и не распространяющихся за их пределы. Если производится субтотальная резекция желудка, то большинство онкологов считает, что необходимо проводить операцию типа Бальфура, при ней удаляют полностью желудок, большой и малый сальники (объём лимфодиссекции D 1) и формируют впередиободочный желудочно-кишечный анастомоз на длинной приводящей петле с соустьем. Во-первых, здесь можно максимально отойти от видимого края опухоли, и, во-вторых, при возникновении рецидива в культе желудка или анастомозе провести повторную операцию значительно легче, чем при других типах операций — Гофмейстер–Финстерер, на короткой петле, и тем более Бильрот-1.
- Гастрэктомию проводят при расположении экзофитной опухоли в теле желудка, при тотальном поражении, при инфильтративных опухолях любой локализации, а также

при мультицентрической форме роста. Самым важным и ответственным этапом хирургической операции на желудке выступает формирование пищеводно-кишечных или желудочно-кишечных соустьев. Для улучшения непосредственных результатов операций были разработаны новые модификации пищеводно-кишечных анастомозов после гастрэктомий, ведутся поиски путей снижения частоты послеоперационных гнойно-воспалительных процессов. Всё это наряду с применением адекватного парентерального питания в предоперационном и послеоперационном периодах позволило значительно снизить частоту несостоятельности швов анастомозов после гастрэктомии и послеоперационную летальность.

- В последнее время всё шире применяют комбинированные операции: резекция гастропанкреатодуоденальная, печени и других органов при местно распространённом раке желудка, прорастающем в поджелудочную железу, печень и другие органы. Примерно 30–50% радикальных операций являются комбинированными. В клиниках, где непосредственные результаты оперативного лечения рака удовлетворительные, надо расширять показания к комбинированным операциям, что позволит уменьшить частоту пробных лапаротомий и повысит радикальность выполняемой операции.
- Паллиативные операции показаны при кровотечении, стенозе привратника, изъязвлении, распаде и инфицировании опухоли. В этих целях бывает достаточно ограниченной резекции желудка или формирования обходного гастроэнтероанастомоза. Конечно, выполнение паллиативных операций существенно не продлевает жизнь больных, но избавляет их от страданий и тягостных ощущений, улучшает качество жизни, создаёт лучшие условия для последующей химиотерапии.
- Химиотерапию как самостоятельный метод лечения применяют при неоперабельных формах рака желудка (III B и IV стадиях). Эффективность отдельных препаратов (фторурацил, тегафур) при раке желудка составляет 20–25%. В настоящее время предпочтение отдают комбинированной химиотерапии, наиболее часто используют комбинацию таких противоопухолевых препаратов, как фторурацил, митомицин (схема FAM-I) и цисплатин, этопозид (схема EAP). При распространённом процессе

и тяжёлом общем состоянии применение противоопухолевых препаратов бесперспективно, в таких случаях проводят симптоматическое лечение, направленное на уменьшение страданий больного. Возможно применение адъювантной химиотерапии с целью улучшения отдалённых результатов, но к назначению её также следует подходить в индивидуальном порядке, имея в виду низкую эффективность препаратов и высокую токсичность.

- Лучевая терапия. При неоперабельном раке желудка сочетание облучения (40 Гр за мес) и химиотерапия (фторурацил) показало увеличение выживаемости по сравнению с одной лучевой терапией. Интраоперационное облучение позволяет подвести высокую дозу к зоне резекции или остаточной опухоли, отведя из поля облучения печень и кишечник. В отдельных случаях интраоперационное облучение даёт хороший эффект, особенно в сочетании с обычным дистанционным облучением и химиотерапией.

Прогноз

Выявлено три неблагоприятных фактора прогноза: прорастание серозного слоя, метастазы в лимфатические узлы и наличие опухолевых клеток по краю резекции. Если ни одного из них нет, то пятилетняя выживаемость составляет 60%, при всех трёх — лишь 5%. Также для прогноза существенное значение имеют: стадия опухолевого процесса, клиническая и эндоскопическая классификации, степень дифференцировки и плоидность опухолевых клеток.

- Стадия опухолевого процесса. По данным многофакторного анализа, основное значение имеют стадия, глубина инвазии и метастазы в лимфатические узлы. Решающую роль играет количество поражённых лимфатических узлов, так при метастазах в 1–3 лимфатических узла прогноз такой же, как и в отсутствие лимфогенных метастазов. По данным японских авторов, пятилетняя выживаемость при I стадии заболевания составляет 98%, при II — 85%, при III — 52%.
- Клиническая классификация. Выживаемость выше при поверхностном раке, ниже при экзофитном раке и крайне низка при эндофитном раке желудка.
- Эндоскопическая классификация. Выживаемость выше при 2-м типе (плоской опухоли), ниже при 3-м типе (раке с изъязвлением) и ещё ниже при 1-м типе (полиповидном раке).

- Дифференцировка. Низкая дифференцировка опухоли ухудшает прогноз.
- Пloidность опухолевых клеток (по данным проточной цитофлуориметрии). При диплоидных опухолях медиана безрецидивного периода составляет 18 мес, а при анеуплоидных лишь 5 мес. Диплоидные опухоли чаще встречаются у женщин.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Что характерно для рака кардиального отдела желудка?

- А. Дисфагия.
- Б. Шум «плеска» натощак.
- В. Срыгивание.
- Г. Гиперсаливация.
- Д. Загрудинные боли.

2. Что характерно для рака антрального отдела желудка?

- А. Тухлая отрыжка.
- Б. Рвота съеденной пищей.
- В. Чувство тяжести в эпигастрии.
- Г. Облегчение после вызванной рвоты.
- Д. Все ответы верны.

3. Что относят к рентгенологическим признакам язвенно-инфильтративной формы рака желудка?

- А. Сглаженность складок вокруг язвенного дефекта.
- Б. Выход контуров ниши за пределы контура желудка.
- В. Отсутствие перистальтики в зоне, прилегающей к нише.
- Г. Приподнятый валик вокруг ниши.
- Д. Все ответы верны.

4. Что включает первичная профилактика рака желудка?

- А. Снижение потребления солёных и копчёных продуктов.
- Б. Принятие пищи не спеша.
- В. Увеличение потребления зелёных овощей и фруктов.
- Г. Отказ от крепких спиртных напитков или хотя бы сопровождение их принятия «содовой» или минеральной водой.
- Д. Всё перечисленное.

5. Что относят к ранним макроскопическим формам рака желудка?

- А. Язвенно-инфильтративную.
- Б. Полиповидную.
- В. Поверхностно распространяющуюся и диффузную.
- Г. Инфильтративную типа скирр.
- Д. Блюдцеобразную.

6. Какая функция страдает в первую очередь при опухолевом поражении дна или свода желудка?

- А. Моторно-эвакуаторная.
- Б. Резервуарная.
- В. Секреторная.
- Г. Бактерицидная (барьерная).
- Д. Кроветворная.

7. Какая функция страдает в первую очередь при опухолевом поражении пилороантрального отдела желудка?

- А. Моторно-эвакуаторная.
- Б. Резервуарная.
- В. Секреторная.
- Г. Бактерицидная (барьерная).
- Д. Кроветворная.

8. При поражении какого отдела с большей частотой встречаются немотивированную анемию?

- А. Кардиального отдела желудка.
- Б. Дна и тела желудка.
- В. Малой кривизны желудка.
- Г. Выходного отдела желудка.
- Д. Большой кривизны желудка.

9. При поражении какого отдела с большей частотой встречаются дисфагию?

- А. Кардиального отдела желудка.
- Б. Дна и тела желудка.
- В. Малой кривизны желудка.
- Г. Выходного отдела желудка.
- Д. Большой кривизны желудка.

10. При поражении какого отдела с большей частотой встречаются тошноту и рвоту?

- А. Кардиального отдела желудка.
- Б. Дна и тела желудка.
- В. Малой кривизны желудка.
- Г. Выходного отдела желудка.
- Д. Большой кривизны желудка.

11. В каком возрасте наиболее часто развивается рак желудка?

- А. До 20 лет.
- Б. От 21 года до 50 лет.
- В. От 51 года до 70 лет.
- Г. Старше 70 лет.
- Д. Одинаково во всех возрастных группах.

12. Что влияет на уровень заболеваемости раком желудка?

- А. Пищевой фактор и режим питания.
- Б. Почвенно-климатическая обусловленность.
- В. Местные изменения слизистой оболочки желудка.
- Г. Фоновые заболевания, наследственный фактор.
- Д. Все перечисленные факторы.

13. Чем характеризуются предраковые состояния слизистой оболочки желудка?

- А. Наличием атипичных клеток.
- Б. Степенью дисплазии клеток.
- В. Наличием хронического атрофического гастрита.
- Г. Наличием кишечной метаплазии очагового характера.

14. Что наиболее часто перерождается в рак?

- А. Гиперпластические полипы.
- Б. Аденоматозные полипы.
- В. Аденопапилломатозные полипы.
- Г. Папиллярные аденомы.
- Д. Все полипы, независимо от их гистологического строения, обладают одинаковым индексом малигнизации.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной 60 лет предъявляет жалобы на снижение аппетита, похудание, изжогу. Данные обследования.

- Рентгенография лёгких: патологии не обнаружено.
- ЭГДС: на фоне атрофического гастрита имеется хронический язвенный дефект с каллёзными краями, расположенный в области тела желудка.
- Электрокардиография: ритм синусовый, 65 в минуту. Нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 100 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 240×10^9 /л;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.
 - Анализ мочи: плотность 1003 г/л; реакция среды нейтральная, лейкоцитов 0–3 в поле зрения.

Вопросы

- Предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения морфологического диагноза до начала лечения?
- Какое стандартное рентгеновское исследование необходимо выполнить для уточнения степени распространённости процесса в органе?
- Какой основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

Задача № 2. Больной 46 лет предъявляет жалобы на изжогу, чувство тяжести в желудке, отрыжку после еды, периодические срыгивания принятой пищей. Данные обследования.

- Рентгенография лёгких: патологии не обнаружено.
- ЭГДС: в пилорическом отделе желудка имеется язва, суживающая просвет привратника до 0,5 см.
- ЭКГ: ритм синусовый, 65 в мин. Нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 100 г/л;

- эритроциты — $4,0 \times 10^{12}/л$;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — $240 \times 10^9/л$;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9/л$ (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.
- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л, реакция среды — нейтральная, лейкоцитов 0–3 в поле зрения.

Вопросы

- С какими заболеваниями следует провести дифференциальную диагностику?
- Что необходимо выполнить для уточнения морфологического диагноза до начала лечения?
- Какое стандартное рентгеновское исследование необходимо выполнить для уточнения степени распространённости процесса в органе?
- Какой основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

Задача № 3. Больной 50 лет предъявляет жалобы на снижение аппетита, похудание, изжогу, затруднение прохождения пищи.
Данные обследования.

- Рентгенография лёгких: патологии не обнаружено.
- ЭГДС: на фоне атрофического гастрита имеется хронический язвенный дефект с каллёзными краями, расположенный в области кардии желудка размером до 5,0 см с переходом на пищевод.
- ЭКГ: ритм синусовый, 65 в минуту. Нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 100 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}/л$;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — $240 \times 10^9/л$;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9/л$ (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.

- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л; реакция среды — нейтральная, лейкоциты — 0–3 в поле зрения.

Вопросы

- Каков предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения морфологического диагноза до начала лечения?
- Какое стандартное рентгеновское исследование необходимо выполнить для уточнения степени распространённости процесса в органе?
- Какой основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. Д; 3. Д; 4. Д; 5. Б; 6. Д; 7. А; 8. Б; 9. А; 10. Г; 11. В; 12. Д; 13. Б; 14. Г.

Ситуационные задачи

Задача № 1

1. Рак желудка.
2. Биопсию из области язвы.
3. Рентгеноскопию желудка.
4. Хирургический.
5. Гастрэктомия.

Задача № 2

1. Рак желудка, язвенная болезнь.
2. Биопсию из области язвы.
3. Рентгеноскопию желудка.
4. Хирургический.
5. Субтотальная резекция желудка.

Задача № 3

1. Рак желудка.
2. Биопсию из области язвы.
3. Рентгеноскопию пищевода и желудка.

4. Хирургический.
5. Гастрэктомия, резекция нижней трети пищевода.

5.3. ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ

Проблема диагностики и лечения первичного рака печени — одна из актуальнейших задач современной клинической онкологии. Повышение уровня заболеваемости раком печени и высокий уровень смертности выводит проблему поиска новых решений в лечении этого тяжёлого контингента больных в разряд первоочередных. Гепатоцеллюлярный рак по частоте составляет около 85% всех злокачественных опухолей печени. Примерно 5–10% первичного рака печени приходится на рак желчных протоков, а оставшаяся часть — на более редкие новообразования: гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли.

Общая цель практического занятия

На основе знаний анатомии и нормальной и патологической физиологии печени студент должен уметь сформулировать этиологию первичного рака печени и симптомокомплекс в зависимости от локализации опухоли и распространённости опухолевого процесса. На основе клинических проявлений заболевания, а также данных инструментальной и лабораторной диагностики, студент должен сформулировать предварительный диагноз заболевания и провести дифференциальную диагностику с другими очаговыми поражениями печени. В зависимости от локализации опухоли и распространённости опухолевого процесса студент должен сформулировать план лечения больного и определить клинический прогноз. Студент должен иметь представление о методах хирургического лечения, локальных методах опухолевой деструкции и основах химиотерапии при первичном раке печени.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Эпидемиология

Гепатоцеллюлярный рак занимает пятое место у мужчин и восьмое место у женщин среди всех злокачественных новообразований в мире, ежегодно регистрируют более 500 тыс. новых случаев гепатоцеллюлярного рака, причём подавляющее большинство наблюдают в странах с высоким уровнем заболеваемости вирусным гепатитом.

В России уровень заболеваемости гепатоцеллюлярным раком составляет 4,9% у мужчин и 2,2% у женщин, но этот показатель значительно варьирует в зависимости от региона, самый низкий показатель заболеваемости отмечают в центральном регионе России, он составляет 3,5% у мужчин и 1,6 % у женщин. В восточных регионах страны этот показатель возрастает до 17,2%.

Холангиоцеллюлярный рак — редкая форма рака, не превышающая по уровню заболеваемости 1–2% от всех опухолей. Исключение составляют регионы, эндемичные по гельминтозам, паразитирующим во внутрипечёночных желчных протоках. Эти гельминты часто встречаются в прибрежных районах на территории России, Казахстана, Украины, Китая, Таиланда и др.

Факторы риска

- К факторам риска развития гепатоцеллюлярного рака относят гепатиты В, С, D, злоупотребление алкоголем, тирозинемия и др.
 - Гепатит В занимает третье место после курения и характера питания среди всех канцерогенных влияний на человека. Вирусным гепатитом В заражено около 200 млн человек. Хроническими носителями этого вируса являются до 90% населения Юго-Западной Африки и Юго-Восточной Азии. Риск возникновения гепатоцеллюлярного рака при хроническом носительстве вирусного гепатита В в 150–200 раз выше, чем у здоровых людей.
 - Гепатит С. Среди больных вирусным гепатитом С, у которых прогрессирование инфекции дошло до стадии цирроза, показатели частоты возникновения гепатоцеллюлярного рака достигают 75%. В ряде стран Западной Европы, где в целом заболеваемость первичным раком печени низкая, с вирусом гепатита С связано до 50% случаев гепатоцеллюлярного рака.

- Прямой связи гепатита D с заболеваемостью первичным раком печени не выявлено, однако присоединение данного вируса к гепатиту B или C вызывает значительно более тяжёлое течение заболевания.
 - Алкогольный цирроз печени наблюдают, по данным ряда авторов, у 12–42% больных гепатоцеллюлярным раком.
 - У лиц, употреблявших в пищу афлотоксины (токсические продукты жизнедеятельности плесневых грибов *Aspergillus flavus*), содержащиеся в заплесневевшей муке, кукурузе, рисе, соевых и бобах риск возникновения гепатоцеллюлярного рака в 3–4 раза выше, чем в общей популяции.
 - Квашиоркор — заболевание, распространённое в африканских странах. Оно возникает у детей раннего возраста в результате белкового голодания. При квашиоркоре развивается белковая и жировая дистрофия печени, вплоть до некрозов печёночной ткани, что создаёт условия для развития первичного рака печени.
 - Тирозинемия. Накопление тирозина ведёт к выраженным изменениям в печени и возникновению рака в детском возрасте. Гепатоцеллюлярный рак наблюдают у 37% больных.
 - α -1-Антитрипсиндефицит — заболевание, приводящее к усилению активности трипсина.
- К факторам риска развития холангиоцеллюлярного рака относят гельминтозы, холангит, болезнь Кароли, гепатолитиаз и канцерогенные факторы.
- Гельминтозы, вызываемые гельминтами класса трематод (*Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), паразитирующими во внутривнутрипечёночных желчных протоках. Люди заражаются гельминтами при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной рыбы. Роль индикатора злокачественного роста принадлежит вторичным желчным кислотам. При описторхозе превращение первичных желчных кислот во вторичные происходит во внутривнутрипечёночных желчных протоках.
 - Первичный склерозирующий холангит — аутоиммунное заболевание, приводящее к мультифокальным стриктурам желчных протоков, что в 8–10% процентах случаев приводит к развитию холангиокарциномы.

- Болезнь Кароли – врождённое расширение внутрипечёночных желчных протоков. У лиц, страдающих этим заболеванием, вероятность развития холангиоцеллюлярного рака возрастает до 7%.
- Гепатолитиаз – заболевание, при котором образуются внутрипечёночные пигментные камни, что в свою очередь приводит к развитию холангита и образованию стриктур желчных протоков. Примерно у 10% больных гепатолитиазом развивается холангиокарцинома.
- Канцерогенные факторы. Ряд радионуклидных и химических канцерогенов (торий, радон, нитрозамины, асбест, диоксин) ассоциируется с повышенным риском развития рака печени.

Анатомия и физиология печени

Печень – самая крупная железа в организме человека, вес её колеблется от 1,5 до 2 кг, она занимает правое подреберье, надчревную область, отчасти левое подреберье и имеет две поверхности: верхнюю (диафрагмальную) и нижнюю (висцеральную), а также два края. Нижний край острый с двумя вырезками (вдавление от желчного пузыря и вырезку круглой связки печени), задний край закруглённый и обращён к задней брюшной стенке. Верхняя поверхность выпуклая и гладкая, а нижняя – неровная, имеет две продольные и одну поперечную борозды (вдавления от прилегающих органов). Печень состоит из двух долей (правой и левой). По диафрагмальной поверхности граница – серповидная связка, а на нижней – продольная борозда. С помощью печёночно-желудочной и печёночно-двенадцатиперстной связок печень связана с одноимёнными органами. Между листками печёночно-двенадцатиперстной связки проходит печёночная артерия, общий желчный проток с общепечёночным и пузырным, воротная вена и др. Долей, сектором и сегментом называют участок печени, имеющий обособленное кровоснабжение, желчный отток и лимфоотток. Кроме двух долей различают пять секторов и восемь сегментов, которые, группируясь вокруг ворот, формируют сектора. Венозное кровообращение в печени представлено системой воротной вены, приносящей кровь в орган, и системой печёночных вен, отводящих кровь в нижнюю полую вену. Артериальное кровоснабжение начинается от чревного ствола и представлено общей, затем собственной печёночной артерией, которая делится на левую и правую долевые.

Печень — орган пищеварения, кровообращения и обмена веществ. Углеводный, жировой, белковый, водный, минеральный, пигментный и витаминный обмены в организме тесно связаны с функцией печени. В ней осуществляются специфические, защитные, ферментативные и выделительные функции. Она участвует в процессе гемолиза, совершающегося в селезёнке и кровяном русле, что заканчивается желчеобразованием (специфической функцией печени). В сутки у человека образуется 800–1000 мл желчи. Часть её скапливается в желчном пузыре, имеющем длину 12–18 см и вмещающего до 60 мл желчи. Однако он легко растягивается и может свободно, без повреждения вмещать до 200 мл жидкости. Он также снабжён мышечными волокнами и может сокращаться совместно с желчными путями, выбрасывая желчь в двенадцатиперстную кишку под давлением 200–300 мл вод.ст. Желчь участвует в кишечном пищеварении: способствует нейтрализации соляной кислоты, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку, разрушает жиры и способствует их всасыванию; оказывает возбуждающее действие на перистальтику толстой кишки.

Анатомическая классификация первичного рака печени

Макроскопически первичный рак печени представлен тремя разными формами: массивной, узловой и диффузной.

- Массивная форма представлена одним крупным узлом (простая массивная форма) или крупным узлом с метастазами по периферии (массивная форма с сателлитами).
- При узловой форме рака в печени обычно находят несколько сравнительно одинаковых по размеру опухолевых узлов.
- Диффузная форма встречается реже и представлена опухолью в виде неравномерной инфильтрации паренхимы печени.

Гистологическая классификация первичного рака печени

Первичный рак печени по гистологическому строению подразделяют на гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак и смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак.

- Гепатоцеллюлярный рак по строению различают:
 - трабекулярный, состоящий из более крупных клеток, чем нормальные гепатоциты, с обильной эозинофильной цитоплазмой, при этом клетки формируют двух-, трёх- или многорядные трабекулы и тяжи;
 - железистый;

- псевдожелезистый (ацинарный);
- компактный (солидный, при этом иногда светлоклеточный);
- скirrosный;
- низкодифференцированный с признаками анаплазии и гигантскими многоядерными клетками.
- Холангиоцеллюлярный рак — злокачественная опухоль печени, представленная клетками, напоминающими эпителий желчных протоков. Железисто-плоскоклеточный и плоскоклеточный рак — редко встречающиеся формы холангиоцеллюлярного рака печени, источником их развития считают метаплазированный эпителий желчных протоков.
- Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак содержит явные элементы как гепатоцеллюлярного рака, так и холангиоцеллюлярного рака. Для строения опухоли характерна продукция желчи и признаки секреции слизи. Такие опухоли встречаются редко.

Классификация первичного рака печени по системе TNM

Классификация по системе TNM применима только для первичного гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака.

- T — первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T₀ — первичная опухоль не определяется.
 - T₁ — солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.
 - T₂ — солитарная опухоль до 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли до 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов, ограниченные одной долей, или солитарная опухоль более 5 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.
 - T₃ — солитарная опухоль более 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, ограниченные одной долей, или ограниченные одной долей множественные опухоли, любая из которых более 5 см с или без инвазии сосудов.
 - T₄ — множественные опухоли в обеих долях или опухоль, поражающая основную ветвь портальной или печёночной вены, или опухоль с распространением на соседние органы, кроме желчного пузыря, или опухоль, прорастающая висцеральную брюшину.

- N – регионарные лимфатические узлы (регионарными лимфатическими узлами печени считают узлы ворот печени, расположенные в гепатодуоденальной связке).
 - N_x – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 - N₀ – лимфоузлы ворот печени и гепатодуоденальной связки не поражены.
 - N₁ – имеется поражение лимфатических узлов ворот печени или гепатодуоденальной связки метастазами.
- M – отдалённые метастазы.
 - M_x – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - M₀ – нет данных за наличие отдалённых метастазов.
 - M₁ – наличие отдалённых метастазов.

Первичный рак печени можно сгруппировать по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (табл. 5-3).

Таблица 5-3. Стадии первичного рака печени согласно Международной классификации по системе TNM

Стадии	T	N	M
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III A	T ₃	N ₀	M ₀
III B	T ₄	N ₀	M ₀
III C	T _{любое}	N ₁	M ₀
IV	T _{любое}	N _{любое}	M ₁

Диагностика

Для диагностики первичного рака печени применяют УЗИ, КТ, ангиографию, иммуногистохимические и другие методы исследования.

- УЗИ позволяет диагностировать большинство случаев очагового поражения печени. Под его контролем возможно выполнить чрескожную пункционную аспирационную цитобиопсию опухоли печени с последующим цитологическим исследованием

полученного материала, что позволяет в 76,5% решить вопрос о наличии опухолевого процесса в печени.

- КТ обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем УЗИ, особенно при диагностике опухолей диаметром менее 1 см. На большинство вопросов, связанных с распространённостью опухолевого поражения печени, может ответить аксиальная рентгеновская КТ. Кроме того, КТ сканирование имеет особую ценность для определения степени распространённости, чётких анатомических границ опухоли и возможности её резекции. Методом КТ достаточно достоверно дифференцируют кистозные и солидные образования в печени. Для дифференциальной диагностики сосудистых новообразований (гемангиом) и несосудистых опухолей печени используют эмиссионную КТ печени с мечеными эритроцитами. Методика основана на использовании *in vivo* меченых эритроцитов (посредством внутривенного введения специальных радиопрепаратов). Последующая сцинтиграфия позволяет визуализировать анатомические органы и структуры, содержащие значительное количество крови (сердце, кровеносные сосуды, селезёнку и гемангиомы).
- Ангиография выявляет патологические изменения печени в 93,2%. Проводя такое исследование при подозрении на неопластический процесс в печени, возможно чётко локализовать анатомическую область поражения (доля, сегмент), выяснить характер поражения (доброкачественное, злокачественное) и предположить гистологический вариант строения опухоли.
- Иммуногистохимические и молекулярно-биологические методы диагностики у больных с гепатоцеллюлярным раком печени в последнее время приобрели большое значение. Применяют реакцию на выявление эмбриоспецифического α -фетопротеина (АФП), получившую название реакции Абелева–Татаринова. Суть заключается в том, что у здоровых людей и лиц, больных различными неонкологическими заболеваниями печени, АФП в сыворотке крови отсутствуют, а при гепатоцеллюлярном раке печени его удаётся обнаружить у 75–80% обследованных.

Лечение

Для лечения первичного рака печени используют локальные методы опухолевой деструкции, химиотерапию и хирургические методы.

- Локальные методы опухолевой деструкции: алкоголизация, радиочастотная термоабляция и интраартериальная химиоэмболизация.
 - Алкоголизация (абляция этанолом). К числу региональных методов лекарственного лечения относят чрескожную абляцию этанолом или 50% уксусной кислотой, выполняемую под контролем УЗИ или КТ. Локальная деструкция опухоли может быть использована в лечении опухолей, не превышающих в диаметре 2 см. Опухоли большего размера (3–5 см) или многоузлового строения характеризуются 50% частотой достижения полного эффекта. При увеличении размеров узлов частота эффективности процедуры снижается. Методы деструкции, большинство из которых предусматривает её проведение чрескожно под визуальным контролем, разработаны в качестве минимально инвазивной тактики лечения у пациентов с малым гепатоцеллюлярным раком. Рецидивирование опухоли после эффективного чрескожного лечения возникает так же часто, как и после резекции печени: 50% через 3 года и свыше 70% — через 5 лет.
 - Радиочастотная термоабляция. Высокочастотная деструкция, разработанная в Италии в 1993 г., представляет новое направление среди методов деструкции, суть которого заключается в индукции коагуляционного некроза опухоли посредством термического воздействия. Рандомизированные исследования показывают преимущество высокочастотной деструкции над чрескожным введением этанола в техническом и раннем прогностическом аспектах.
 - Внутриартериальная химиоэмболизация — региональная лекарственная терапия, которая применима при опухолях более крупного размера, чем подлежащие абляции, но связана с большим риском осложнений. Сам по себе факт эмболизации лишает или по меньшей мере ограничивает кровоснабжение опухолевых клеток. Дополнение эмболизации воздействием цитостатика в виде суспензии в жировом рентгенконтрастном веществе, создаёт условия для длительного цитостатического действия на опухоль, теоретически без системных токсических эффектов. Для химиоэмболизации при первичном раке печени применяют доксорубин, иногда в комбинации с митомицином или цисплатином. Наиболее серьёзные ослож-

нения — печёночная недостаточность, инфаркты, абсцессы печени и билиарный некроз наблюдают в 3–4% случаев.

- Системная химиотерапия. Очевидно, что при всех возможностях хирургического и регионального лекарственного лечения остаётся большая группа больных гепатоцеллюлярным раком, для которых по степени распространения опухоли и другим показателям «методом выбора» остаются попытки системной химиотерапии. В качестве монокимиотерапевтических агентов наибольшую противоопухолевую активность проявляют эпирубин (17% ответа), цисплатин (17%), доксорубин (11–32%), митоксантрон (27%) и гемцитабин (36%).

- Хирургическое лечение первичного рака печени проводят методом резекции и трансплантации.

— В настоящее время резекция печени остаётся методом выбора в лечении первичного рака печени. Абсолютные противопоказания к резекции печени: генерализация опухолевого процесса на обе половины печени, множественные метастазы в лимфатических узлах и органах (лёгкие, поджелудочная железа, сердце), выраженный цирроз печени, поражение опухолевыми узлами кавальных и портальных ворот печени, нижней полой вены, тяжёлое общее состояние больного. Относительные противопоказания к резекции печени: одиночные метастазы в регионарных лимфатических узлах, лёгком. Хирург может удалить до 70% поражённой печени при условии отсутствия цирроза, и в течении 2–6 нед после операции печень регенерирует. Резекция обеспечивает получение отличных результатов в случае одиночных узлов при хорошо сохранённой функции печени. Пятилетняя выживаемость после резекции печени различна в разных странах и колеблется от 27% до 49%. Послеоперационные осложнения после резекции печени при раке варьируют в пределах от 6% до 52%, по данным отечественных и зарубежных клиник. Специфическими осложнениями принято считать кровотечение из культи печени, желчные перитониты, желчные свищи, поддиафрагмальные абсцессы, секвестрацию участков печени и печёночную недостаточность. Процент летальности колеблется в различных пределах — 3,45–21,8%.

— Трансплантация печени показана пациентам с декомпенсированным циррозом печени или на ранних стадиях развития

опухоли с многоузловым ростом (3 узла диаметром не более 3 см). Биологическая несовместимость чужеродных тканей весьма затрудняет трансплантацию. Ортопическая пересадка печени относится к разряду самых сложных оперативных вмешательств, находящихся своё применение при обширных поражениях паренхимы печени гепатоцеллюлярным раком. К настоящему времени в мире насчитывается более 200 трансплантационных центров по пересадке печени, имеющих опыт проведения более 100 тыс. операций. Пятилетняя выживаемость пациентов после трансплантации печени по поводу ранних стадий первичного рака печени сравнима с выживаемостью после пересадки печени у лиц без злокачественных опухолей (70%), а частота рецидивов не превышает 25%.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ПЕЧЕНИ

Метастатическое поражение печени встречаются в клинической практике значительно чаще, чем первичное. Установлено, что у каждого третьего онкологического больного независимо от локализации первичной опухоли встречаются метастазы в печени. При локализации опухоли в зонах, дренируемых воротной веной, печень становится первым и часто единственным, органом-мишенью для возможного метастазирования. В первую очередь печень поражают метастазы рака органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 60% онкологических больных с опухолями желудка и толстой кишки на аутопсиях обнаруживают метастатическое поражение печени.

Лечение больных с метастатическим поражением печени — трудная задача. Оно включает хирургический подход, химиотерапию, иммунотерапию и выбирается в зависимости от общего состояния больного, возраста, гистологической характеристики первичной опухоли, размеров, анатомической локализации и соотношения с соседними органами, количества опухолевых узлов в паренхиме, от состояния паренхимы в целом, наличия цирроза, вирусного гепатита В, С и др.

Основным методом лечения, дающим шанс на существенное продление жизни при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком, является хирургическое удаление новообразований. Пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении изолированных метастазов колоректального рака в печени, по данным Российского Онкологического Научного Центра

им. Н.Н. Блохина, составляет 37,5%. Пятилетней выживаемости среди больных, получавших химиотерапию или симптоматическое лечение, у больных с солитарными и единичными метастазами в печени, не было. Целесообразность хирургической тактики при метастатических опухолях печени других первичных локализаций выступает объектом изучения. В результате проведенного в Российском Онкологическом Научном Центре им. Н.Н. Блохина сравнительного анализа отдалённых результатов хирургического и лекарственного лечения в зависимости от локализации первичной опухоли, определена тактика лечения больных с метастазами не колоректальных опухолей в печень. Показано выполнение резекции печени по поводу метастазов сразу же при их выявления больным с локализацией первичной опухоли в почке, надпочечнике, желудке, желчном пузыре, при нейроэндокринных опухолях. Больным с локализацией первичной опухоли в яичниках, яичке, молочной железе, показано выполнение резекции печени по поводу метастазов в плане комбинированной терапии после проведения лекарственного лечения. Больным с локализацией первичной опухоли в поджелудочной железе, фатеровом сосочке, лёгком, а также с меланомой кожи выполнение резекции печени по поводу метастазов не показано.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов

1. Какие факторы способствуют развитию первичного рака печени?

- А. Гепатиты.
- Б. Цирроз.
- В. Паразитарные заболевания.
- Г. Длительный приём гормональных контрацептивов.
- Д. Курение.
- Е. Пожилой возраст.
- Ж. Всё перечисленное.

2. Микроскопические формы первичного рака печени (1 ответ).

- А. Гепатоцеллюлярный рак.
- Б. Холангиоцеллюлярный рак.
- В. Лимфосаркома.

- Г. Липосаркома.
- Д. Ангиосаркома;
- Е. Злокачественная фиброзная гистиоцитома.
- Ж. Всё перечисленное.

3. Пути метастазирования при первичном раке печени (1 ответ).

- А. Гематогенный путь.
- Б. Лимфогенный путь.
- В. Имплантационный путь.
- Г. Всё перечисленное.

4. Куда наиболее часто метастазирует первичный рак печени (3 ответа)?

- А. Печень.
- Б. Кости.
- В. Лимфоузлы ворот печени.
- Г. Головной мозг.
- Д. Лёгкие.
- Е. Почки.
- Ж. Всё перечисленное.

5. Какие методы наиболее часто применяют для диагностики и оценки распространённости опухолевого поражения печени (5 ответов)?

- А. УЗИ брюшной полости.
- Б. КТ брюшной полости.
- В. Сканирование костей скелета.
- Г. Пункционная биопсия опухоли.
- Д. Определение опухолевых маркёров.
- Е. Рентгенологическое исследование лёгких.
- Ж. КТ головного мозга.

6. Уровень каких опухолевых маркёров наиболее часто повышен при первичном раке печени (1 ответ)?

- А. РЭА.
- Б. СА 19-9.
- В. СА 125.
- Г. АФП.
- Д. ПСА.

- Е. ХГЧ.
- Ж. Всё перечисленное.

7. Уровень каких опухолевых маркёров наиболее часто повышен при колоректальном метастатическом раке печени (1 ответ)?

- А. РЭА.
- Б. СА 19-9.
- В. СА 125.
- Г. АФП.
- Д. ПСА.
- Е. ХГЧ.
- Ж. Всё перечисленное.

8. Какой метод морфологической верификации опухоли печени наиболее доступен (1 ответ)?

- А. Лапароскопическая биопсия.
- Б. Биопсия под контролем УЗИ.
- В. Интраоперационная биопсия.

9. Клинические признаки первичного рака печени (1 ответ).

- А. Гепатомегалия.
- Б. Боль.
- В. Похудание.
- Г. Понижение аппетита.
- Д. Общая слабость.
- Е. Повышение температуры.
- Ж. Асцит.
- З. Желтуха.
- И. Всё перечисленное.

10. Больным показано выполнение резекции печени по поводу метастазов (4 ответа).

- А. Рака толстой кишки.
- Б. Рака желудка.
- В. Рака поджелудочной железы.
- Г. Рака лёгкого.
- Д. Меланомы.
- Е. Почки.
- Ж. Нейроэндокринных опухолей.

11. Какой объём операции при опухолевом поражении печени наиболее онкологически оправдан при солитарном поражении печени (1 ответ)?

- А. Гемигепатэктомия.
- Б. Сегментарная резекция печени.
- В. Околоопухолевая резекция печени.

12. Эмболизация правой ветви воротной вены при опухолевом поражении правой доли печени приводит к (1 ответ).

- А. Увеличению правой доли печени.
- Б. Увеличению левой доли печени.
- В. Уменьшению опухоли.

13. Эмболизация правой печёночной артерии при опухолевом поражении правой доли печени приводит к (1 ответ).

- А. Увеличению правой доли печени.
- Б. Увеличению левой доли печени.
- В. Уменьшению опухоли.

14. Какие методы локального воздействия на опухоль наиболее целесообразно применять в клинической практике (2 ответа)?

- А. Алкоголизация.
- Б. Криодеструкция.
- В. Радиочастотная термоабляция.
- Г. «Вылушивание» опухолевых очагов.

15. После радикальной операции на печени при колоректальном метастатическом поражении пациенты нуждаются в (1 ответ).

- А. Только динамическом наблюдении.
- Б. Адьювантной химиотерапии.
- В. Лучевой терапии.

16. После радикальной операции на печени по поводу первичного рака пациенты нуждаются в (1 ответ):

- А. Только динамическом наблюдении.
- Б. Адьювантной химиотерапии.
- В. Лучевой терапии.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной И., 36 лет. В течение 4 лет болен вирусным гепатитом С. При обследовании в правой доле печени, на фоне цирротических изменений определяется объёмное образование до 7,0 см в диаметре.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику, назовите возможные варианты заболеваний.

Задача № 2. Больной А., 45 лет. 2 года назад перенёс резекцию сигмовидной кишки по поводу рака. При настоящем обследовании в проекции 5 и 8 сегментов печени определяется 2 опухолевых очага, максимальным размером до 5,0 см.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику.

Задача № 3. Больной А., 68 лет. 2 года назад перенёс переднюю резекцию прямой кишки по поводу рака. При настоящем обследовании в проекции 2 и 5–8 сегментов печени определяется два опухолевых очага, максимальным размером до 5,0 см.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А, Б, В, Г; 2. Ж; 3. Г; 4. А, В, Д; 5. А, Б, Г, Д, Е; 6. Г; 7. А; 8. Б; 9. И; 10. А, Б, Е, Ж; 11. А; 12. Б; 13. В; 14. Б, В; 15. Б; 16. А.

Ситуационные задачи

Задача № 1

Предположительный клинический диагноз — первичный рак печени. Для определения лечебной тактики (хирургическое или лекарственное лечение) показано дополнительное обследование: УЗИ или КТ брюшной полости, рентгеновское исследование легких, пункционная биопсия очага в печени, определение уровня опухолевых маркеров — АФП, РЭА, определение функциональной сохраннос-

ти паренхимы печени с помощью радиоизотопных диагностических методов. При отсутствии других проявлений заболевания возможно выполнение операции в объеме правосторонней гемигепатэктомии.

Задача № 2

Предположительный клинический диагноз – колоректальное метастатическое поражение печени. Диагностические задачи – уточнение морфологической природы опухоли и распространенности опухолевого процесса. Необходимо выполнить пункционную аспирационную биопсию очага в печени, УЗИ или КТ брюшной полости, рентгеновское исследование легких, колоноскопию и определить уровень опухолевого маркера РЭА. При отсутствии других проявлений заболевания возможно выполнение операции в объеме правосторонней гемигепатэктомии.

Задача № 3

Предположительный клинический диагноз – колоректальное метастатическое поражение печени. Диагностические задачи – уточнение морфологической природы опухоли и распространенности опухолевого процесса. Необходимо выполнить пункционную аспирационную биопсию очага в печени, УЗИ или КТ брюшной полости, рентгеновское исследование легких, колоноскопию и определить уровень опухолевого маркера РЭА. При отсутствии других проявлений заболевания возможно выполнение операции в объеме правосторонней гемигепатэктомии с резекцией или радиочастотной термоаблацией очага во втором сегменте печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Патютко Ю.И.* Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практическая медицина, 2005.
2. *Давыдов М.И.* Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Опухоли органов билиопанкреатодуоденальной зоны составляют около 15% среди злокачественных новообразований ЖКТ. В последние годы отмечают рост заболеваемости, особенно в странах,

где имеет место «западный тип» жизни и увеличение средней продолжительности жизни. К органам билиопанкреатодуоденальной зоны относят: желчный пузырь, внепечёночные желчные протоки, поджелудочную железу, большой дуоденальный сосочек и двенадцатиперстную кишку. Наиболее часто встречаются опухоли поджелудочной железы (более 60%), затем большого дуоденального сосочка (15–18%), внепечёночных желчных протоков (10%) и двенадцатиперстной кишки (5%).

Факторы риска

- При раке поджелудочной железы основные факторы риска — табакокурение, длительное употребление кофе, пищи богатой животными жирами, алкоголя, наличие хронического панкреатита, сахарного диабета, перенесённая операция холецистэктомии по поводу желчекаменной болезни в анамнезе, профессиональные токсические воздействия.
- При раке большого дуоденального сосочка — гиперпластические полипы, аденомы, железисто-кистозная гиперплазия и аденомиоз.
- При раке внепечёночных желчных протоков — желчекаменная болезнь, первичный склерозирующий холангит, врождённая дилатация желчных протоков, бактериальная и паразитарная инфекция.
- При раке двенадцатиперстной кишки — диета, богатая животными жирами и белками, диффузные полипозы кишечника (семейный, ювенильный), вилёзные и тубулярные аденомы, глютенная энтеропатия.

Патологическая анатомия

Наиболее часто рак поджелудочной железы развивается в головке (59–87%), реже в теле и хвосте. Различают экзокринные и эндокринные злокачественные опухоли поджелудочной железы.

- Экзокринные злокачественные опухоли поджелудочной железы:
 - протоковая аденокарцинома (микроскопические формы: муцинозная некистозная, перстневидно-клеточная, железисто-плоскоклеточная, недифференцированная, смешанная протоково-эндокринная);
 - гигантоклеточная опухоль;

- серозная цистаденокарцинома;
- муцинозная цистаденокарцинома (неинвазивная и инвазивная);
- внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома (неинвазивная и инвазивная);
- ацинарноклеточный рак;
- панкреатобластома;
- солидная псевдопапиллярная карцинома;
- смешанная карцинома.
- Эндокринные опухоли поджелудочной железы:
 - нейроэндокринная опухоль (карциноид);
 - инсулинома;
 - гастринома;
 - глюкагонома;
 - соматостатинома.

В гистологической структуре опухолей поджелудочной железы преобладает протоковая аденокарцинома, которую встречают в 75–85% случаев. Именно для этой формы характерно крайне агрессивное течение, проявляющееся ранним лимфогенным метастазированием, распространением опухоли по межтканевым и внутритканевым щелям и периневрально. Главный лимфогенный путь опухолевой диссеминации при раке головки поджелудочной железы — поражение лимфатических узлов вокруг головки поджелудочной железы. Далее метастазирование может осуществляться в парааортальные лимфатические узлы или лимфатические узлы вокруг верхних брыжеечных сосудов и чревного ствола. Основной путь метастазирования при локализации опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы — лимфатические узлы, прилежащие к дистальным отделам поджелудочной железы, включая лимфатические узлы ворот селезёнки, далее лимфатические узлы вокруг чревного ствола, корня брыжейки и парааортальные лимфатические узлы.

Опухоли большого дуоденального сосочка представлены аденокарциномой различной степени дифференцировки, они имеют экзодиффитную (вдающиеся в просвет кишки и склонные к изъязвлению) и эндодиффитную (имеют вид плотного инфильтрата или язвы) формы роста. Для протоковой аденокарциномы характерен периневральный путь распространения, отдалённые метастазы в печень, лёгкие, по брюшине и в отдалённые лимфатические узлы (средостения, периферические).

Также аденокарцинома преобладает среди опухолей внепечёночных желчных протоков, значительно реже встречаются низкодифференцированный и плоскоклеточный рак. Различают узловую, папиллярную и диффузно-инфильтративную формы.

Более 80% опухолей двенадцатиперстной кишки представлены аденокарциномой, реже встречаются низкодифференцированный рак, нейроэндокринные опухоли, лимфосаркомы, лейомиосаркомы, фибросаркомы, нейрофибросаркомы.

Классификация по Международной системе TNM

Среди опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны преобладает рак поджелудочной железы, поэтому мы ниже приводим его классификацию по системе TNM.

- T — первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T₀ — первичная опухоль не определяется.
 - T_{is} — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*).
 - T₁ — опухоль ограничена поджелудочной железой, до 2 см в наибольшем измерении.
 - T₂ — опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении.
 - T₃ — опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но не вовлекает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.
 - T₄ — опухоль распространяется на чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 - N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N₁ — регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.
- M — отдалённые метастазы.
 - M_x — недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
 - M₀ — нет признаков отдалённых метастазов.
 - M₁ — имеются отдалённые метастазы.

Таблица 5-4. Стадии рака билиопанкреатодуоденальной зоны согласно Международной классификации по системе TNM

Стадии	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₂	N ₀	M ₀
IIA	T ₃	N ₀	M ₀
IIB	T ₁₋₃	N ₁	M ₀
III	T ₄	N _{любое}	M ₀
IV	T _{любое}	N _{любое}	M ₁

Рак поджелудочной железы можно сгруппировать по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (табл. 5-4).

Клиническая картина

Клиническая картина опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны зависит от локализации опухоли. Общие симптомы — слабость, похудание, тяжесть в эпигастральной области или правом подреберье, тошнота, расстройства стула, которые часто расценивают как проявления язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Наиболее часто диагноз рака внепечёночных желчных протоков, головки поджелудочной железы, большого дуоденального соска и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки устанавливают после выявления механической желтухи, причина которой нарушение оттока желчи. Среди симптомов, сопровождающих желтуху, — пожелтение кожи и слизистых оболочек, зуд, тёмная моча, светлый кал, увеличение жёлчного пузыря (симптом Курвуазье). В анализах крови отмечают повышение билирубина, за счёт прямой фракции, ЩФ, холестерина. Если механическая желтуха обусловлена опухолевым поражением, то она спонтанно не купируется, а постоянно нарастает. Однако при экзофитной форме рака большого дуоденального сосочка, возможна ремитирующая желтуха, связанная с распадом опухоли. Механическая желтуха требует немедленных лечебных мероприятий для её купирования. Раньше единственным способом

для разгрузки жёлчных протоков была полостная операция с созданием обходного соустья между жёлчными протоками и кишечником. В настоящее время, в связи с развитием рентгеноэндохирургии предпочтение отдают чрескожной гепатохолангиостомии, эндоскопическому транспапилярному и лапароскопическому дренированию. При запущенных формах опухолей данной локализации возможна клиническая картина высокой кишечной непроходимости и дуоденального кровотечения.

Для дистальных локализаций рака поджелудочной железы характерно длительное бессимптомное течение заболевания. Первые клинические симптомы возникают достаточно поздно и, зачастую, при далеко зашедшем опухолевом процессе. Большинство больных отмечают болевой симптом, который начинается с чувства тяжести и постепенно усиливается, приобретая постоянный ноющий характер. Боль локализуется в мезогастрии, может приобретать опоясывающий характер, иррадиировать в спину.

Диагностика

При подозрении на опухоль билиопанкреатодуоденальной зоны необходимо комплексное обследование, включающее иммунохимическое исследование уровня опухолевых маркёров и инструментальные методы диагностики.

- Иммунохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы основана на определении в крови двух антигенов: СА 19-9 и РЭА. Повышение уровня карбогидратного антигена СА 19-9 отмечают у 75–85% больных. Однако чувствительность и специфичность теста на уровень РЭА меньше, чем СА 19-9, и составляет 40–60%.
- Инструментальные методы диагностики условно подразделяют на неинвазивные (УЗИ, КТ и МРТ, позитронно-эмиссионная томография, эндоскопическое и рентгенографическое исследование, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическое УЗИ) и инвазивные (ангиография, лапароскопия, пункционная биопсия).
 - УЗИ – широкодоступный и достаточно информативный метод. Позволяет выявлять опухоли размером более 10 мм, их локализацию, структуру, распространение на прилежащие органы. При доплеровском картировании возможно выявить вовлечение в процесс магистральных сосудов.

- КТ и МРТ с внутривенным контрастированием в настоящее время выступают методами выбора в диагностике рака билиопанкреатодуоденальной зоны. С помощью этих методов можно оценить состояние внепечёчных желчных протоков, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, регионарных и юкстарегинарных лимфатических узлов, выявить метастатическое поражение печени и брюшины, провести дифференциальную диагностику между опухолевыми и воспалительными изменениями. При КТ имеется возможность трёхмерной реконструкции, позволяющей наглядно передать взаимоотношения патологического очага с прилежащими сосудами.
- Позитронно-эмиссионная томография — наиболее чувствительный метод визуализации метастазов в лимфатические узлы и другие органы (печень, лёгкие, кости).
- Дуоденоскопия позволяет выявить опухоли двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального сосочка, выполнить прицельную биопсию. А при опухолях головки поджелудочной железы оценить прорастание двенадцатиперстной кишки, так же выявить угрозу дуоденального стеноза и кровотечения.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — высокоинформативный метод диагностики рака поджелудочной железы и внепечёчных желчных протоков. На сегодняшний момент эта методика — эталон дооперационной дифференциальной диагностики рака и воспалительных изменений. Признаки рака по эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии: неравномерное сужение главного панкреатического протока на протяжении не менее 2 см, «изъеденность» контуров протока, супрастенотическое расширение протока. Для морфологического уточнения диагноза выполняют биопсию из подозрительных участков.
- Эндоскопическое УЗИ — один из самых высокочувствительных методов, позволяющих выявить местную распространённость рака билиопанкреатодуоденальной зоны.
- Ангиографическое исследование устанавливает особенности сосудистой анатомии и определяет степень вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов.

- С целью уточнения распространённости опухолевого процесса выполняют диагностическую лапароскопию, однако этот метод обычно не позволяет оценить местную распространённость опухоли и выявить метастазы в забрюшинных лимфатических узлах.
- Пункционная биопсия необходима для морфологической верификации опухоли, чувствительность метода составляет 57–98%.

Лечение

Лечение рака билиопанкреатодуоденальной зоны осуществляют с помощью хирургического метода, лучевой и химиотерапии.

- Хирургический метод лечения больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны включает в себя паллиативные, радикальные операции и криохирургию.
 - Паллиативные операции выполняют при нерезектабельности опухолевого процесса (распространение опухоли внеоргано на магистральные сосуды, выявление отдалённых метастазов). С целью устранения механической желтухи, высокой тонкокишечной непроходимости проводят паллиативные операции, заключающиеся в формировании обходных анастомозов (холецисто-, холедохо- или гепатикоэнтероанастомоза, гастроэнтероанастомоза, а так же межкишечного соустья по Брауну).
 - Радикальные операции проводят в зависимости от локализации опухолевого процесса. При опухоли в головке поджелудочной железы, дистальном отделе холедоха, большом дуоденальном сосочке и двенадцатиперстной кишке проводят гастропанкреатодуоденальную резекцию (операция *Whipple*), которая включает: резекцию холедоха, выходного отдела желудка с прилежащими малым и правой половиной большого сальника, удаление головки поджелудочной железы, желчного пузыря и всей двенадцатиперстной кишки. В удаляемый комплекс входит прилежащая к головке поджелудочной железы клетчатка и фасциально-клетчаточные футляры общей и собственной печёночной артерии, верхней брыжеечной и воротной вен, содержащие лимфоузлы, лимфатические сосуды и нервные сплетения. При раке проксимального отдела внепечёночных желчных протоков (опухоль Клатскина)

объём и характер операции зависит от локализации и распространённости опухолевого процесса. Если опухоль не распространяется на долевые желчные протоки, то осуществляют резекцию общего желчного протока с формированием бигепатикоэнтероанастомоза. При вовлечении одного из долевых протоков проводят резекцию внепечёночных желчных протоков, гемигепатэктомию со стороны опухолевого поражения и удаление первого сегмента. Далее оставшийся долевой проток имплантируют в тонкую кишку. Во всех случаях проводят адекватную лимфо- и невродиссекцию. При локализации опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы выполняют дистальную субтотальную резекцию, которая включает резекцию дистальных отделов железы, при которой поджелудочная железа пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезёночной артерии около устья, селезёночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Эта операция дополняется спленэктомией, удалением лимфатических узлов следующих групп: вокруг чревного ствола, в воротах селезёнки, вдоль селезёночной артерии и по нижнему краю тела и хвоста железы. Панкреатэктомию выполняют при мультицентрическом поражении поджелудочной железы и распространении опухоли головки на тело и хвост. Отдалённые результаты хирургического лечения больных протоковым раком поджелудочной железы остаются неудовлетворительными. Большинство лиц, перенёвших операции, умирают в первый год после операции. К концу второго года в живых остаётся не более 20% оперированных, три года переживают единичные больные. Подавляющее большинство оперированных умирают от прогрессирования рака поджелудочной железы, поэтому для улучшения выживаемости больных раком поджелудочной железы проводят комбинированное лечение, которое заключается в применении хирургического метода и химиотерапии или радиотерапии в различных режимах. Возможно использование всех трёх методов лечения. В плане комбинированного лечения после хирургического удаления опухоли проксимального отдела холедоха возможно проведение внутрипротоковой, дистанционной (узким полем) или сочетанной лучевой терапии. После радикальных операций выполненных по поводу эндокринных,

пограничных и доброкачественных опухолей поджелудочной железы, опухолей дистального отдела холедоха, двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального сосочка проводят динамическое наблюдение больных. Только при выявлении прогрессирующего опухолевого процесса назначают химиотерапевтическое лечение.

- При опухоли тела и хвоста поджелудочной железы используют криохирургический метод. Криовоздействие выполняют прямым контактным способом — наложение криоапликатора (апликационный или перфорационный) непосредственно на опухоль. У большинства больных криодеструкция опухоли обуславливает умеренно выраженный анальгезирующий эффект.
- Лучевую терапию проводят больным с местно распространённым нерезектабельным раком поджелудочной железы, внепечёночных желчных протоков. Трудность лучевого лечения данных опухолей связана в основном с особенностями анатомического расположения органов билиопанкреатодуоденальной зоны и близостью жизненно важных органов с малой толерантностью к лучевому воздействию. Наиболее целесообразно применение продольной методики тормозным облучением бетатрона или линейного ускорителя. Можно проводить сочетанную радиотерапию. Данные методики позволяют при сравнительно небольших объёмах облучаемых тканей включать в зону достаточно однородного облучения патологически изменённый орган и прилежащие лимфатические узлы. Топометрическое планирование лучевой терапии проводят с помощью компьютерной разметки. Лучевая терапия больных местно распространённым раком поджелудочной железы чаще всего осуществляют пролонгированным курсом в режиме мелкого фракционирования дозы 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–90 Гр. Для лечения местно распространённого рака внепечёночных желчных протоков предпочитают сочетанную лучевую терапию (внутрипротоковая и дистанционная). Внутрипротоковую радиотерапию проводят радиоактивным источником ^{192}Ir по 4–5 Гр, до СОД 28–48 Гр, далее лечение дополняется дистанционной лучевой терапией в СОД 25–30 Гр.
- Химиотерапия. Единого стандарта лечения больных диссеминированными формами рака билиопанкреатодуоденальной зоны не существует из-за резистентности данных опухолей к химиоте-

рапии. Тем не менее лекарственное лечение больных сопровождается объективным эффектом, а это даёт надежду на реальное продление жизни. Лечение проводят только после купирования механической желтухи любым методом. Для лечения применяют различные противоопухолевые препараты: фторурацил, митомицин, доксорубин, иринотекан, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, причём возможна комбинация препаратов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов

1. Какие факторы способствуют развитию рака поджелудочной железы (5 ответов)?

- А. Гепатиты.
- Б. Диабет.
- В. Хронический панкреатит.
- Г. Желчекаменная болезнь.
- Д. Курение.
- Е. Пожилой возраст.
- Ж. Всё перечисленное.

2. Какие существуют гистологические разновидности опухолей поджелудочной железы (4 ответа)?

- А. Аденокарцинома.
- Б. Инсулинома.
- В. Гастринома.
- Г. Плоскоклеточный рак.
- Д. Саркома.
- Е. Всё перечисленное.

3. Рак поджелудочной железы наиболее часто даёт метастазы в... (2 ответа).

- А. Печень;
- Б. Почки;
- В. Лёгкие;
- Г. Кости;
- Д. Головной мозг;
- Е. Всё перечисленное.

4. Наиболее характерный симптом рака головки поджелудочной железы (1 ответ).

- А. Боль.
- Б. Интоксикация.
- В. Кишечная непроходимость.
- Г. Потеря веса.
- Д. Желтуха.
- Е. Всё перечисленное.

5. Наиболее характерный симптом рака тела и хвоста поджелудочной железы (1 ответ).

- А. Боль.
- Б. Интоксикация.
- В. Кишечная непроходимость.
- Г. Потеря веса.
- Д. Желтуха.
- Е. Всё перечисленное.

6. Положительный симптом Курвуазье (увеличение желчного пузыря, вызванное застоем желчи) характерен для (1 ответ).

- А. Рака головки поджелудочной железы.
- Б. Рака тела и хвоста поджелудочной железы.
- В. Рака желчного пузыря.

7. Повышение уровня прямого билирубина крови характерно для (1 ответ).

- А. Механической желтухи.
- Б. Паренхиматозной желтухи.
- В. Гемолитической желтухи.
- Г. Всё перечисленное.

8. Специализированными методами обследования, предназначенными для выявления опухоли поджелудочной железы, служат (5 ответов).

- А. УЗИ.
- Б. КТ.
- В. МРТ.
- Г. Ретроградная холангиопанкреатография.
- Д. Целиакография.
- Е. Обзорная рентгенография.

9. При раке поджелудочной железы целесообразно определение опухолевых маркёров (2 ответа).

- А. РЭА.
- Б. АФП.
- В. СА 19-9.
- Г. ПСА.
- Д. СА 125.
- Е. ХГЧ.
- Ж. Всё перечисленное.

10. Для предоперационной билиарной декомпрессии, вызванной раком поджелудочной железы, наиболее оправдано выполнение (1 ответ).

- А. Обходных анастомозов.
- Б. Чреспечёночной холангиостомии.
- В. Холецистостомии.
- Д. Папиллосфинктеротомии.
- Е. Всё перечисленное.

11. При раке головки поджелудочной железы выполняется (1 ответ).

- А. Резекция поджелудочной железы.
- Б. Гастропанкреатодуоденальная резекция.
- В. Криодеструкция опухоли.
- Г. Всё перечисленное.

12. При раке тела и хвоста поджелудочной железы выполняется (2 ответа).

- А. Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы.
- Б. Гастропанкреатодуоденальная резекция.
- В. Криодеструкция опухоли.

13. После радикального удаления опухоли поджелудочной железы больным показано (2 ответа).

- А. Динамическое наблюдение.
- Б. Лучевая терапия.
- В. Химиотерапия.
- Г. Всё перечисленное.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной 57 лет. Считает себя больным около 3 мес, когда впервые появились жалобы на слабость, потерю веса, боли в эпигастрии, а около 3 нед назад присоединилась желтуха. Уровень общего билирубина крови 315 ммоль/л (прямой билирубин – 295 ммоль/л). При УЗИ отмечают расширение холедоха и внутритрпечёчных желчных протоков.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику, назовите возможные варианты заболеваний.

Задача № 2. Больной 47 лет. В анамнезе — хронический панкреатит. Настоящее обострение началось около 2 мес назад, когда впервые появились жалобы на слабость, потерю веса, боли в эпигастрии опоясывающего характера с иррадиацией в спину. При УЗИ определяют объёмное образование в проекции хвоста поджелудочной железы, без чётких контуров, диаметром до 5,0 см.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику, назовите возможные варианты заболеваний.

Задача № 3 Больной 47 лет. Около 2 мес назад впервые появились жалобы на слабость, потерю веса, боли в эпигастрии опоясывающего характера с иррадиацией в спину. При УЗИ определяют объёмное образование в проекции хвоста поджелудочной железы, диаметром до 5,0 см, очаговое образование в левой доле печени до 1,5 см в диаметре.

Вопрос

- Определите диагностическую и лечебную тактику, назовите возможные варианты заболеваний.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Б, В, Г, Д, Е; 2. А, Б, В, Г; 3. А, В; 4. Д; 5. А; 6. А; 7. А; 8. А, Б, В, Г, Д; 9. А, В; 10. Б; 11. Б; 12. А, В; 13. Б, В.

Ситуационные задачи

Задача № 1

Явления механической желтухи возможны при опухолевых процессах дистального отдела холедоха, головки поджелудочной железы, фатерова соска, двенадцатипёрстной кишки. На первом этапе лечения следует провести декомпрессию желчных протоков. Методами декомпрессии являются чрескожная чреспеченочная гепатохолангиостомия, эндоскопическое ретроградное транспапиллярное дренирование, лапароскопическая холецистотомия. Вторым этапом для уточнения распространенности опухолевого процесса нужно провести УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ с внутривенным контрастированием брюшной полости, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, провести верификацию опухолевого процесса. В дальнейшем нужно решать вопрос о радикальной операции в объёме гастропанкреатодуоденальной резекции.

Задача № 2

Основной причиной данного патологического процесса является опухолевое поражение. Больному с целью уточнения диагноза следует провести УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ с внутривенным контрастированием брюшной полости, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, провести верификацию опухолевого процесса (пункционная биопсия). В дальнейшем нужно решать вопрос о радикальной операции в объёме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы.

Задача № 3

Основной причиной данного патологического процесса является опухолевое поражение поджелудочной железы с синхронным метастазом в печени. Больному с целью уточнения диагноза и распространённости процесса следует провести УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ с внутривенным контрастированием брюшной полости, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, провести верификацию опухолевого процесса (пункционная биопсия). Если диагностирована нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы с метастазом в печень, то следует провести одномоментное хирургическое вмешательство на поджелудочной железе и печени, а если верифицирована аденокарцинома поджелудочной железы с метастазом в печени, то больному показана химиотерапия.

5.4. РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Общая цель практического занятия

На основе знаний клинических проявлений рака интерпретировать полученные результаты обследования, построить клинический диагноз, провести дифференциальную диагностику, выбрать и обосновать методы лечения.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Эпидемиология

Колоректальный рак занимает второе место среди злокачественных опухолей органов пищеварительного тракта. Статистика последних лет свидетельствует об увеличении числа больных раком этой локализации во всем мире. По данным ВОЗ, в мире ежегодно фиксируют более 500 тыс. случаев колоректального рака. Заболеваемость раком ободочной и прямой кишки в 2004 году составила 12,3 и 11,6 у мужчин и 10,3 и 7,7 у женщин на 100 тыс. населения. На долю больных старше 55 лет приходится 84,5% заболеваний данной локализации. Прирост заболеваемости отмечают во всех экономически развитых странах Северной Америки и Европы, в то же время менее выражен в Азии и сельских общинах Африки (разница до 10–20 раз). Частота поражения различных отделов ободочной и прямой кишки не одинаковы. В слепой и восходящей ободочной кишке опухоли встречаются в 24,5%, в поперечно-ободочной кишке 9%, в сигмовидной — 21%, ректосигмоидный переход — 7%, в прямой кишке — 38% случаев. В ряде стран, например в США, отмечают значительную заболеваемость колоректальным раком — 34,1 на 100 тыс. населения.

Факторы риска и предраковые заболевания

Наблюдают значительно более высокий уровень заболеваемости в тех группах населения, пища которых насыщена животными жирами, белками, легко усваиваемыми углеводами и есть недостаток волокнистой клетчатки. Считают, что возникновение колоректального рака связано также с изменением секреции желчи, состава желчных кислот и кишечной флоры под влиянием отдельных компонентов пищи. Одной из причин возникновения колоректального рака выступают некоторые химические соединения (асбест, афлотоксины).

К предраковым заболеваниям ободочной кишки относят:

- диффузный семейный полипоз (риск озлокачествления 75–100%);
- наследственный не связанный с полипозом колоректальный рак;
- неспецифический язвенный колит (5–50%);
- больные с синдромами Пейтца–Егерса, Гарднера (5–50%);
- болезнь Крона (5–50%);
- одиночные и групповые полипы, частота малигнизации зависит от размеров и локализации (1–42%);
- больные, ранее оперированные по поводу рака толстой кишки (15–20%);
- лица в возрасте старше 50 лет.

Профилактика

Профилактика рака ободочной кишки сводится к своевременному выявлению и лечению предраковых заболеваний, что делает необходимым знание их клинических проявлений. Раннее выявление колоректального рака затруднено, и в этом плане существенную помощь могут оказать мероприятия, направленные на формирование «групп риска», охватывающих больных с предопухолевыми заболеваниями и доброкачественными опухолями ободочной кишки, и организация тщательного наблюдения за ними с использованием современных диагностических средств (рентгенологический, эндоскопический контроль).

Анатомия и физиология

Толстая кишка состоит из отделов, отличающихся функциональными особенностями и строением: слепая кишка, восходящая, печёночный угол, поперечноободочная кишка, селезёночный угол, нисходящая и сигмовидная кишка. Наиболее уязвимыми местами ободочной кишки выступают места её физиологического сужения, где, как известно, чаще всего возникает рак. Продольный мышечный слой ободочной кишки распределяется неравномерно и концентрируется в виде трёх параллельных друг другу полос шириной до 1 см. Циркулярный мышечный слой представлен также неравномерно, вследствие чего на всём протяжении ободочной кишки образуется ряд выпячиваний.

Кровоснабжение ободочной кишки обеспечивает верхняя и нижняя брыжеечные артерии. Верхнеампулярный отдел прямой

кишки кровоснабжается из бассейна нижней брыжеечной артерии, остальные отделы из бассейна внутренних подвздошных артерий. Лимфатическая система начинается капиллярами, расположенными по криптам слизистой оболочки кишки в мышечном и серозном слое, образуя выносящие лимфатические сосуды брыжеечного края кишки, где они впадают в лимфатические узлы. Околокишечные лимфоузлы расположены вдоль артериальных аркад, промежуточные между корнем брыжейки и кишечной стенкой, забрюшинные в забрюшинной клетчатке.

Патологическая анатомия

Из злокачественных опухолей, локализующихся в ободочной кишке, рак составляет 98–99%, саркомы (в основном лимфосаркомы) — 1–2%. По форме роста опухоли различают экзофитную, характерную для правых отделов, и эндофитную (инфильтрирующую, язвенную), которую чаще встречают в левых отделах ободочной кишки.

По гистологическому строению различают аденокарциному (60–70%), солидный рак (10–12%) и слизистый рак (12–15%).

Отдалённые метастазы наиболее вероятно обнаружить в печени, лёгких, надпочечниках, яичнике, канцероматоз брюшины. При раке толстой кишки встречают первично множественные опухоли, которые располагаются на разных участках кишки.

Классификация по Международной системе TNM

При оценке T, N и M категорий используют следующие методы:

- физический осмотр;
 - методы визуализации;
 - эндоскопию;
 - хирургическое исследование.

Классификация TNM применима только для рака, при этом необходимо гистологическое подтверждение диагноза.

- T — первичная опухоль.
 - T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
 - T₀ — первичная опухоль не определяется.
 - T_{is} — интраэпителиальная или с инвазией слизистой оболочки. T_{is} включает раковые клетки до базальной мембраны (интраэпителиальное распространение) или в слизистом слое без распространения в подслизистый слой.

- T_1 — опухоль инфильтрирует стенку кишки до подслизистой оболочкой.
- T_2 — опухоль инфильтрирует мышечный слой стенки кишки.
- T_3 — опухоль инфильтрирует субсерозную оболочку или ткань ободочной и прямой кишки.
- T_4 — опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно распространяется на соседние органы и структуры путём прорастания серозной оболочки, например, врастание опухоли слепой кишки в сигмовидную. Прорастание опухоли в другие органы или структуры, определяемое макроскопически, классифицируется T_4 . Однако если нет микроскопического подтверждения, то T_3 .
- N — регионарные лимфатические узлы.
 - N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
 - N_0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.
 - N_1 — метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах.
 - N_2 — метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах.
- M — отдалённые метастазы.
 - M_x — недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов.
 - M_0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- M_1 — наличие отдалённых метастазов.

Таблица 5-5. Стадии рака согласно Международной классификации по системе TNM

Стадии	T	N	M
0	T_{is}	N_0	M_0
I	T_{1-2}	N_0	M_0
II A	T_3	N_0	M_0
II B	T_4	N_0	M_0
III A	T_{1-2}	N_1	M_0
III B	T_{3-4}	N_1	M_0
III C	$T_{\text{любое}}$	N_2	M_0
IV	$T_{\text{любое}}$	$N_{\text{любое}}$	M_1

Рак ободочной и прямой кишки можно сгруппировать по стадиям согласно Международной классификации по системе TNM (табл. 5-5).

Клиническая картина

Характерных признаков, на основании которых можно в начальном периоде выявить рак ободочной кишки, не существует. Жалобы возникают лишь с того времени, когда появились нарушения деятельности кишечника или общие симптомы заболевания. Уже при развитом раке следующие клинические признаки отмечаются в разных сочетаниях: потеря аппетита, тошнота, отрыжка, неприятные ощущения во рту, вздутие и чувство тяжести, боли в животе, неустойчивый стул, нарушение кишечной проходимости (более характерное для рака левой половины), патологические выделения из заднего прохода (кровь, слизь, гной). Иногда происходит нарушение общего состояния при отсутствии заметных симптомов со стороны кишки, что выражено анемией, слабостью и повышением температуры. Пальпаторно определение опухоли хотя и не выступает ранним симптомом, но нередко служит основным поводом для постановки диагноза. Осложнения рака ободочной кишки — кишечная непроходимость, кровотечение, абсцесс, флегмона и перфорация кишечной стенки.

Особенности течения рака ободочной кишки и его осложнения позволили выделить токсикоанемическую, энтероколитическую, диспепсическую, обтурационную, псевдовоспалительную и опухолевую клинические формы.

- Токсикоанемическая форма характерна для поражения правой половины ободочной кишки. На первое место выступают симптомы общих расстройств: недомогание, слабость, быстрая утомляемость, потеря трудоспособности, повышение температуры, бледность кожных покровов и прогрессирующая анемия.
- Энтероколитической форме присущи неустойчивый стул, чувство распираания и вздутия кишечника, урчание в животе, различные расстройства акта дефекации, наличие патологических выделений, болевые ощущения в животе.
- Диспепсическая форма отличается более частыми болями в животе, потерей аппетита, неприятными ощущениями во рту, отрыжкой, тошнотой, эпизодической рвотой, чувством вздутия и тяжести в эпигастральной области.

- Обтурационная форма характеризуется ранними проявлениями кишечной непроходимости, которой предшествует боль по типу кишечной колики.
- Псевдовоспалительная форма проявляется повышенной температурой, может имитировать различные воспалительные заболевания брюшной полости (аппендицит, холецистит).
- Опухолевой форме свойственна пальпаторно определяемая опухоль при отсутствии других проявлений заболевания.

Диагностика

Клиническое обследование больного сводится к общему осмотру, пальпации живота, анализам на скрытое кровотечение и тщательному рентгенологическому обследованию ЖКТ. Особую ценность представляет исследование толстой кишки с помощью бариевой клизмы с одновременной инсуффляцией воздухом (двойное контрастирование) и колонофиброскопией. Обследование необходимо начинать с ректороманоскопии. В настоящее время с появлением и совершенствованием эндоскопических методов обязательным считают морфологическую оценку опухоли.

В качестве уточняющих распространённость опухолевого процесса методов используют УЗИ органов брюшной полости, экскреторную урографию, КТ, МРТ, лапароскопию. Также в качестве дополнительных методов диагностики применяют определение уровня экспрессии в сыворотке крови РЭА, СА 19-9.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику рака ободочной и прямой кишки проводят с полипозом, туберкулёзом, инвагинацией кишки, актиномикозом, неспецифическим язвенным колитом и заболеваниями желчного пузыря и правой почки (табл. 5-6).

Лечение

Своевременное выявление и адекватное лечение предопухолевых заболеваний ободочной кишки — профилактика рака этой локализации. Неспецифические язвенные колиты в большинстве случаев подвергают консервативному лечению сульфаниламидными препаратами, антибиотиками, витаминотерапией, гормонами. Полипы ободочной кишки подлежат эндоскопическому удалению или оперативному лечению.

Таблица 5-6. Дифференциальная диагностика рака ободочной и прямой кишки

Заболевание	Диагностические признаки
Полипоз ободочной кишки	При одиночных полипах симптоматики нет. При множественных полипах и полипозе появляются боли по ходу кишки, учащённый, часто болезненный стул с патологическими примесями, зуд в области заднего прохода
Неспецифический язвенный колит	Прогрессирующее похудание, слабость, примеси в кале, чаще крови и слизи, боли по ходу кишки, ложные позывы, анемия
Туберкулёз	Чаще локализуется в области слепой кишки. Опухоль мало смешаемая, более мягкая. Нередко наблюдают понос, часто с примесью крови. В испражнениях туберкулёзные микобактерии, в крови лейкопения на фоне лимфоцитоза. Температура тела повышена
Заболевания желчного пузыря и правой почки	Подтвердить или опровергнуть диагноз возможно только с помощью специальных методов исследования: УЗИ, урографии
Инвагинация кишки	Очень короткий анамнез, жалобы на схваткообразные боли в животе, тошноту, рвоту, отсутствие стула или стул с примесью крови при мягкой брюшной стенке. Опухоль тугоэластической консистенции, чаще всего в правой подвздошной области
Актиномикоз	Протекает медленно, не даёт острой картины. Проявляется плотным инфильтратом в боковых отделах живота, поясничной области с последующим появлением множественных свищей с гнойным отделяемым

Основной метод лечения рака ободочной кишки — хирургический. Объём оперативного вмешательства зависит от локализации опухоли. Типовые операции: правосторонняя или левосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечноободочной и сигмовидной кишки, при прорастании опухоли соседних органов выполняют комбинированные операции, при распространённом процессе проводят паллиативные операции.

- Операция по Хартманну. Он в 1921 году описал новую методику операции, которая выступила современным вариантом выведения сигмовидной кишки по Микуличу. Суть этого нового метода состоит в том, что уже при первой операции производят резекцию патологически изменённого участка сигмовидной кишки (опухоль, дивертикулит), центральный конец кишки через особое отверстие в брюшной стенке, в форме искусственного заднепроходного отверстия подшивают к брюшной стенке, а нижний конец кишки после вворачивания слизистой ушивают и погружают в малый таз. Этот метод можно применять в следующих случаях:
 - при раке сигмовидной кишки с непроходимостью от сужения просвета кишки;
 - при обширном местном раке сигмовидной кишки;
 - при раке сигмовидной кишки с обширными метастазами;
 - при перфорации сигмовидной кишки с распадающейся опухолью или дивертикулом;
 - при резекции сигмовидной кишки, когда возникает значительные технические трудности в связи с наложением анастомоза;
 - когда показана брюшинно-промежностная ампутация прямой кишки, но преклонный возраст и тяжёлое общее состояние больного не позволяют её произвести;
 - если состояние больного становится очень тяжёлым в ходе запланированной передней резекции или брюшинно-промежностной ампутации прямой кишки, вмешательство можно закончить по методу Hartmann.
- Резекцию толстой кишки чаще всего производят с целью радикального удаления карциномы толстой кишки. Удаляют определённый участок толстой кишки, между остающимися верхней и нижней петлями накладывают анастомоз благодаря которому и восстанавливают непрерывность кишечного тракта. При кар-

циноме размеры резекции определяют так, чтобы выше и ниже опухоли можно было удалить по крайней мере 10 см участка здоровой кишки. Линия отсечения кишки должна проходить по одному из мобильных её участков, полностью покрытых брюшиной (поперечноободочная, сигмовидная кишка), чтобы можно было без натяжения наложить надёжный анастомоз. Все участки кишки, на которых были рассечены питающие её сосуды, должны быть удалены, чтобы сохранился только хорошо кровоснабжаемый отрезок кишки. Что же касается цепи лимфатических узлов, то нужно стремиться удалять как можно больший отрезок. Следует рассекать и все сосудистые стволы, от которых они отходят, и удалять все относящиеся к ним участки кишки. Следовательно, радикальная операция одновременно означает и резекцию, распространяющуюся на большой участок кишки. Существует значительная разница между опухолями, расположенными на левой и на правой стороне толстой кишки. Правая сторона толстой кишки снабжается кровью из верхней брыжеечной артерии, пересекать эту артерию нельзя, поскольку это приведёт к некрозу всей тонкой кишки. Поэтому в центральной части брыжейку толстой кишки можно резецировать только до основания отдельных её ветвей, отходящих от верхней брыжеечной артерии. В противоположность этому левая сторона толстой кишки кровоснабжается ветвями нижней брыжеечной артерии, причём здесь может быть перерезан в большинстве случаев и главный артериальный ствол непосредственно у места его отхождения от аорты. Учитывая приведённые принципы, в зависимости от локализации опухоли выделяют правостороннюю и левостороннюю гемиколэктомию, резекцию поперечноободочной кишки, селезёночного изгиба, сигмовидной кишки.

- Правосторонняя гемиколэктомия (от греческого *hemi* — половина). К этому вмешательству прибегают, когда опухоль локализуется на правой стороне толстой кишки (на слепой, восходящей, в печёночном изгибе). Пересекается *a. ileocolica* и правая, а иногда и средняя артерии толстой кишки. Непрерывность кишки восстанавливают наложением илеотрансверзостомии.
- Резекция поперечноободочной кишки служит для радикального удаления опухоли поперечноободочной кишки. Рассекают только среднюю артерию толстой кишки. Непрерывность кишечного тракта восстанавливают путём наложения анас-

томоза между центральной и дистальной культями поперечноободочной кишки. Если наложение такого анастомоза сопряжено с трудностями, приходится мобилизовать также оба кишечных изгиба.

- Резекция селезёночного изгиба. Производят в тех случаях, когда опухоль кишки расположена в области селезёночного изгиба. Разрезают левую артерию толстой кишки. Непрерывность кишечного тракта восстанавливается наложением трансверзосигмоидеостомии после завершения резекции.
- Резекцию сигмовидной кишки производят при опухолях сигмовидной кишки. Пересекают артерии сигмовидной кишки. Непрерывность кишечного тракта восстанавливают наложением анастомоза между верхней и нижней культями сигмовидной кишки, если это нагалькивается на значительные трудности, то мобилизуют селезёночный изгиб и нисходящую часть кишки.
- Левостороннюю гемиколэктомию применяют при опухолях на левой стороне толстой кишки, когда метастазы в лимфатические узлы окружают место отхождения нижней брыжеечной артерии, в результате чего приходится пересекать этот сосудистый ствол у его основания. Непрерывность кишки восстанавливают трансверзоректостомией. После такой обширной резекции наложение анастомоза возможно, если произведена широкая мобилизация печёночного изгиба и восходящей кишки.
- Паллиативные операции производят при невозможности радикального лечения в виду распространённости процесса, при наличии осложнений, у ослабленных и пожилых больных. К ним можно отнести наложение илеотрансверзоанастомоза и выведение стомы на различных уровнях ободочной кишки выше опухоли.

При лечении больных с IV стадией рака используют химиотерапию с производными платины, фторурацилом или его производными в комбинации с кальцием фолиатом, которая даёт положительный эффект в 15–30% случаев. Из новых цитостатиков оказались эффективны ралтитрексид и иринотекан. В последнее время всё более активное применение получает таргетная терапия (воздействие на факторы роста опухоли) — бевацизумаб.

Методика лучевой терапии, применяемая как в предоперационном, так и в паллиативном варианте при раке прямой кишки играет значительную роль. Результаты лечения улучшаются на фоне одномоментной с γ -терапией гипертермии опухоли. Летальность после операций по поводу рака ободочной кишки, выполненных в плановом порядке, составляет 2–5%. При осложнённом течении рака летальность достигает 40%. Наиболее грозное осложнение в послеоперационном периоде — перитонит. Результаты пятилетней выживаемости радикально оперированных больных по поводу рака правой и левой половины ободочной кишки приблизительно одинаковы и составляют около 59%. Имеется зависимость отдалённых результатов хирургического лечения от гистологической структуры опухоли. Так, более 5 лет прожили 68,7% больных с аденокарциномой, 45,6% с солидным раком, 30% с низко дифференцированным раком.

Паллиативные резекции толстой кишки, произведённые с целью профилактики кишечной непроходимости при наличии отдалённых метастазов, а также обходные анастомозы и колостомы, позволяют продлить жизнь до 5 лет у 15% оперированных больных.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больной 60 лет предъявляет жалобы на слабость, снижение аппетита, субфебрильную температуру, неустойчивый стул, периодические боли в правой половине живота. Данные обследования.

- Рентгенография лёгких без патологии.
- ЭКГ: ритм синусовый, 85 в минуту, нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 60 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 240×10^9 /л;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.
- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л, реакция среды — нейтральная, лейкоциты — 0–3 в поле зрения.
- ЭГДС без патологии.
- УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени.

Вопросы

- Каков предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения диагноза до начала лечения?
- Как называется данная форма течения указанной патологии?
- Каков основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально-допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

Задача № 2. Больной 46 лет предъявляет жалобы на неустойчивый стул, периодические боли в левой половине живота, периодическое ощущение вздутия, чередование поносов и запоров. Отмечает следы крови в кале. Данные обследования.

- Рентгенография: патологии не обнаружено.
- ЭКГ: ритм синусовый, 85 в мин, нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 100 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 240×10^9 /л;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.
- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л, реакция среды — нейтральная, лейкоцитов — 0–3 в поле зрения.
- ЭГДС: без патологии.
- УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени.

Вопросы

- Каков предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения диагноза до начала лечения?
- Как называется данная форма течения указанной патологии?
- Каков основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально-допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

Задача № 3. Больной 56 лет предъявляет жалобы на неустойчивый стул, периодические боли в животе, периодическое ощущение

вздутия. При пальпации брюшной стенки определяется инфильтрат на границе эпи- и мезогастрия, смещаемый, безболезненный. Данные обследования.

- Рентгенография: патологии не обнаружено.
- ЭКГ: ритм синусовый, 85 в мин, нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 130 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 240×10^9 /л;
 - лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
 - СОЭ — 30 мм/ч.
- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л, реакция среды — нейтральная, лейкоцитов — 0–3 в поле зрения.
- ЭГДС: без патологии.
- УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени.

Вопросы

- Каков предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения диагноза до начала лечения?
- Какое рентгеновское исследование может дополнить клиническую картину?
- Каков основной метод лечения указанной патологии?
- Какая операция будет считаться минимально-допустимой при выборе хирургической тактики лечения?

Задача № 4. Больной 48 лет предъявляет жалобы на частые ложные позывы к дефекации, выделение крови и слизи с калом, склонность к запорам. Данные обследования.

- Рентгенография: патологии не обнаружено.
- ЭКГ: ритм синусовый, 85 в минуту, нагрузка на правое предсердие.
- Клинический анализ крови:
 - гемоглобин — 120 г/л;
 - эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л;
 - цветовой показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 240×10^9 /л;

- лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 61%, эозинофилы — 7%, лимфоциты — 8%, моноциты — 13%);
- СОЭ — 30 мм/ч.
- Анализ мочи: плотность — 1003 г/л, реакция среды — нейтральная, лейкоцитов — 0–3 в поле зрения.
- ЭГДС: без патологии.
- УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени.

Вопросы

- Каков предположительный диагноз?
- Что необходимо выполнить для уточнения диагноза до начала лечения?
- Какое общепринятое амбулаторное исследование может помочь установить диагноз?
- Каков основной метод лечения указанной патологии?
- Каким видам хирургических вмешательств следует отдать предпочтение при не осложнённом течении указанной патологии?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Задача № 1

1. Рак правой половины толстой кишки.
2. Колоноскопия.
3. Токсико-анемическая форма.
4. Хирургический.
5. Правосторонняя гемиколэктомия.

Задача № 2

1. Рак левой половины толстой кишки.
2. Колоноскопия.
3. Энтероколитическая форма.
4. Хирургический.
5. Левосторонняя гемиколэктомия.

Задача № 3

1. Рак поперечной ободочной кишки.
2. Колоноскопия.
3. Рентгенография с барием.
4. Хирургический.
5. Резекция поперечной ободочной кишки.

Задача № 4

1. Рак прямой кишки.
2. Ректоскопия.
3. Пальцевое исследование прямой кишки.
4. Лучевой и хирургический.
5. Органосохраняющим с восстановлением непрерывности кишки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Патютко Ю.И., Котельников А.Г.* Хирургия рака органов билио-панкреатодуоденальной зоны. — М.: Медицина, 2007.
2. *Давыдов М.И.* Энциклопедия клинической онкологии. — М., 2004.
3. *Данилов М.В., Федоров В.Д.* Хирургия поджелудочной железы — М.: Медицина, 1995.

Модуль 6

Опухоли женской репродуктивной системы

6.1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний женщин занимает 1-е место, составляя 19,8%, причём заболеваемость постоянно растёт. Количество больных, учтённых онкологическими учреждениями Российской Федерации с впервые установленным диагнозом РМЖ, на 100 тыс. женщин составило 30,7; в 1990 году — 39,6; а в 1998 году — 55,0, а в 2005 году — 64,6.

Несмотря на то что молочная железа легко доступна для исследования, I–II стадии рака диагностируют у 61,8% больных, причём летальность на первом году с момента установления диагноза достигает 10,8%. Таким образом, больные с запущенными формами РМЖ составляют около 40%. В значительной степени это связано с низкой медицинской культурой населения. Однако в более чем 30% случаев запущенность целиком лежит на совести врачей общей лечебной сети ввиду их низкой онкологической грамотности и отсутствия онкологической настороженности. Так, более чем 50% больных от момента появления клинических признаков РМЖ до постановки диагноза проходит более 6 мес.

Анализ клинических наблюдений свидетельствует о том, что исходы лечения больных РМЖ зависят в основном от степени распространённости опухолевого процесса к моменту начала лечения. Решающее значение при этом имеет поражение регионарных лимфатических узлов метастазами. Основные усилия в решении проблемы РМЖ следует направить на разработку и широкое внедрение эффективных организационных форм раннего выявления этого тяжёлого недуга.

Общая цель практического занятия

На основе знаний анатомии, физиологии молочной железы, представлений об этиологии, патогенезе и клинической картине рака научить студентов методике обследования больных, способам диа-

гностики данного заболевания, основам построения клинического диагноза, проведения дифференциальной диагностики и выбора метода лечения для каждой больной. Познакомить с организацией и проведением профосмотров, диспансеризации и санпросветработой.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОТРАБОТКИ УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫХ ВОПРОСОВ

Анатомия и физиология молочной железы

Молочные железы — железистые гормонозависимые органы, входящие в репродуктивную систему женщины, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием комплекса гормонов: релизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), хорионического гонадотропина, пролактина, тиреотропного гормона, глюкокортикоидов и, конечно же, эстрогенов, прогестерона и андрогенов.

После рождения молочные железы и у девочек, и у мальчиков — рудиментарные образования. В период полового созревания, когда у девочек начинают функционировать яичники, молочные железы начинают увеличиваться в объёме, и с наступлением менструаций ткань молочных желёз подвергается ежемесячным циклическим изменениям в соответствии с фазами менструального цикла. С прекращением менструаций ткань молочных желёз подвергается инволютивным изменениям, а именно, жировому перерождению.

Молочные железы располагаются на передней грудной стенке на уровне II–V рёбер. Паренхима представлена сложными альвеолотрубчатыми железами, собранными в мелкие дольки, из которых формируются крупные доли (от 6 до 24). У каждой из них есть свой выводной проток, некоторые протоки могут сливаться перед выходом на поверхность соска, поэтому число отверстий на соске может колебаться. Молочные железы заключены в соединительнотканые футляры, образованные расщеплением собственной фасции груди, а ткань её пронизана соединительноткаными перегородками, идущими от задней стенки футляра и проникающими в глубокие слои кожи в виде тяжей (связки Купера). Вовлечение этих связок в опухолевый процесс приводит к их укорочению и обуславливает кожные симптомы, отмечаемые при РМЖ: площадки, втяжения и др.

Кровоснабжение молочных желёз осуществляется ветвями внутренней грудной (около 60%) и подмышечной (около 30%) артерий, а также ветвями межрёберных артерий. Вены молочной железы сопровождают артерии и широко анастомозируют с венами окружающих областей.

С онкологических позиций большое значение имеет строение лимфатической системы молочной железы. Выделяют внутриоргannую и внеоргannую лимфатическую систему железы. Внутриоргannая лимфатическая система состоит из сеточек капилляров, окружающих каждую дольку железы в виде «корзинки». Сеточки соединены между собой междольковыми капиллярами. От сеточек отходят более крупные отводящие лимфатические сосуды, образующие сплетения вокруг и вдоль млечных ходов в соединительнотканной клетчатке. В глубоких слоях паренхимы железы вокругдольковые капилляры образуют широкопетлистую сеть, которая через многочисленные анастомозы соединяется с ретромаммарным лимфатическим сплетением. Из передних отделов паренхимы железы лимфа оттекает по лимфатическим сосудам, идущим вдоль млечных протоков, кровеносных сосудов и нервов, в субареолярное лимфатическое сплетение. К внутриоргannой лимфатической системе молочной железы относят и лимфатическую сеть кожи и подкожной клетчатки. Из кожи часть лимфы оттекает в субареолярное сплетение, часть — в лимфатические сосуды передней грудной стенки и часть — в лимфатические сосуды другой молочной железы.

Внеоргannая лимфатическая система молочной железы образована отводящими лимфатическими сосудами и регионарными лимфатическими узлами. Ниже представлены выделяемые пути оттока лимфы от молочной железы.

Подмышечный путь. В норме по этому пути осуществляется отток около 97% лимфы. Подмышечные лимфатические узлы в зависимости от их расположения по отношению к малой грудной мышце делят на три уровня. Узлы I уровня расположены латерально от наружной границы мышцы, узлы II уровня расположены под самой мышцей, узлы III уровня расположены медиально.

Подключичный путь. По этому пути в норме лимфа отводится от верхних и задних отделов молочной железы к подключичным лимфатическим узлам.

Парастеральный путь. По этому пути в норме происходит отток лимфы из медиальных отделов молочной железы в парастеральные

лимфатические узлы, расположенные в первом-пятом межреберьях по краю грудины в футляре между внутригрудной фасцией и межрёберными мышцами.

Ретростернальный путь. Из центрального и медиального отделов молочной железы лимфа по сосудам, прободающим грудную стенку у грудины, минуя парастернальные лимфатические узлы, попадает в медиастинальные и далее в бронхопульмональные лимфатические узлы.

Межрёберный путь. По этому пути происходит отток лимфы от задних и наружных отделов молочной железы в межрёберные лимфатические сосуды, и далее по ним — частично в парастернальные узлы, и в основном — в паравертебральные лимфатические узлы.

Перекрёстный путь осуществляется по кожным и подкожным лимфатическим сосудам, переходящим среднюю линию. По этим сосудам лимфа и вместе с ней лимфогенные метастазы могут попасть не только в другую молочную железу, но и в контралатеральные лимфатические узлы.

Путь Героты. При блокаде опухолевыми эмболами основных путей оттока лимфы, последняя через лимфатические сосуды, расположенные в эпигастрии и прободающие оба листка влагалища прямой мышцы живота, попадает в предбрюшинную клетчатку, отсюда в средостение, а через венечную связку — в печень. Часть лимфы по сосудам в подкожной жировой клетчатке оттекает из эпигастрия в паховые лимфатические узлы одноимённой стороны.

Этиология

Среди причин возникновения рака на первом месте стоят дисгормональные нарушения, обусловленные дисфункцией яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипоталамуса. Механизмы дисгормональных расстройств, приводящие к развитию РМЖ, пока окончательно не изучены.

К предраковым заболеваниям прежде всего относят дисгормональные гиперплазии молочных желёз, которые чаще всего в литературе именуют как различные варианты мастопатии. В настоящее время наиболее употребляемый термин — «фиброзно-кистозная болезнь» с указанием степени пролиферативных процессов и атипии клеток. Риск малигнизации непролиферирующей фиброзно-кистозной болезни составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4%.

К предраковым заболеваниям относят также доброкачественные опухоли молочной железы: внутрипротоковую папиллому, аденому соска, аденому, фибroadеному, листовидную опухоль.

По некоторым данным, наиболее вероятными факторами риска РМЖ служат: наличие дисгормональной гиперплазии молочных желёз; первичное бесплодие; первые роды в более зрелом возрасте (26 лет и старше); раннее начало менструаций; позднее наступление менопаузы; нерегулярность и позднее начало половой жизни (30 лет и старше); предохранение от беременности (химическим, механическим методом); пониженное либидо, фригидность; короткий период кормления грудью или его отсутствие; рождение крупных детей; повышенная масса тела (70 кг и более); эстрогенная насыщенность организма пожилых женщин при длительности менопаузы 10 лет и более (III и IV реакции вагинального мазка); увеличение щитовидной железы (при снижении её функции); высокая заболеваемость РМЖ и женских половых органов среди родственников; высокая заболеваемость злокачественными опухолями среди родственников по материнской линии; перенесённый послеродовый мастит, особенно леченный консервативно; травмы молочной железы; сочетание нескольких факторов повышает риск заболевания РМЖ.

Классификация

По типу роста опухоли различают две основные формы рака: узловую и диффузную. Последняя в свою очередь бывает диффузно-инфильтративной, отёчно-инфильтративной, панцирной и воспалительной (маститоподобная и рожеподобная). Диффузные формы хуже поддаются лечению и имеют худший прогноз, чем узловые.

Ниже представлена международная гистологическая классификация (ВОЗ, 1981) злокачественных эпителиальных опухолей молочной железы.

- Неинвазивные:
 - внутрипротоковая карцинома;
 - дольковая карцинома.
- Инвазивные:
 - инвазивная протоковая карцинома (80% случаев);
 - инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента;
 - инвазивная дольковая карцинома;
 - слизистая;

- медуллярная;
- папиллярная;
- тубулярная;
- аденоидная кистозная;
- секретирующая (юношеская);
- апокриновая;
- карцинома с метаплазией (плоскоклеточный, веретенчатый, смешанный тип);
- прочие.

- Болезнь Педжета соска молочной железы.

Метастазирование РМЖ осуществляется в трёх направлениях: внутриорганно, лимфогенно и гематогенно. Внутриорганное метастазирование происходит путём распространения опухолевых клеток по молочным ходам и межтканевым щелям. Лимфогенное — по лимфатическим путям в регионарные и отдалённые лимфатические узлы. Гематогенное метастазирование РМЖ может происходить в любой орган: лёгкие, кости, головной мозг, яичники и др. Метастазы в печень могут быть и гематогенными, и лимфогенными.

Степень распространённости РМЖ характеризует классификация по стадиям (табл. 6-1). Во всём мире получила распространение Международная классификация опухолей по системе TNM.

- T_x: первичная опухоль не может быть оценена.
- T₀: нет признаков первичной опухоли.

Таблица 6-1. Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия IIa	T ₀ , T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIб	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIa	T ₀ , T ₁ , T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
Стадия IIIб	T ₄	Любая N	M ₀
	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

- T_{is}: карцинома *in situ* (на месте, т.е. зародившаяся в данном месте и не имеющая признаков метастазирования). Сюда относят внутривенную карциному, дольковую карциному *in situ*, болезнь Педжета без карциномы.
- T₁: опухоль размером не более 2 см в любом направлении.
- T_{1mic}: микроинвазия (микропрорастание). Это прорастание рака за базальную мембрану эпителия в окружающие ткани с участками не более 0,1 см в наибольшем измерении.
- T_{1a}: более 0,1 см, но менее 0,5 см в наибольшем измерении.
- T_{1b}: более 0,5 см, но менее 1 см в наибольшем измерении.
- T_{1c}: более 1 см, но менее 2 см в наибольшем измерении.
- T₂: опухоль более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении.
- T₃: опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
- T₄: опухоль любого размера, прорастающая грудную стенку и кожу.
- T_{4a}: прорастание грудной стенки.
- T_{4b}: отёк (включая симптом «апельсиновой корки») или изъязвление кожи молочной железы.
- T_{4c}: T_{4a} и T_{4b}.
- T_{4d}: воспалительная карцинома.

Ближайшие метастазы (поражение регионарных лимфоузлов) оценивают по следующей схеме:

- N_x: лимфоузлы не могут быть оценены;
- N₀: нет регионарных метастазов в лимфоузлы;
- N₁: метастазы в ипсилатеральные (с той же стороны) подмышечные лимфоузлы, лимфоузлы подвижны;
- N₂: метастазы в неподвижные ипсилатеральные лимфоузлы;
- N₃: метастазы в ипсилатеральные внутренние лимфоузлы.

Отдалённые метастазы обозначают по следующим признакам:

- M_x: отдалённые метастазы не могут быть оценены;
- M₀: метастазы отсутствуют;
- M₁: отдалённые метастазы присутствуют (описывают их местоположение, т.е. органы, поражённые метастазами).

Клиническая картина

При наиболее часто встречаемой узловой форме рака опухоль представлена в виде плотного бугристого безболезненного образования, без чётких границ, ограниченно смещаемого в ткани железы.

Инфильтративные формы рака представлены отёчно-инфильтративным, панцирным и воспалительным раком. Отёчно-инфильтра-

тивная форма встречается чаще у молодых женщин, нередко в период беременности и лактации. Молочная железа при этом увеличена в размерах, кожа её пастозна, гиперемирована, имеет вид апельсиновой корки за счёт блокады лимфатических путей опухолевыми эмболами или сдавлением их опухолевым инфильтратом. Опухолевый узел, как правило, не определяется. Пальпируется инфильтрат тестоватой консистенции без чётких контуров.

Панцирный рак характеризуется опухолевой инфильтрацией как самой ткани железы, так и покрывающей её кожи. Процесс может выходить за пределы молочной железы и распространяться на грудную стенку, а также на другую молочную железу. При этой форме молочная железа уменьшается в размерах, подтягивается кверху, кожа над ней уплотняется, пигментируется и плохо смещается. Могут появляться внутрикожные опухолевые узлы, некоторые из них изъязвляются. Это сравнительно редко встречаемая форма, протекает торпидно.

Воспалительные формы РМЖ представлены маститоподобным и рожистоподобным раками. При маститоподобном раке клиническая картина очень сходна с таковой при обычном мастите: в молочной железе образуется плотный болезненный инфильтрат с гиперемией и гипертермией кожи над ним, нередко сопровождается общим повышением температуры тела. Вот почему все нелактационные маститы изначально должны рассматриваться как рак, и лечение следует проводить только после исключения опухолевого процесса.

При рожистоподобном раке кожа молочной железы гиперемирована, с неровными, языкообразными краями (за счёт распространения опухолевых клеток по лимфатическим капиллярам и сосудам — карциноматозный лимфангит), что внешне напоминает рожистое воспаление. Сходство с ним усиливает острое течение заболевания с подъёмом температуры до 39–40 °С. Однако в отличие от рака истинное рожистое воспаление при проведении адекватной терапии довольно быстро стихает.

Рак Педжета — это внутрипротоковый эпидермотропный РМЖ, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. Характеризуется наличием эрозии или изъязвления в области соска и ареолы.

Диагностика

Диагностика РМЖ основана на данных анамнеза и объективного обследования больных. Выясняя анамнез, следует обращать внимание на факторы риска РМЖ.

Клиническое обследование включает осмотр и пальпацию как самой молочной железы, так и зон регионарного метастазирования. При осмотре больная должна раздеться до пояса и встать лицом к свету. При этом необходимо обратить внимание на следующее:

- симметричность расположения и форму молочных желез (можно увидеть опухоль или увеличение железы вследствие отёка);
- состояние кожного покрова (гиперемия и отёк, симптом «апельсиновой корки» из-за блокады лимфатических сосудов опухолевыми эмболами, симптомы умбиликации или «площадки» вследствие вовлечения в процесс копуловских связок и их укорочения);
- положение сосков (отклонение в сторону, втяжение при расположении опухоли в ареолярной зоне или мокнущая поверхность при раке Педжета);
- патологические выделения из соска;
- наличие отёка руки на стороне поражения;
- наличие выраженной венозной сети на одной из молочных желез.

Затем больная должна поднять руки над головой, и осмотр производят уже в этом положении с оценкой тех же признаков. При этом нередко видны опухоли, располагающиеся в области субмаммарной складки. Некоторые симптомы, например, «площадки», становятся более явными.

После осмотра приступают к пальпации молочных желез сначала в положении больной стоя, а затем — лёжа. Молочную железу пальпируют последовательно по квадрантам, в том числе за ареолой, соском и в области субмаммарной складки. При больших опухолях можно наблюдать симптом Прибрама (при потягивании за сосок опухоль смещается за ним), симптом Кенига (при прижатии молочной железы ладонью плашмя опухоль не исчезает), симптом Пайра (при захватывании железы двумя пальцами слева и справа кожа на ней не собирается в продольные складки, а образуется поперечная складчатость).

Пальпацию подмышечных лимфатических узлов производят при расслаблении мышц плечевого пояса. Пальпацию надключичных

лимфатических узлов лучше производить, находясь сзади сидящей больной, а подключичных — в положении больной лёжа на спине. При этом обращают внимание на наличие или отсутствие увеличенных лимфоузлов, одиночные ли узлы или в виде конгломерата, их подвижность. Поражённые метастатическим процессом лимфатические узлы приобретают своеобразную плотность, иногда увеличиваются, теряют присущую им овальную, фасолевидную форму. При прорастании опухолью капсулы лимфоузлов последние становятся малоподвижными, иногда сливаются в конгломераты.

При РМЖ I стадии диагноз пальпаторно выставляют в 52% случаев, при II — в 87%, при III — в 94%. Опухоли размерами 1 см и меньше относят к непальпируемым.

Среди множества дополнительных методов диагностики РМЖ наибольшее практическое значение имеют маммография, УЗИ и цитологическое исследование пунктатов из опухоли и выделений из соска.

Достоверность маммографии при РМЖ достигает 95%. Этот метод позволяет выявлять доклинические (непальпируемые) опухоли молочной железы. Маммографию производят на специальных рентгенодиагностических установках (маммографах), причём, как правило, делают рентгенограммы обеих молочных желёз в двух взаимно перпендикулярных проекциях — прямой и боковой, что позволяет точно определить топику очага поражения, его конфигурацию и размеры. Различают первичные и вторичные рентгенологические признаки РМЖ. Среди первичных основными признаками служат наличие опухолевидной тени и микрокальцинатов. Форма тени зависит от её анатомического роста. При инфильтрирующем росте тень опухоли имеет неправильную форму — звёздчатую или амёбовидную, с неровными, нечёткими контурами, характерной радиарной тяжистостью, в отличие от плавных и чётких контуров фибroadеномы. Однако некоторые формы ограниченно растущего узлового рака (медуллярный, слизистый рак и др.) на маммограммах могут давать овальную или округлую тень с чёткими, но полициклическими контурами, а иногда и без таковых. В таких случаях затруднена дифференциальная рентгенологическая диагностика рака, доброкачественных опухолей и ограниченно растущих сарком молочной железы. Довольно часто при узловой форме РМЖ на маммограммах можно видеть «дорожку» к соску и втяжение последнего, утолщение кожи железы, иногда её втяжение. Наличие микрокальцинатов — один из ранних и достоверных рентгенологических признаков РМЖ.

Ко вторичным рентгенологическим признакам РМЖ относят усиленную васкуляризацию, изменения со стороны кожи и т.д.

При секретирующей и кровоточащей молочной железе, когда опухоль пальпаторно не определяется, после цитологического исследования выделений производят дуктографию с введением контрастного вещества в млечные протоки. Это позволяет выявить внутрипротоковую папиллому, папилломатоз и уточнить топик процесса. При цитологической картине рака дуктографию не производят во избежание распространения опухолевых клеток по протокам.

Значительную роль в диагностике РМЖ играет ультразвуковая эхография, причём с появлением новых аппаратов с высокой разрешающей способностью роль этих исследований возрастает: последние модели ультразвуковых аппаратов позволяют выявить новообразования размером в 3 мм. Точность ультразвуковой диагностики может достигать 94,5%, однако результаты УЗИ зависят от уровня квалификации врача-диагноста и технических параметров используемого ультразвукового сканера.

Окончательный дооперационный диагноз рака выставляют только после цитологического исследования пунктата из опухоли или выделений из соска. Достоверность цитологического исследования пунктатов из опухоли молочной железы достигает 96%. В ряде случаев, когда опухоль небольших размеров или имеет строение типа скирра, получение материала для цитологического исследования бывает затруднено. При непальпируемых опухолях их пункцию необходимо производить под контролем ультразвукового или рентгенологического методов. Если не удастся получить материал для цитологического исследования до операции, производят секторальную резекцию молочной железы вместе с опухолью с обязательным срочным гистологическим исследованием.

Для установления стадии РМЖ необходимо иметь информацию о наличии или отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы и другие органы. При наличии пальпируемых лимфатических узлов необходима их пункция с последующим цитологическим исследованием полученного материала. С целью выявления метастатического поражения лимфоузлов используют ультразвуковую эхографию и аксиллографию на маммографе. Отдалённые метастазы выявляют при всестороннем обследовании больных (рентгенография лёгких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, остео-

сцинтиграфия). Из методов лабораторной диагностики наибольшее значение имеет опухолевый маркер СА 15-3.

В связи с дифференцированным подходом к гормонотерапии при РМЖ целесообразно определение гормонорецепторов в опухоли. Материал для исследования получают путём трепанобиопсии (в дооперационном периоде) или из удалённой опухоли после операции.

Лечение

Для лечения РМЖ применяют хирургический метод, лучевую терапию, химиотерапию и гормонотерапию. В зависимости от стадии заболевания, темпов роста опухоли, состояния окружающих опухоль тканей, возраста больной, её гормонального фона, иммунологического статуса, сопутствующих заболеваний, общего состояния и других факторов планируют лечение, которое может быть радикальным и паллиативным, а также хирургическим, комбинированным и комплексным, когда одновременно или последовательно используют различные лечебные методы.

Объём хирургических вмешательств, применяемых при РМЖ, различен. В повседневной практике используют несколько вариантов операций.

Радикальная мастэктомия по Halsted W., Meyer W. заключается в удалении единым блоком молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчаткой с лимфатическими узлами в пределах анатомических футляров. Показана при диффузных отёчно-инфильтративных формах рака после неoadъювантного лечения и при опухолевой инфильтрации большой грудной мышцы.

Радикальная модифицированная мастэктомия по Patey D., Dyson W. отличается от операции Холстеда тем, что при ней сохраняется большая грудная мышца. Благодаря этому она менее травматична, сопровождается меньшим количеством осложнений со стороны раны, более быстрым восстановлением функции конечности. После неё меньше лимфоэрозия и постмастэктомические отёки, лучшие возможности для экзо- и эндопротезирования. Отдалённые результаты после операций Холстеда и Пейти одинаковы.

Радикальная мастэктомия по Маддену. При этой операции наряду с большой грудной мышцей сохраняется и малая грудная мышца, т.е. операция ещё более функционально щадящая, чем операция

Пейти. В настоящее время мастэктомии по Пейти и Маддену наиболее распространены.

Простая мастэктомия. Удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы. С онкологических позиций её расценивают как нерадикальную операцию, поскольку при ней не удаляют регионарный лимфоколлектор. Она выполняется у больных с тяжёлой сопутствующей патологией, в преклонном возрасте, а также при распадающихся опухолях.

Радикальная секторальная резекция молочной железы — органосохраняющая операция. За рубежом её выполняют очень широко. В нашей стране по мере улучшения ранней диагностики РМЖ она завоёвывает всё большую популярность. Операция заключается в удалении сектора молочной железы вместе с опухолью, подлежащей фасцией большой грудной мышцы, малой грудной мышцей или только её фасцией, а также подключичной, подмышечной и подлопаточной клетчаткой с лимфатическими узлами в одном блоке. При локализации опухоли в наружных отделах молочной железы операцию выполняют из одного разреза. При локализации опухоли во внутренних отделах — из двух разрезов: на молочной железе и в подмышечной области. Критерии отбора: размер опухоли не более 3 см, моноцентричный характер роста опухоли, медленный темп роста, отсутствие метастазов, оптимальное соотношение размеров железы и опухоли, позволяющее достичь хорошего косметического результата, желание больной сохранить молочную железу.

Ввиду того, что после данной операции повышен риск местного рецидива из-за возможного внутривнутриорганный метастазирования опухоли, больным показано проведение лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы и зоны регионарного метастазирования.

Лучевая терапия. Это метод локорегионарного воздействия на опухолевый процесс. Его применяют как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах. Предоперационная лучевая терапия позволяет снизить степень злокачественности первичной опухоли за счёт гибели её низкодифференцированных элементов, уменьшить интраоперационную диссеминацию опухолевых клеток, лишает девитализированные опухолевые клетки способности к имплантации в отдалённые органы и зоне облучения и, тем самым, предупреждает возникновение ранних рецидивов.

Для достижения этих целей считают достаточной СОД 40–50 Гр, подведённую за 4–5 нед. При этом способе лучевой терапии в плане

комбинированного лечения оперативное вмешательство следует предпринимать на 3-й неделе после окончания лучевой терапии, поскольку раньше нельзя из-за лучевых реакций, а позже — из-за того, что к этому сроку сохранившие жизнеспособность клетки начинают репопулировать.

В последние годы предоперационную лучевую терапию чаще проводят укрупнёнными фракциями ежедневно по 5 Гр (всего пять фракций — 25 Гр), что по биологическому изозффекту соответствует 40 Гр. При таком способе лучевой терапии операцию следует производить не позднее 72 ч после её окончания во избежание развития лучевых реакций.

Послеоперационную лучевую терапию применяют после радикальной резекции молочной железы, и в ряде других ситуаций (вовлечение в процесс грудной стенки, при неудалении по какой-либо причине всех уровней подмышечных лимфоузлов, при медиальной локализации опухоли и др.).

Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения РМЖ применяют при наличии противопоказаний к операции, при неоперабельных и отёчно-инфильтративных формах, а также при отказе больной от операции. В этих случаях облучение проводят по радикальной программе, подводимая доза достигает 70 Гр.

Химиотерапия. В отличие от лучевой терапии, химиотерапия — метод системного лечения, т.е. способного воздействовать на опухолевые клетки во всех органах и тканях организма. Химиотерапию используют как самостоятельный метод, в послеоперационном периоде как дополнительный к операции (адьювантная химиотерапия) и в предоперационном периоде (неoadьювантная химиотерапия).

РМЖ — опухоль, чувствительная к большинству современных химиопрепаратов, прежде всего к доксорубину (эффективен у 40% больных), циклофосфамиду (35%), фторурацилу и тегафуру (25%). В последнее время в клиническую практику вошли новые препараты растительного происхождения: паклитаксел (56–60% эффективности), доцетаксел (57–75%), винорелбин (41–51%).

Наиболее широко распространена адьювантная химиотерапия, когда при наличии показаний в послеоперационном периоде проводят несколько курсов полихимиотерапии: не менее 4 курсов, как правило, 6. Лечебную химиотерапию при РМЖ применяют в основном при выявлении местных рецидивов или отдалённых метастазов.

Неoadъювантная химиотерапия завоёвывает всё большую популярность. Её проводят при местнораспространённых формах РМЖ. В последнее время её стали применять также с целью уменьшения опухоли до размеров, позволяющих выполнить органосохраняющую операцию. Кроме того, проведение неoadъювантной полихимиотерапии позволяет после операции по наличию или отсутствию лекарственного патоморфоза в клетках опухоли судить о чувствительности опухоли к той или иной схеме полихимиотерапии. При неoadъювантной полихимиотерапии проводят от двух до четырёх курсов.

Гормонотерапия. Гормонотерапия — компонент комплексного лечения больных с распространёнными формами заболевания. Как уже упоминалось, на развитие и функцию молочных желёз влияют не менее 13 гормонов. Однако при РМЖ гормонотерапия направлена на подавление продукции эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона гипофиза.

Для снижения уровня эстрогенов у больных репродуктивного возраста применяют двустороннюю овариоэктомию, лучевую кастрацию или гонадотропин-рилизинг гормон. Для подавления эстрогенной функции надпочечников применяют глюкокортикоиды. Широкое распространение при РМЖ получил антиэстрогенный синтетический препарат — тамоксифен, механизм действия которого основан на способности препарата конкурентно связываться с эстрогенными рецепторами клеток опухоли и препятствовать их взаимодействию с эстрогенами, прежде всего — с эстрадиолом. В настоящее время тамоксифен назначают по 20 мг в сутки на протяжении 5 лет.

Основными источниками биосинтеза эстрогенов в постменопаузе служат экстрагонадные ткани: жировая клетчатка, кожа, мышцы и сама опухоль. Под влиянием фермента ароматазы андрогены, содержащиеся в этих тканях, превращаются в эстрогены. Для снижения уровня эстрогенов используют препараты — ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид, летрозол и др.).

В ряде случаев при РМЖ используют прогестины (гестагены, прогестагены). В лечебной практике применяют следующие препараты: медроксипрогестерон, гидроксипрогестерона капроат. Что касается андрогенов, то механизм их противоопухолевого действия неоднозначен. Они могут избирательно, направленно подавлять функцию гипофиза. Нельзя исключить и прямого действия андрогенов на опухоль через андрогенорецепторы. Наиболее широко при-

меняемый препарат — даназол (синтетический стероид с частичной андрогенной активностью).

Прогноз

Прогноз при РМЖ зависит от стадии, гистологической формы опухоли, степени её дифференцировки, скорости роста, наличия или отсутствия гормонорецепторов, возраста больной и др. Так, пятилетняя выживаемость при I стадии — 70–95%, при II — 50–80%, при III — 10–50%, при IV — 0–10%, а десятилетняя выживаемость при I стадии — 60–80%, при II — 40–60%, при III — 0–30%, при IV — 0–5%. Наряду со стадией важным прогностическим признаком служит число метастатических лимфатических узлов. Показатель десятилетней выживаемости для больных без регионарных метастазов составляет 75% против 25% при их наличии. Для больных с поражением трёх узлов или меньше показатель десятилетней выживаемости — 35%, а при поражении четырёх узлов или больше он снижается до 15%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Какое место занимает в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ?

- А. I.
- Б. II.
- В. III.
- Г. IV.
- Д. V.

2. При каком заболевании наиболее благоприятен прогноз?

- А. Рак Педжета.
- Б. Узловатый рак.
- В. Инфильтративный рак.
- Г. Инфильтративно-отёчный.
- Д. Рожеподобный рак.

3. Что не определяет прогноз больных РМЖ?

- А. Возраст больной.
- Б. Клиническая форма.

- В. Гистологическая структура и степень дифференцировки опухоли.
- Г. Диаметр ареолы.
- Д. Стадия опухолевого процесса.

4. Что не применяют для определения наличия опухоли молочной железы?

- А. Осмотр.
- Б. Пальпацию.
- В. Перкуссию.
- Г. УЗИ.
- Д. Маммографию.

5. Каков основной метод лечения доброкачественных опухолей?

- А. Хирургический.
- Б. Лучевой.
- В. Гормональный.
- Г. Лекарственный.
- Д. Физиотерапевтический.

6. Где наблюдают наименьшую заболеваемость РМЖ?

- А. В Грузии.
- Б. В Азербайджане.
- В. В Туркмении.
- Г. В России.
- Д. В странах Балтии.

7. При каком варианте заболевания хуже прогноз течения РМЖ?

- А. При отёчно-инфильтративной форме.
- Б. При узловой форме I стадии.
- В. При узловой форме II стадии.
- Г. При раке *in situ*.
- Д. При болезни Педжета.

8. С чем необходимо дифференцировать РМЖ?

- А. С узловой мастопатией.
- Б. С гемобластозом.
- В. С маститом.
- Г. С туберкулёзом.
- Д. Все ответы верны.

9. Операция радикальной резекции молочной железы может быть проведена, если до операции установлена.

- А. I стадия РМЖ;
- Б. IIa стадия с мультицентричным ростом опухоли;
- В. IIb стадия;
- Г. III стадия;
- Д. IV стадия.

10. Каково основное показание к гормонотерапии при РМЖ?

- А. Все стадии первичного РМЖ.
- Б. Первично-распространённый РМЖ.
- В. Наличие рецепторов стероидных гормонов в опухоли.
- Г. Связь опухоли с беременностью и лактацией.
- Д. Развитие опухоли на фоне менопаузы.

11. Какой метод наиболее достоверен для подтверждения диагноза РМЖ?

- А. Маммография.
- Б. Пункция с последующим цитологическим исследованием пунктата.
- В. Дуктография.
- Г. УЗИ.
- Д. Пневмоцистография.

12. Что наиболее целесообразно проводить при отёчно-инфильтративной форме РМЖ?

- А. Только хирургическое лечение.
- Б. Только лучевую терапию.
- В. Только химиотерапию.
- Г. Комбинированное лечение.
- Д. Комплексное лечение.

13. У больной 35 лет при сроке беременности 8 нед появилось уплотнение под ареолой правой молочной железы, кровянистые выделения из соска, увеличенный лимфоузел в правой подмышечной области. Что наиболее целесообразно в данном случае?

- А. Назначение физиотерапевтических процедур.
- Б. Пункция уплотнения правой молочной железы и увеличенного лимфоузла с последующим цитологическим исследованием.

- В. Назначение антибиотиков.
- Г. Маммография.
- Д. Все ответы верные.

14. Куда может метастазировать РМЖ?

- А. В лёгкие.
- Б. В кости.
- В. В печень.
- Г. В головной мозг.
- Д. Во все перечисленные органы.

15. Что не удаляют при операции радикальной мастэктомии по Пейти?

- А. Малую грудную мышцу.
- Б. Клетчатку из подключичной области.
- В. Клетчатку из подмышечной области.
- Г. Клетчатку из подлопаточной области.
- Д. Большую грудную мышцу.

16. Больной 36 лет выполнена радикальная резекция правой молочной железы по поводу рака в верхне-наружном квадранте $T_1N_0M_0$. Что предусматривает дальнейшее лечение?

- А. Динамическое наблюдение.
- Б. Лучевую терапию.
- В. Приём антиэстрогенов.
- Г. Профилактическую химиотерапию.
- Д. Овариоэктомию.

17. Из чего развивается РМЖ?

- А. Из лимфатических узлов
- Б. Из кровеносных сосудов
- В. Из гладкой или поперечнополосатой мускулатуры
- Г. Из железистого эпителия протоков
- Д. Из незрелой соединительной ткани.

18. Как может метастазировать РМЖ?

- А. Гематогенно.
- Б. Лимфогенно.
- В. Имплантационно.

- Г. Гематогенно и лимфогенно.
Д. Всеми перечисленными путями.

19. У больной 65 лет, страдающей РМЖ T₃N₁M₀, положительные рецепторы эстрогенов. Что ей следует назначить в плане первой линии гормонотерапии?

- А. Эстрогены.
Б. Антиэстрогены.
В. Прогестины.
Г. Глюкокортикоиды.
Д. Андрогены.

20. Что применяют для исключения функции яичников?

- А. Лапароскопическую овариоэктомию.
Б. Лучевую кастрацию.
В. Аналог природного рилизинг гормона лютеинизирующего гормона (гозерелин).
Г. Все ответы верны.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больная 35 лет. Поступила в клинику с жалобами на наличие опухоли в правой молочной железе. Опухоль заметила самостоятельно, неделю назад. Месяц назад упала на область правой половины грудной клетки. При осмотре: молочные железы правильно развиты, соски и ареолы без особенностей. В правой молочной железе на границе внутренних квадрантов имеется опухоль до 3,5 см в диаметре без чётких границ, спаянная с кожей.

Вопросы

- Какие дополнительные методы обследования необходимо провести для уточнения диагноза?
- Какие признаки могут быть обнаружены на маммограммах в случае наличия злокачественной опухоли?
- Как будет спланировано лечение, если данные цитологического исследования не подтверждают картину рака?

Задача № 2. Больная 40 лет. Обратилась в клинику с жалобами на выделения кровянистого характера из соска левой молочной железы. Вышеуказанные жалобы предъявляет в течение двух месяцев. При осмотре: молочные железы удовлетворительно развиты, соски и

ареолы без особенностей. При пальпации молочных желёз патологических образований не определяется. Цитологическое исследование мазков показало наличие клеток протокового эпителия с явлениями пролиферации и атипии.

Вопросы

- Какие дополнительные методы исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
- Ваш предварительный диагноз.
- План лечения в случае отсутствия данных за наличие рака.

Задача № 3. При маммографии у больной 30 лет выявлен рак левой молочной железы. Размеры опухоли по данным маммографии — 4×4 см.

Вопросы

- Какое обследование необходимо произвести больной для подтверждения диагноза?
- Какое обследование необходимо произвести больной для определения состояния регионарного лимфатического аппарата?

Задача № 4. Больная 50 лет. Поступила в клинику с жалобами на кровотечение из распадающейся опухоли правой молочной железы, увеличенные спаянные лимфатические узлы подмышечной области на одноимённой стороне. В течение длительного времени (более 5 лет) отмечала наличие опухоли в молочной железе, но за медицинской помощью не обращалась из-за страха потерять грудь.

Вопросы

- Предварительный диагноз?
- Какой план лечения будет выработан и почему?
- Прогноз заболевания.

Задача № 5. Больная 58 лет. Поступила в клинику с жалобами на наличие опухоли в правой молочной железе, увеличение лимфатических узлов в подмышечной области на одноимённой стороне, боли в грудном отделе позвоночника. При осмотре: молочные железы нормально развиты. Правая молочная железа в области нижней полуокружности деформирована большой, неподвижной, фиксированной к грудной стенке опухолью размерами до 6 см. Сосок втянут. В аксиллярной области пальпируется конгломерат увеличенных лимфатических узлов, спаянных с кожей до 7 см в диаметре. Левая

молочная железа не изменена. В анамнезе 8 лет назад — экстирпация матки с придатками по поводу миомы.

Вопросы

- Ваш предварительный диагноз.
- Какие методы уточняющей диагностики необходимо произвести?
- Какой план лечения будет выработан?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. А; 3. Г; 4. В; 5. А; 6. В; 7. А; 8. Д; 9. А; 10. В; 11. Б; 12. Д; 13. Б; 14. Д; 15. Д; 16. Б; 17. Г; 18. Г; 19. Б; 20. Г.

Ситуационные задачи

Задача № 1

1. УЗИ молочных желез, маммографию, пункцию узлового образования для цитологического исследования.
2. Узел звездчатой формы и микрокальцинаты.
3. Секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием.

Задача № 2

1. Дуктография.
2. Внутрипротоковая папиллома левой молочной железы.
3. Секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием.

Задача № 3

1. Пункция опухоли с цитологическим исследованием материала.
2. УЗИ аксиллярной области и, при необходимости, пункция.

Задача № 4

1. Рак молочной железы.
2. Саннационную паллиативную мастэктомию в связи с распадающейся опухолью с последующим химиолучевым лечением, гормонотерапией по показаниям.
3. Неблагоприятный.

Задача № 5

1. Рак молочной железы.
2. Радиоизотопное исследование, рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости, малого таза.
3. Трепанобиопсия опухоли с определением рецепторного статуса опухоли и химиолучевая терапия.

6.2. ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ**РАК ШЕЙКИ МАТКИ**

РШМ встречается в разных странах с неодинаковой частотой. Несмотря на то что в последнее десятилетие наблюдают снижение уровня заболеваемости РШМ, в экономически развитых странах происходит рост заболеваемости женщин в возрасте до 45 лет (Англия, Австралия, Новая Зеландия). В Российской Федерации в последние годы заболеваемость РШМ находится на втором месте в структуре новообразований женской половой сферы (11,5 на 100 тыс. женского населения). В целом и заболеваемость, и летальность (6,3 на 100 тыс. женщин) стабилизировались. Средний возраст больных составляет 54,1 года.

Общая цель практического занятия

На основе знаний анатомии, физиологии, этиологии и патогенеза РШМ, клинических проявлений заболевания студенты должны овладеть методикой обследования больных, уметь диагностировать предопухолевые процессы, проводить дифференциальную диагностику и обосновать план лечения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ ОТРАБОТКИ УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫХ
ВОПРОСОВ**

Для понимания развития любых патологических процессов в шейке матки важно иметь представление о её анатомическом строении и функциональных особенностях.

Нормальное строение шейки матки

Шейка матки — гладкомышечное образование, в котором выделяют влагалищную и надвлагалищную части. Помимо этого, различают видимую часть — экзоцервикс и канал шейки матки — эндоцервикс. В норме вся поверхность влагалищной части выстлана многослойным плоским эпителием. Цервикальный канал покрыт однорядным цилиндрическим железистым эпителием. При обследовании больных инвазивным РШМ следует учитывать то, что он, так же как и предраковые заболевания, обычно локализуется в так называемой переходной зоне от многослойного плоского к цилиндрическому эпителию.

Факторы риска возникновения и развития фоновых и предраковых заболеваний и РШМ: раннее начало половой жизни, наличие большого числа половых партнёров, роды в очень молодом возрасте, отказ от использования барьерных контрацептивов. В последние годы установлена важная роль в возникновении предраковых состояний инфекционных агентов, особенно ВПЧ. ДНК ВПЧ выявляют практически у всех больных с предраковыми состояниями и РШМ, в связи с чем Международное агентство по исследованию рака официально объявило ВПЧ 16 и 18 типов канцерогенными факторами, а типы 31, 33, 48 и 56 — возможными канцерогенами. Значительную роль в процессе канцерогенеза шейки матки играет также курение табака.

Предраковые заболевания

Возникновение РШМ можно предупредить путём выявления и лечения предраковых изменений. Различают первичную и вторичную профилактику РШМ. Первичная профилактика состоит в предупреждении заболеваний, передающихся половым путём, воздержание от раннего начала половой жизни, отказе от курения, использование с целью контрацепции механических барьерных средств. Вторичная профилактика заболевания заключается в выявлении и устранении предраковых заболеваний путём систематического обследования женщин с применением цитологического метода.

Эпителиальные дисплазии и преинвазивная карцинома — изменения многослойного плоского эпителия шейки матки с различной биологической потенцией. Термин «дисплазия» (синонимы — атипия, беспокойный эпителий, паратипия, базальноклеточная гиперактивность, базальноклеточная гиперплазия) подразумевает патологичес-

кие изменения, которые развиваются в утолщённом или метапластическом эпителии влагалищной части шейки матки. Предраковые состояния шейки матки различают по трём степеням «цервикальной интраэпителиальной неоплазии» — CIN.

CIN 1 соответствует лёгкой дисплазии, CIN 2 — умеренной дисплазии, CIN 3 — тяжёлой эпителиальной дисплазии и внутриэпителиальной карциноме. В группу CIN 1 включают плоские кондиломы, связанные с инфицированием шейки матки ВПЧ. Включение в категорию CIN тяжёлой эпителиальной дисплазии и преинвазивной карциномы определяется сходством их ультраструктурных и цитогенетических особенностей, биологического поведения и лечебной тактики.

Лёгкая (простая) дисплазия характеризуется умеренной пролиферацией клеток базального и парабазального слоёв эпителиального пласта. Клетки вышележащих отделов сохраняют нормальное строение и полярность расположения. Фигуры митозов обычно сохраняют нормальный вид, находятся лишь в нижней половине эпителиального пласта. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сохраняется на уровне, характерном для данного слоя эпителия. Эпителиальные клетки верхнего отдела имеют вид зрелых и дифференцированных.

Для умеренной дисплазии характерно обнаружение патологических изменений эпителиального пласта во всей нижней его половине.

Тяжёлая дисплазия, помимо значительной пролиферации клеток базального и парабазального слоёв, характеризуется появлением гиперхромных ядер, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра; митозы встречаются часто, хотя они сохраняют нормальный вид. Признаки созревания и дифференцировки клеток обнаруживаются только в самом поверхностном отделе эпителиального пласта. При внутриэпителиальном, преинвазивном РШМ весь пласт эпителия представлен клетками, неотличимыми от клеток истинного, инвазивного рака.

Клинические проявления эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы непатогномоничны, симптоматика чаще обусловлена сопутствующими гинекологическими заболеваниями. Эпителиальные дисплазии подлежат активному выявлению с целью их устранения, так как лечение больных с данной патологией — реальная вторичная профилактика РШМ.

Важную роль в лечении больных эпителиальными дисплазиями, внутриэпителиальной карциномой и микроинвазивным раком

играет удаление части шейки матки с помощью хирургического скальпеля (ножевая конизация, ампутация). Подобно диатермо- и лазерной конизации, это служит и диагностическим, и лечебным воздействием. При умеренно выраженной эпителиальной дисплазии (CIN 2) у больных в возрасте до 40 лет могут быть проведены диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерное выпаривание патологически изменённых участков шейки матки. Пациенткам с деформацией шейки матки в возрасте старше 40 лет показаны ножевая ампутация, диатермо- или лазерная конизация шейки матки с обязательным исследованием ступенчатых срезов удалённой части органа. При наличии сопутствующей гинекологической патологии в виде миомы матки, изменений в области придатков объём вмешательства может быть увеличен до полного удаления матки.

Диспансеризация. В настоящее время высказывают точку зрения, что массовые обследования женщин, проводимые с целью выявления инфицирования шейки матки ВПЧ 16 и 18 типов, более экономичны и эффективны, чем проведение цитологического скрининга шейки матки. После успешного проведения лечебных мероприятий у женщин, лечившихся по поводу эпителиальных дисплазий, показан регулярный контроль с проведением осмотра шейки матки в зеркалах, кольпоскопии, цитологического исследования. При наличии простой эпителиальной дисплазии такой осмотр необходимо проводить 1 раз в 6 мес, а при дисплазии средней и тяжёлой степени — 1 раз в квартал. Наличие признаков апатии, выявленных при цитологическом или кольпоскопическом исследовании, требует углублённого обследования и лечения в условиях онкологического стационара.

Классификация

Частота выявления различных гистологических типов РШМ неодинакова. Наиболее часто среди них диагностируют:

- плоскоклеточный рак (у 70–80% больных);
- аденокарциному (у 10–20%);
- низкодифференцированный рак (у 10%);
- другие гистологические типы (не более 1%).

РШМ классифицируют по стадиям TNM и FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (табл. 6-2, 6-3).

T — первичная опухоль.

N — регионарные лимфатические узлы.

- N_X — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N_0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N_1 — метастазы в региональных лимфатических узлах.

Регионарными лимфатическими узлами считаются узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (внутренние подвздошные, obturatorные), общие и наружные подвздошные, перекрестцовые и боковые крестцовые.

M — отдалённые метастазы.

- M_0 — нет признаков отдалённых метастазов.
- M_1 — имеются отдалённые метастазы.

Клиническая картина

Различают три основные формы опухолевого роста РШМ. При экзофитной форме отмечается рост опухоли в просвет влагалища с заполнением его верхнего отдела. Для эндофитной формы характерен рост в глубину шейки матки с образованием кратерообразной язвы. Третья форма роста — язвенная, при которой наряду с шейкой матки поражаются влагалищные своды.

В начальный период опухоль не даёт патогномичных симптомов. Заболевание выявляют с помощью дополнительных методов исследования: цитологического, кольпоскопии. Решающее значение в распознавании опухоли принадлежит гистологическому исследованию. По мере развития опухоли проявляются симптомы в виде белей, контактных кровяных выделений из половых путей, переходящих в ациклические кровотечения, на поздних стадиях заболевания при вовлечении в процесс нервных стволов, сдавлении мочеточников пациентку начинают мучить боли.

Основные пути распространения РШМ: стенки влагалища, тело матки, параметральная клетчатка с регионарными лимфатическими узлами, соседние органы (мочевой пузырь, прямая кишка). Реже встречаются отдалённые метастазы, связанные с распространением опухоли по кровеносным сосудам.

Диагностика

Осмотр шейки матки в зеркалах позволяет выявлять участки очаговой гиперплазии эпителия, неравномерное окрашивание его

Таблица 6-2. Классификация распространённости рака шейки матки по стадиям TNM и FIGO

TNM категории	FIGO стадии	
T _x		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀		Первичная опухоль не определена
T _{is}	0	Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>)
T ₁	1	Рак шейки матки, ограниченный маткой (распространение на тело не учитывают)
T _{1a}	1A	Инвазивная карцинома (диагностируют только микроскопически)
T _{1a1}	1A1	Инвазия стромы не более 3,0 мм в глубину и 7,0 мм по горизонтали
T _{1a2}	1A2	Инвазия стромы вглубь до 5,0 мм, горизонтальное распространение до 7,0 мм
T _{1b}	1B	Клинически видимая опухоль, ограниченная шейкой, или микроскопическая опухоль больше T _{1a2} /1A2
T _{1b1}	1B1	Размер опухоли не более 4,0 см
T _{1b2}	1B2	Размер опухоли более 4,0 см
T _{1c}	1C	
T ₂	2	Опухоль шейки матки с распространением на матку, но без прорастания стенки таза или нижней трети влагалища
T _{2a}	2A	Без вовлечения параметриев
T _{2b}	2B	С вовлечения параметриев
T ₃	3	Опухоль распространяется на стенки таза, или нижнюю треть влагалища, или приводит к гидронефрозу, или к нефункционирующей почке
T _{3a}	3A	Вовлечение нижней трети влагалища
T _{3b}	3B	Распространение на стенку таза, или гидронефроз, или нефункционирующая почка
T ₄	4A	Прорастание слизистой мочевого пузыря или прямой кишки
M ₁	4B	Отдалённые метастазы

Таблица 6-3. Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия IA	T _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IA1	T _{1a1}	N ₀	M ₀
Стадия IA2	T _{1a2}	N ₀	M ₀
Стадия IB	T _{1b}	N ₀	M ₀
Стадия IB1	T _{1b1}	N ₀	M ₀
Стадия IB2	T _{1b2}	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T _{2a}	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T _{2b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T _{3a}	N ₀	M ₀
Стадия IIIB	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T _{3a}	N ₁	M ₀
	T _{3b}	Любая N	M ₀
Стадия IVA	T ₄	Любая N	M ₀
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M ₁

раствором Люголя (проба Шиллера – неокрашенные йоднегативные участки соответствуют патологическим участкам), наличие шероховатой поверхности.

Заподозрить эпителиальную дисплазию позволяет проведение цитологического исследования. При этом следует иметь в виду возможность ошибочных заключений при эпителиальных дисплазиях. Точность цитологического диагноза зависит, в первую очередь, от полноценности забора материала для исследования.

Кольпоскопия – важный метод обследования больных с патологией шейки матки. Цель кольпоскопии – оценка состояния слизистой оболочки влагалища с выявлением очагов поражения и осуществление прицельной биопсии, что существенно повышает информативность исследования. Для эпителиальных дисплазий характерны следующие кольпоскопические признаки: атипичная зона превращения в виде лейкоплакии, основы лейкоплакии, полей (мозаики), немых йоднегативных участков. С целью диагностики предраковых состояний шейки матки может быть использована кольпомикроскопия, однако из-за сложности методики она не нашла широкого

применения в практической деятельности. Окончательный диагноз ставят только при проведении гистологического исследования.

Для определения стадии, наличия регионарных или отдалённых метастазов используют многочисленные методы визуализации, включая УЗИ, урографию, лимфографию, ирригоскопию, ректороманоскопию, КТ и МРТ.

Лечение

Выбор лечебных мероприятий зависит от степени распространения опухоли, возраста пациенток, сопутствующих заболеваний. Применяют хирургический, лучевой и лекарственный методы в отдельности или в различных комбинациях.

Больным с преинвазивным раком удаляют шейку матки с использованием скальпеля, электроконизатора или лазерного излучения. При наличии противопоказаний к операции лечение следует проводить путём использования внутрисполостной лучевой терапии в суммарной дозе 50 Гр.

Основной метод лечения больных микроинвазивной карциномой — хирургический. У молодых больных могут быть выполнены органосохраняющие операции с помощью скальпеля, лазерного луча, электроконизатора.

После проведения органосохраняющего лечения репродуктивная функция женщины может сохраняться. Пациенткам в перименопаузальном периоде может быть рекомендована экстирпация матки.

Молодым пациенткам, страдающим РШМ стадии T_{1a1}, может быть выполнена широкая и высокая конизация шейки, предпочтительна экстирпация матки с оставлением придатков.

Тактику лечения клинически выраженного РШМ определяют индивидуально, она зависит от распространённости процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Основные методы лечения: хирургический метод, лучевая терапия и различные их комбинации.

Больным РШМ в стадии IB и IIA показаны расширенная экстирпация матки и лучевая терапия в различной последовательности.

При стадиях IIB и III показана сочетанная лучевая терапия в виде наружного дистанционного облучения малого таза и внутрисполостного введения радиоактивных источников. Стадия IV заболевания — показание к паллиативной лучевой терапии, назначению противоопухолевых препаратов или симптоматической терапии.

В последнее десятилетие активно изучают возможность применения при местно-распространённом РШМ лекарственной и химиолучевой терапии.

При стадиях II и III опухолевого процесса проведение неoadъювантной терапии позволяет добиться перехода опухоли из неоперабельной в операбельную путём её уменьшения.

Наиболее часто применяют такие лекарственные комбинации: паклитаксел + цисплатин; доцетаксел + карбоплатин; паклитаксел + ифосфамид + цисплатин; иринотекан + цисплатин; гемцитабин + цисплатин.

Пятилетняя выживаемость после лечения микрокарциномы шейки матки составляет 98–97%, РШМ стадии IV – 95–80%, стадии II – 81–50%, стадии III – 63–37%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Какое место занимает в структуре злокачественных новообразований женских половых органов РШМ?

- А. 1.
- Б. 2.
- В. 3.
- Г. 4.
- Д. 5.

2. Что занимает ведущее место в этиопатогенезе РШМ в настоящее время?

- А. Химическая теория канцерогенеза.
- Б. Вирусная теория.
- В. Наследственная теория.
- Г. Гормональная теория.
- Д. Нет правильного ответа.

3. В каком возрасте чаще встречается РШМ?

- А. От 30 до 40 лет.
- Б. От 40 до 50 лет.
- В. От 50 до 60 лет.
- Г. Старше 60 лет.

4. Какова наиболее частая гистологическая форма РШМ?

- А. Аденокарцинома.
- Б. Плоскоклеточный рак.
- В. Низкодифференцированный рак.
- Г. Адено-кистозный рак.
- Д. Дисгерминома.

5. Что относят к факторам риска развития РШМ (укажите наиболее правильный ответ)?

- А. Ранее начало половой жизни.
- Б. Большое число половых партнёров.
- В. Отказ от использования барьерных контрацептивов.
- Г. Ранние первые роды.
- Д. Всё верно.

6. Каков преимущественный путь метастазирования при РШМ?

- А. Лимфогенный.
- Б. Гематогенный.
- В. Имплантационный.

7. Что относят к предраковым заболеваниям шейки матки?

- А. Эктропион.
- Б. Эритроплакию.
- В. Лейкоплакию.
- Г. Дисплазию.

8. Что чаще применяют при начальных формах РШМ?

- А. Гормонотерапию.
- Б. Химиотерапию.
- В. Лучевую терапию.
- Г. Оперативное лечение.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больная, 40 лет, поступила в гинекологическое отделение с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. При влагалищном исследовании шейка матки плотная, гипертрофирована. На шейке видны разрастания в виде цветной капусты, легко кровоточащие при контакте. На передней губе шейки имеется кровоточащее

углубление. Тело матки без особенностей, подвижно, болезненное. Придатки не пальпируются. Левый параметрий свободен, в правом определяется небольшая инфильтрация, не доходящая до стенки таза. Проведена биопсия шейки матки — плоскоклеточный рак.

Вопросы

- Назовите дополнительный метод обследования, который надо применить больной для уточнения диагноза.
- Ваш предположительный диагноз.

Задача № 2. Больная 40 лет. Поступила в гинекологическое отделение с жалобами на сукровичные выделения из влагалища, боли в низу живота на протяжении двух месяцев. Менструации с 16 лет по 3–4 дня через 28 дней, безболезненные, умеренные, было 6 беременностей, из них родов — 3, аборт — 3. При влагалищном исследовании шейка матки цилиндрической формы, плотной консистенции, эрозирована, тело матки увеличено до 12 нед беременности, округлой формы с неровной поверхностью, плотной консистенции. Придатки не определяются.

Вопрос

- Назовите методы обследования, необходимые для уточнения диагноза.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Б; 2. Б; 3. В; 4. Б; 5. Д; 6. А; 7. Г; 8. Г.

Ситуационные задачи

Задача № 1

- УЗИ органов малого таза, регионарных лимфоузлов (КТ, МРТ по показаниям).
- РШМ стадия IIB, T2bN0M0.

Задача № 2

- Кольпоцервикоскопия с биопсией, УЗИ органов малого таза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М.И. и др. Опухоли женской репродуктивной системы / М.И. Давыдов, В.П. Летагин, В.В. Кузнецов. — М., 2007.
2. Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005.
3. Кушлинский Н.Е. и др. Рак молочной железы / Н.Е. Кушлинский, С.М. Портной, К.П. Лактионов. — М., 2005.
4. Новикова Е.Г., Антошечкина Е.Т. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей женских половых органов // Ошибки в клинической онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. — М.: Медицина, 2001.
5. Уилсон П. Гинекологические заболевания / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004.

Схема учебной истории болезни

Образец титульного листа учебной истории болезни приведён в табл. 6-4.

Таблица 6-4. Образец титульного листа учебной истории болезни

Медицинская карта №		стационарного больного	
Поступил	Выписан	Отделение	
Проведено койко-дней	Группа крови	Резус-принадлежность	
Фамилия, имя, отчество			
Пол	Возраст	Адрес	
Место работы, должность			
Диагноз при поступлении			
Стадия		TNM	

Жалобы

На периодически повторяющиеся кровянистые выделения из половых путей, усиливающиеся в предменструальном периоде, контактные кровянистые выделения (после влагалищного исследования, полового акта), бели (жидкие, водянистые, без запаха или зловонные), боли внизу живота.

Анамнез заболевания

Указать момент начала заболевания, длительность заболевания (месяцев, лет), дату первичного обращения за медицинской помощью по поводу заболевания, в какое медицинское учреждение, опухоль выявлена при профосмотре, при других обстоятельствах, дату установления первичного диагноза рака, этапы лечения больной (табл. 6-5).

Таблица 6-5. Этапы дальнейшего лечения больной

Дата	Название лечебного учреждения	Методы обследования и их результаты	Диагноз	Лечение

Анамнез жизни

Репродуктивный анамнез. Менструальная функция: возраст начала менструации (до 12 лет, 12–15 лет, 15 лет и более); возраст окончания менструации и наступления менопаузы (до 45 лет, 45–50 лет, 50–55 лет и более); продолжительность репродуктивного периода; характер менструальных циклов (овуляторные, ановуляторные) и их продолжительность (менее 26 дней, менее 21 дня, 28 дней, более 30 дней); характер менструации (полименорея, гиперменорея, альгоменорея и т.д.); наличие предменструального и менструального дискомфорта. Генеративная функция: бесплодие (гормонального, негормонального генеза); число беременностей, родов (до 5, более 5), число аборт, выкидышей; возраст первых родов, в том числе в 30–35 лет; возраст последних родов (или аборта), в том числе старше 30 лет.

Вредные привычки: курение, употребление алкоголя (количество).

Эндокринно-метаболические факторы и хронические заболевания: ожирение, гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония, неврастения, сахарный диабет, хронический гепатохолецистит, заболевания щитовидной железы, гипофизарно-надпочечниковые заболевания и др.

Гинекологические гиперпластические и воспалительные заболевания: хронические воспалительные заболевания придатков, кисты яичников, железистая гиперплазия эндометрия, фибромиома матки.

Наследственный фактор (рак эндометрия или раки другой локализации).

Данные объективного обследования

Описание статуса больной по органам и системам. При исследовании органов и систем обращать внимание на пальпацию печени.

Гинекологический статус

Наружные половые органы и влагалище развиты (не)правильно. Оволосение по женскому типу.

Слизистая влагалища и шейки матки чистая, без патологических изменений.

Слизистая шейки матки, с эрозированной поверхностью, размера-ми, цвета, контактно (не)кровоточит, (не)гипертрофирована.

Шейка матки коническая, цилиндрическая, (не)деформирована за счёт старых после родовых разрывов (локализация).

Тело матки в *ante-flexio versio, retro-flexio versio*; нормальных размеров, несколько больше, меньше нормы, увеличена до (неделей беременности), с гладкой, бугристой поверхностью; плотной, плотноватой, мягкой, мягковатой, неоднородной консистенции; (без)болезненная при пальпации; (ограничено) подвижная, подвижная.

Область придатков справа (без)болезненная, тяжистая при пальпации. Яичник справа нормальных размеров, увеличен до (см), плотноватой, мягковатой консистенции; подвижный, (без)болезненный при пальпации.

Область придатков слева (без)болезненная, тяжистая при пальпации. Яичник слева нормальных размеров, увеличен до (см), плотноватой, мягковатой консистенции; подвижный, (без)болезненный при пальпации.

Движения за шейку матки (без)болезненные. Своды свободные, глубокие.

Состояние паховых лимфатических узлов с обеих сторон (одиночные или конгломерат, размеры, консистенция, подвижность, болезненность и т.д.).

Данные дополнительных методов исследования

Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала (№, дата).

Гистологическое исследование биоптата шейки матки (№, дата).

Гистологическое исследование аспирата эндометрия (№, дата).

УЗИ органов малого таза.
УЗИ периферических лимфатических узлов.
УЗИ органов брюшной полости.
Рентгенография и томография органов грудной клетки.
Цистоскопия (по показаниям).
Колоноскопия (по показаниям).
Рентгеновская КТ, МРТ (по показаниям).

Заключительный диагноз

Стадия (TNM).

Лечение

Обоснование плана лечения.

Хирургическое: в зависимости от стадии и возраста больной [конусовидная экцизия (конизация) шейки матки; расширенная экстирпация матки с придатками (операция Вертгейма)]. Плановое гистологическое исследование (№, дата, описание макропрепарата); гистоморфология.

Комбинированное: хирургическое + сочетанная лучевая терапия (дистанционная и внутриволостная).

Сочетанная лучевая терапия (дистанционная и внутриволостная).

Паллиативная лучевая терапия + химиотерапия + симптоматическая терапия.

План реабилитации.

Трудовая экспертиза.

РАК ТЕЛА МАТКИ

РТМ (эндометрия) относят к гормонально-зависимым опухолям, в нашей стране он занимает первое место по распространённости среди злокачественных новообразований женских половых органов. За последние десятилетия во всем мире отмечают нарастание частоты заболевания раком эндометрия среди женского населения, особенно это характерно для экономически развитых стран. Наиболее высокий уровень заболеваемости зафиксирован в США (25,7 на 100 тыс. населения).

В структуре онкологической заболеваемости женщин России РТМ находится на 4-м месте, уступая только РМЖ, кожи, желудка и составляет 6,6% от всех злокачественных новообразований. Рак данной локализации в течение жизни возникает у 2–3% женщин.

Устойчивая тенденция повышения заболеваемости раком эндометрия не только в нашей стране, но и за рубежом, наметившаяся в последние десятилетия, обусловлена такими факторами, как увеличение продолжительности жизни женщин; увеличение частоты нейроэндокринных нарушений; использование в клинической практике в заместительных целях эстрогенов.

Общая цель практического занятия

На основе знания анатомии, физиологии тела матки, этиологии и патогенеза, клинических проявлений РТМ студенты должны овладеть методикой обследования больных, уметь диагностировать данное заболевание, построить клинический диагноз, выбрать и обосновать метод лечения.

В результате подготовки к занятию студент должен знать: анатомию и физиологию тела матки (кровоснабжение, иннервацию, пути лимфооттока, функциональные особенности тела матки, циклические изменения в эндометрии в зависимости от нейрогуморальной регуляции менструального цикла у здоровых женщин и состояние эндометрия при функциональных нарушениях центральной нервной системы); частоту возникновения и эпидемиологию РТМ; предраковые заболевания тела матки; патологическую анатомию РТМ (макроскопическое и микроскопическое строение опухоли, пути метастазирования); классификацию РТМ по локализации и стадии заболевания; клинику РТМ, механизм возникновения симптомов; методы диагностики РТМ; дифференциальную диагностику между раком и другими заболеваниями тела матки; принципы лечения РТМ; непосредственные и отдалённые результаты лечения, факторы прогноза, деонтологические принципы, необходимые для курации больных РТМ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОТРАБОТКИ УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫХ ВОПРОСОВ

Этиология и патогенез

РТМ относят к гормонально-зависимым опухолям. Средний возраст больных — 56 лет. У большинства больных РТМ вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдают нарушения в репродуктивной и энергетической системах, поэтому у них

часто встречается ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Вместе с тем у определённой части больных эндокринно-обменные нарушения выражены нечётко или отсутствуют совсем, отмечаются фиброз стромы яичников и атрофия эндометрия. Неоднородность клинико-морфологических особенностей заболевания позволила обосновать два патогенетических варианта возникновения РТМ.

При первом патогенетическом варианте (у 60–70% больных) чётко выраженные нарушения овуляции (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы) сочетаются с нарушением метаболизма жиров и углеводов (различной степени ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Опухоль возникает на фоне гиперпластического процесса эндометрия и стромы яичников, часто сочетается с другими гормонально-зависимыми опухолями (РМЖ, феминизирующими опухолями яичников), синдромом Штейна–Левенталя (у 62% больных РТМ выявляют склерокистозные яичники). Опухоль матки у таких больных растёт медленно, обладает высокой степенью дифференцировки, чувствительна к прогестагенам. Заболевание протекает менее злокачественно и сравнительно редко сопровождается лимфогенным метастазированием.

При втором патогенетическом варианте нарушения овуляции и стероидного гомеостаза выражены нечётко или совсем отсутствуют. Опухоль возникает чаще в менопаузе на фоне атрофии эндометрия, отмечается фиброз стромы яичников. Отсутствие гормональной зависимости влечёт за собой нарастание признаков автономности и прогрессии. В этих случаях опухоль низкодифференцированная, склонна к инвазивному росту и лимфогенному метастазированию, мало чувствительна к прогестагенам. Течение заболевания имеет менее благоприятный прогноз.

Возникновение опухоли никогда не происходит на фоне нормально функционирующего эндометрия. Ей предшествует гиперпластический процесс, аденоматоз или атрофия, т.е. в развитии опухоли можно наблюдать определённые этапы.

На I этапе канцерогенеза отмечают только функциональные нарушения, выражающиеся в ановуляции, гиперэстрогении. Если не проводить своевременной гормональной коррекции этих нарушений, то происходит формирование уже морфологических нарушений, расцениваемых пока как фоновые. К ним относят диффузную и очаговую формы гиперплазии эндометрия. При отсутствии лечения данной

патологии происходит формирование морфологических изменений, расцениваемых уже как предраковые. К ним относят слабо и умеренно выраженные формы атипической гиперплазии или аденоматоза, которые требуют определённого и безотлагательного лечения. Если не проводить соответствующей терапии, происходит развитие злокачественной опухоли: фаза преинвазивного рака, рак в пределах слизистой, рак с минимальной инвазией и выраженные формы РТМ. Основная задача клиницистов — выявление и своевременное лечение фоновых, предраковых состояний, начальных форм РТМ, так как, по сводным данным FIGO, при лечении больных с уже установленным РТМ только около 60% доживают до пятилетнего срока наблюдения, а не менее 30% умирают от рецидива и метастазов.

Факторы риска

С целью раннего выявления РТМ следует использовать патогенетический подход к оценке факторов и формированию групп риска. Такими факторами риска возникновения РТМ служат: ановуляция и ановуляторные маточные кровотечения в пременопаузе, поздняя менопауза (после 50 лет), эстрогенный тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе, миома матки и генитальный эндометриоз, синдром склерокистозных яичников, гиперпластический процесс эндометрия и гормонально-зависимые опухоли в анамнезе, приём эстрогенов в постменопаузе, отягощённая наследственность по раку органо-репродуктивной системы; ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, гипертоническая болезнь.

Из дополнительных факторов риска следует отметить: бесплодие, отсутствие родов, поздние роды и роды крупным плодом (более 4 кг). Учитывая эти факторы риска, следует помнить, что имеет значение не столько число факторов, сколько сочетание нарушений в двух системах: репродуктивной и энергетической. При сочетании трёх факторов и более в различных гомеостатических системах риск развития РТМ увеличивается в 9 раз. Для выявления РТМ на ранних стадиях женщинам до 40 лет обследование необходимо проводить при наличии жалоб, после 40–46 лет — при наличии факторов риска даже при отсутствии жалоб. Таким женщинам необходимо назначать ультразвуковую томографию с использованием трансвагинального датчика и взятие аспирата из полости матки.

Патологическая анатомия и морфология

РТМ имеет в основном экзофитную форму опухолевого роста, реже эндофитную и смешанную. Опухоль чаще локализуется в области дна матки (47,5%), но процесс может поражать как область перешейка (27,6%), так и всю полость матки (24,9%).

По гистологическому строению РТМ выделяют:

- аденокарциному;
- муцинозный рак;
- папиллярный серозный рак;
- светлоклеточный рак;
- плоскоклеточный рак;
- недифференцированный рак.

Аденокарцинома — наиболее часто выявляемая морфологическая форма, которая составляет около 80% всех случаев РТМ. Опухоль представлена железистыми структурами, напоминающими нормальные железы эндометрия. По степени зрелости выделяют высоко дифференцированную (G1), умеренно дифференцированную (G2) и низко дифференцированную (G3) аденокарциному. Чем ниже степень дифференцировки, тем меньше желёз, тем более выражен клеточный атипизм и увеличивается процентное соотношение солидных структур. Высоко дифференцированную аденокарциному трудно отличить от атипичной гиперплазии эндометрия. Существует чёткая зависимость между степенью дифференцировки опухоли и прогнозом заболевания. Наиболее благоприятное клиническое течение заболевания отмечают при высокодифференцированных опухолях. Пятилетняя выживаемость — 92%. Прогноз при низкодифференцированной аденокарциноме наименее благоприятен (64%).

Муцинозный рак составляет около 5% всех случаев РТМ. Чаще всего это высокодифференцированная опухоль, имеющая благоприятный прогноз.

Папиллярный серозный рак составляет 3–4% клинических случаев. По строению сходен с серозным раком яичников и маточных труб. Это низкодифференцированная опухоль, с агрессивным течением заболевания, глубоко прорастающая в миометрий, рано метастазирующая преимущественно лимфогенным путём.

Светлоклеточный рак — редкий морфологический вариант рака данной локализации. Опухоль смешанного строения с резко выраженным клеточным атипизмом. Чаще всего встречается у пожилых больных и отличается агрессивным течением.

Таблица 6-6. Клиническая классификация рака тела матки (TNM, FIGO)

TNM категории	FIGO стадии	
T _x		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀		Первичная опухоль не определяется
T _{is}	0	Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>)
T ₁	1	Опухоль ограничена телом матки
T _{1a}	1A	Опухоль ограничена эндометрием
T _{1b}	1B	Опухоль распространяется не менее, чем на половину миометрия
T _{1c}	1C	Опухоль распространяется больше, чем на половину миометрия
T ₂	2	Опухоль распространяется на шейку, но не за пределы матки
T _{2a}	2A	Вовлечены только эндоцервикальные железы
T _{2b}	2B	Инвазия стромы шейки
T ₃ и/или N ₁	3	Местное и/или регионарное распространение
T _{3a}	3A	Опухоль вовлекает серозу и/или яичник (прямое распространение или метастазы) и/или раковые клетки в асците или промывных водах
T _{3b}	3B	Опухоль распространяется на влагалище (прямое или метастазы)
N ₁	3C	Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы
T ₄	4A	Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря и/или толстой кишки
M ₁	4B	Отдалённые метастазы (исключая метастазы во влагалище, серозу таза и яичник, включая метастазы во внутриабдоминальные лимфатические узлы, кроме парааортальных и/или паховых)

Плоскоклеточный и недифференцированный раки — редко встречающиеся опухоли. Прогноз неблагоприятный. При плоскоклеточном раке течение заболевания нередко осложняется стенозом цервикального канала и пиометрой.

Таблица 6-7. Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N ₀	M ₀
Стадия IA	T _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IB	T _{1b}	N ₀	M ₀
Стадия IC	T _{1c}	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T _{2a}	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T _{2b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T _{3a}	N ₀	M ₀
Стадия IIIB	T _{3b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIC	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T _{3a, b}	N ₁	M ₀
Стадия IVA	T ₄	Любая N	M ₀
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M ₁

Метастазирование в большинстве случаев происходит по лимфатическим путям, гематогенные метастазы бывают довольно редко. Наиболее часто метастазами поражаются лимфатические узлы (37%), яичники (35%), лёгкие (17%), кости (6%). Очень редко при РТМ выявляют имплантационные метастазы. При переходе опухоли на шейку матки метастазирование в лимфатические узлы наблюдают у 15% больных.

Клиническая классификация (TNM)

Клиническая классификация РТМ (TNM, FIGO) представлена в табл. 6-6, группировка по стадиям — в табл. 6-7.

T — первичная опухоль.

N — регионарные лимфатические узлы.

- N_x — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

- N₀ — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

- N₁ — метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы.

- M_x — мало данных для определения метастазов.

- M₀ — нет.

- M₁ — есть.

Клиническая картина

Основным проявлением РТМ выступает маточное кровотечение. Этот симптом наблюдают у 70–90% больных. В репродуктивном возрасте кровотечение происходит по типу менометроррагии, в пременопаузальном — ациклического, в постменопаузе — в виде кровянистых выделений мажущего характера, менее постоянны лейкорея и боли, которые при этой патологии возникают раньше, чем при РШМ, имеют схваткообразный характер и сопровождаются усилением выделений. Боли тупого характера указывают на распространение опухоли за пределы матки и обусловлены сдавлением опухолевыми инфильтратами нервных стволов малого таза или сдавлением симпатического ствола метастатически поражёнными парааортальными лимфоузлами. Общее состояние больной обычно ухудшается только в запущенных случаях. В основном почти все пациентки чувствуют себя здоровыми.

Диагностика

При обследовании больных РТМ следует уточнить: состояние менструальной функции (длительность репродуктивного периода, наличие ациклических маточных кровотечений, особенности генеративной функции и течения пременопаузального периода, время наступления менопаузы); наличие гиперпластического процесса в анамнезе; выявить обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет).

Гинекологический осмотр. В первую очередь следует обращать внимание на состояние слизистой оболочки влагалища, так как у женщин пожилого возраста незначительные кровянистые выделения могут быть проявлением сенильного кольпита. При двуручном исследовании можно выявить увеличение размеров матки и яичников. Увеличение последних может быть обусловлено наличием первично-множественной опухоли или метастатическим их поражением.

Цитологическое исследование аспирата эндометрия (чувствительность цитологического метода составляет 92,1%).

Ультразвуковая томография с трансвагинальным датчиком. Высокая информативность этого метода не подвергается сомнению (чувствительность составляет 85–95%). С его помощью достаточно чётко можно определить не только локализацию, размеры опухоли, но и глубину инвазии опухоли в миометрий.

Гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием и с прицельной биопсией из патологически изменённого участка эндометрия для уточнения гистологической структуры опухоли, степени её дифференцировки и определения стероидных рецепторов.

Для уточнения состояния мочевыводящих путей производят экскреторную урографию, почек, по показаниям — радионуклидную ренографию.

По показаниям при распространённом процессе исследуют состояние смежных органов (цистоскопия, ректороманоскопия), а для выявления отдалённых метастазов проводят рентгенографию грудной клетки, ультразвуковую томографию печени и забрюшинных лимфатических узлов, при наличии жалоб — сканирование и рентгенографию костей скелета. С целью углублённой диагностики РТМ в последние годы применяют КТ и МРТ.

В настоящее время каких-либо опухолевых маркёров для диагностики РТМ не существует. Большое значение, особенно для уточнения прогноза у больных РТМ, имеет определение ploидности клеток (при анеуплоидных опухолях выше риск возникновения рецидива и метастазов), степени дифференцировки ядер и содержания простагландинов в ткани опухоли.

Факторы прогноза при РТМ: гистологическая структура опухоли и степень её дифференцировки; глубина инвазии в миометрий; распространение опухоли на цервикальный канал; наличие опухолевых клеток в сосудах; метастазы в яичниках; метастазы в лимфатических узлах; содержание рецепторов прогестерона и эстрадиола в ткани опухоли; выявление опухолевых клеток при цитологическом исследовании перитонеальной жидкости.

Лечение

При выборе метода лечения больных РТМ необходимо учитывать три основных фактора, так как только с учётом всех этих факторов можно провести правильное стадирование процесса и адекватное лечение:

- возраст, общее состояние больной, степень выраженности обменно-эндокринных нарушений;
- гистологическую структуру опухоли, степень её дифференцировки, величину, локализацию в полости матки, распространённость опухолевого процесса;

- учреждение, где будет проводиться лечение (важны не только онкологическая подготовка и хирургические навыки врача, но и оснащённость учреждения).

Основной метод лечения больных РТМ — хирургический. Стандарт такой операции — экстирпация матки с придатками. Подобный тип операции выполняют большинству больных (91,1%). Удаление придатков матки необходимо в связи с возможностью метастатического поражения, а также — с риском развития синхронного или метакронного рака яичников.

Вопрос о расширении объёма операции решают на основании наличия ряда неблагоприятных прогностических факторов. Для выбора подобной тактики имеют значение: низкодифференцированная опухоль, при локализации в нижней трети или поражении всей полости матки, при глубокой инвазии миометрия. У 8,3% больных выполняют расширенную пангистерэктомию либо экстирпацию матки с придатками дополняют лимфаденэктомией. У 0,7% больных операция заканчивается пробной лапаротомией.

Только у 22% больных РТМ лечение ограничивается операцией. В остальных случаях применяют комбинированное или комплексное лечение. Чаще всего после операции проводят дистанционную или сочетанную (дистанционную + внутриматочную) лучевую терапию. Дистанционная лучевая терапия на область малого таза обычно проводится в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр.

Лучевой метод лечения может быть использован как самостоятельный при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству.

Химиотерапию применяют чаще всего как компонент комплексного лечения при диссеминированных процессах, особенно при метастазах в яичники, а так же при лечении рецидивов заболевания. Наиболее обнадеживающие результаты демонстрируют такие препараты, как карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и комбинация на их основе.

Гормональную терапию нередко назначают при появлении рецидивов и метастазов РТМ, выявляемых приблизительно у каждой десятой из пролеченных больных, а также в тех случаях, когда больные исходно инкурабельны. Назначение гормональных препаратов производят в зависимости от наличия или отсутствия рецепторов эстрогенов или рецепторов прогестерона в опухоли. Чаще всего применяют гормонотерапию тамоксифеном.

Пятилетняя выживаемость при стадии I – 88%, при стадии II – 72,9%, при стадии III – 25,2%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Какое место в структуре злокачественных новообразований женских половых органов занимает рак эндометрия?

- А. 1
- Б. 2
- В. 3
- Г. 4
- Д. 6.

2. Что относят к предопухолевым заболеваниям эндометрия?

- А. Железистую гиперплазию эндометрия.
- Б. Рецидивирующую железисто-кистозную гиперплазию эндометрия.
- В. Полип эндометрия.
- Г. Атипическую гиперплазию эндометрия.
- Д. Всё перечисленное.

3. Что не относят к первым клиническим проявлениям рака эндометрия?

- А. Кровянистые выделения в менопаузе.
- Б. Нарушения менструального цикла.
- В. Кровянистые выделения после физической нагрузки, контактные кровотечения.
- Г. Бели.
- Д. Боли.

4. От чего зависит прогноз больных раком эндометрия?

- А. Степени дифференцировки опухолевых клеток.
- Б. Степени инвазии опухоли в миометрий.
- В. Расположения опухоли относительно дна матки.
- Г. Наличие метастазов в лимфоузлах.
- Д. Всё верно.

5. Что не применяют для выявления опухоли эндометрия?

- А. Осмотр.
- Б. Пальпацию.

- В. Перкуссию.
- Г. УЗИ.
- Д. Всё верно.

6. Что не относят к показаниям к гормонотерапии при раке эндометрия?

- А. Наличие рецепторов прогестерона в опухоли.
- Б. Противопоказания к хирургическому и лучевому лечению.
- В. Низкую степень дифференцировки клеток опухоли.
- Г. Наличие метастазов в лёгкие.

7. Каков наиболее достоверный метод исследования для диагностики рака эндометрия?

- А. УЗИ органов малого таза.
- Б. Цитологическое исследование аспирата эндометрия.
- В. Раздельное диагностическое выскабливание матки с гистологическим исследованием.
- Г. Гистероскопия.

8. Как чаще метастазирует рак эндометрия?

- А. Гематогенно.
- Б. Лимфогенно.
- В. Имплантационно.
- Г. Гематогенно и лимфогенно.
- Д. Всеми перечисленными путями.

9. Карцинома ограничена телом матки. При проведении УЗИ выявлены увеличенные парааортальные и паховые лимфоузлы. Какова стадия процесса по классификации TNM?

- А. $T_1N_0M_0$.
- Б. $T_{1B}N_1M_1$.
- В. $T_3N_xM_0$.
- Г. $T_2N_1M_0$.
- Д. Нет правильного ответа.

10. Каковы возможные осложнения при РТМ?

- А. Кровотечение.
- Б. Кишечная непроходимость.
- В. Перфорация матки во время инструментальных манипуляций.

- Г. Пиометра.
- Д. Всё верно.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Больная 34 лет, повышенного питания, состоит на диспансерном учёте по поводу миомы матки. Беременностей не было. В течение 4 лет менструации обильные, продолжительные. По поводу маточного кровотечения госпитализирована в больницу. Проводили медикаментозную терапию. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии, рекомендована гормонотерапия. Лечение гормональными препаратами в течение 4 месяцев неэффективно. При гинекологическом осмотре матка увеличена соответственно 9 нед беременности, с узловатой поверхностью.

Вопросы

- Ваш предположительный диагноз?
- С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
- Методы исследования для уточнения диагноза.
- Ошибка, допущенная врачом стационара.

Задача № 2. У больной 44 лет с ожирением II степени с помощью гистероскопии и прицельной биопсии обнаружен железисто-солидный рак, распространяющийся по всей внутренней поверхности тела матки. По данным УЗИ и МРТ, тазовые лимфатические узлы не изменены.

Вопросы

- Назовите стадию заболевания.
- Какова лечебная тактика?
- Прогноз в отношении этой больной.
-

Задача № 3. Больная 54 лет. Из сопутствующих заболеваний выраженное ожирение, гипертоническая болезнь. Менструации не прекращались. В течение 8 мес беспокоят обильные жидкие выделения, чередующиеся с кровяными выделениями. При обращении в женскую консультацию рекомендована медикаментозная терапия.

Вопросы

- Ваш предположительный диагноз?
- При знакомстве с анамнезом заболевания и жизни, на какие моменты следует обратить особое внимание?

- В какой последовательности и какие инструментальные методы обследования следует провести?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. А; 2. Д; 3. Д; 4. Д; 5. В; 6. В; 7. В; 8. Б; 9. Б; 10. Д.

Ситуационные задачи

Задача № 1

- Миома матки с подслизистой локализацией узла.
- Дифференциальную диагностику следует проводить с внутренним эндометриозом, саркомой тела матки, полипом эндометрия, раком матки.
- Аспират из матки, УЗИ.
- Проведение лечебных мероприятий без уточнения диагноза.

Задача № 2

- У больной РТМ стадии I–II.
- Показано комплексное лечение (расширенная экстирпация матки с придатками, сочетанная лучевая терапия).
- Прогноз сомнительный.

Задача № 3

- РТМ.
- Менструальная и детородная функции, ациклические маточные кровотечения; были ли диагностические выскабливания матки и каков результат гистологических исследований соскобов?
- Исследование аспирата из матки, гистероцервикоскопия, биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Н.Н. Блинова. — Эскулап, 2003.
2. *Баринов В.В.* Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
3. *Давыдов М.И.* Опухоли женской репродуктивной системы / М.И. Давыдов, В.П. Летыгин, В.В. Кузнецов. — М., 2007.

4. Клиническая онкогинекология / Под ред. В.П. Козаченко — М.: Медицина, 2005. — С. 155–178.

5. Колосов А.Е., Столярова И.В. Рак тела матки: диагностика, лечение, прогноз. — СПб., Киров, 2000. — 128 с.

Схема учебной истории болезни

Образец титульного листа учебной истории болезни представлен в табл. 6-8.

Таблица 6-8. Образец титульного листа учебной истории болезни

Медицинская карта №		стационарного больного	
Поступил		Выписан	Отделение
Проведено койко-дней		Группа крови	Резус-принадлежность
Фамилия, имя, отчество			
Пол	Возраст	Адрес	
Место работы, должность			
Диагноз при поступлении			
Стадия		TNM	

Жалобы

На кровянистые выделения из половых путей, возникающие в менопаузе или постменопаузе: кровянистые выделения периодически повторяются после физического напряжения, дефекации, тряской езды, влагалищного исследования, полового акта (контактные кровотечения), постоянные сукровичные выделения; бели (обильные, жидкие, серозные, гнойные, с примесью крови); нарушение менструального цикла, боли схваткообразные или постоянного характера; повышение температуры тела, учащённое мочеиспускание.

Анамнез заболевания

Указать время начала заболевания, его длительность (месяцев, лет), дату первичного обращения за медицинской помощью по поводу данного заболевания, в какое медицинское учреждение, опухоль выявлена при профосмотре, при других обстоятельствах, дату установления первичного диагноза рака, этапы лечения больной (табл. 6-9).

Таблица 6-9. Этапы дальнейшего лечения больной

Дата	Название лечебного учреждения	Методы обследования и их результаты	Диагноз	Лечение

Анамнез жизни

Репродуктивный анамнез. Менструальная функция: возраст начала менструации (до 12 лет, 12–15 лет, 15 лет и более); возраст окончания менструации и наступления менопаузы (до 45 лет, 45–50 лет, 50–55 лет и более); продолжительность репродуктивного периода; характер менструальных циклов (овуляторные, ановуляторные), их продолжительность (менее 26 дней, менее 21 дня, 28 дней, более 30 дней); характер менструации (полименорея, гиперменорея, альгоменорея и т.д.); наличие предменструального и менструального дискомфорта.

Генеративная функция: бесплодие (гормонального, негормонального генеза); число беременностей, родов, аборт, выкидышей; возраст первых родов; возраст последних родов (или аборта).

Вредные привычки: курение, употребление алкоголя (количество).

Эндокринно-метаболические факторы и хронические заболевания: ожирение, гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония, неврастения, сахарный диабет, хронический гепатохолестит, заболевания щитовидной железы, гипофизарно-надпочечниковые заболевания и другие.

Гинекологические гиперпластические и воспалительные заболевания: хронические воспалительные заболевания придатков, кисты яичников, железистая гиперплазия эндометрия, фибромиома матки.

Наследственный фактор (рак эндометрия или раки другой локализации).

Данные объективного обследования

Описание статуса больного по органам и системам.

Гинекологический статус: наружные половые органы и влагалище развиты (не)правильно. Оволосение по женскому типу.

Слизистая оболочка шейки матки и влагалища чистая, без патологических изменений, цвет.

Шейка матки с эрозированной поверхностью, размерами, цвет, контактно (не)кровоточит; (не)гипертрофирована. Шейка матки коническая, цилиндрическая, (не)деформирована за счёт старых послеродовых разрывов (локализация).

Тело матки в *ante-flexio versio, retro-flexio versio*; нормальных размеров, несколько больше, меньше нормы, увеличена до (неделей беременности); с гладкой бугристой поверхностью; плотной, плотноватой, мягкой, мягковатой, неоднородной консистенции; (без)болезненная при пальпации; подвижная, ограничено подвижная.

Область придатков справа (без)болезненная, тяжистая при пальпации. Яичник справа нормальных размеров, увеличен до (см), плотноватой, мягковатой консистенции; подвижный, (без)болезненный при пальпации.

Область придатков слева (без)болезненная, тяжистая при пальпации. Яичник слева нормальных размеров, увеличен до (см), плотноватой, мягковатой консистенции; подвижный, (без)болезненный при пальпации.

Движения за шейку матки (без)болезненные. Своды свободные, глубокие.

Состояние паховых лимфатических узлов с обеих сторон (одиночные или конгломерат, размеры, консистенция, подвижность, болезненность и т.д.).

При исследовании органов и систем обращают внимание на пальпацию печени.

Данные дополнительных методов исследования

Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала (№, дата).

Гистологическое исследование соскобов из полости матки и цервикального канала (№, дата).

Цитологическое исследование аспирата эндометрия (№, дата).

Цитологическое исследование пунктата из паховых лимфоузлов (№, дата).

Рентгенография и томография органов грудной клетки.

Рентгеновская КТ, МРТ (по показаниям).

УЗИ молочных желёз.

УЗИ периферических лимфатических узлов.

УЗИ органов брюшной полости.

Колоноскопия (ирригоскопия).

Заключительный диагноз

Стадия, TNM.

Лечение

Обоснование плана лечения.

Хирургическое: расширенная экстирпация матки с придатками.

Комбинированное: операция + сочетанная лучевая терапия (дистанционная и внутритростная).

Сочетанная лучевая терапия.

Гормонотерапия.

Комплексное лечение.

Плановое гистологическое исследование (№, дата).

План реабилитации.

Трудовая экспертиза.

РАК ЯИЧНИКОВ

В России рак яичников занимает 3-е место по частоте после рака тела и шейки матки среди злокачественных гинекологических опухолей и седьмое (4,9%) — в структуре общей онкологической заболеваемости женщин. Ежегодно в нашей стране рак яичников выявляют более чем у 11 тыс. женщин (10,17 на 100 тыс.), причём прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 8,5%. В Европе и Северной Америке стандартизированные показатели заболеваемости одни из самых высоких в мире (12,5 и более на 100 тыс.).

Бессимптомное течение заболевания на начальных этапах приводит к тому, что в 70–80% наблюдений рак яичников диагностирует на III–IV стадии болезни, когда отдалённые результаты лечения малоутешительны.

В Европе и США рак яичников — наиболее частая причина гибели женщин от злокачественных онкогинекологических опухолей. В России рак яичников — причина смерти 48% больных всеми опухолями гениталий.

Рак яичников может развиваться в любом возрасте, но чаще всего он возникает в возрастной группе 40–60 лет.

Общая цель практического занятия

На основе знания анатомии, физиологии яичника, представлении об этиологии и патогенезе, клинике рака яичников научить студен-

тов обследованию больных, способами диагностики данного заболевания, основам построения клинического диагноза, проведению дифференциальной диагностики и выбору метода лечения для каждой больной. Познакомить с организацией и проведением профилактических осмотров, диспансеризации и санпросветработы.

В результате подготовки к занятию студент должен знать: анатомию, физиологию яичника (кровоснабжение, иннервацию, пути лимфооттока, физиологические особенности яичника); частоту возникновения и эпидемиологию рака яичников; предраковые заболевания; патологическую анатомию рака яичников (макроскопические и микроскопические формы строения опухоли, пути метастазирования); классификацию по стадиям заболевания; клинику рака яичников; методы диагностики рака яичников; дифференциальную диагностику между раком яичников и другими заболеваниями; принципы лечения; непосредственные и отдалённые результаты лечения, факторы прогноза; деонтологические принципы, необходимые для курации больных раком яичников.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ОТРАБОТКИ УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫХ ВОПРОСОВ

Этиология и патогенез

Этиология возникновения опухолей яичников неизвестна, хотя немаловажную роль в возникновении играют гормональные и генетические факторы. Известно, что беременность и роды снижают риск возникновения заболевания, в то время как бесплодие повышает его. Гормональные препараты, стимулирующие овуляцию и применяемые в течение года, повышают риск заболевания в 2–3 раза. Согласно так называемой овуляторной гипотезе, риск возникновения рака яичников прямо пропорционален числу репараций покровного эпителия яичников после овуляторных циклов в течение всей жизни женщины. РМЖ в анамнезе повышает риск заболевания опухолями яичников в 2–4 раза. Наибольший риск заболеть имеют женщины, принадлежащие к семьям с наследуемыми опухолями. Рак яичников наследственного происхождения составляет около 5% всех новообразований этой локализации.

Причины возникновения опухолей яичников связывают с нарушением сложного механизма нейроэндокринной регуляции на раз-

ных уровнях организма, при этом большую роль играют изменения гормональных взаимоотношений. Это подтверждается увеличением частоты возникновения новообразований яичников в период пре- и постменопаузы.

Основные причины низкой выживаемости больных злокачественными опухолями яичников кроются в бессимптомном течении заболевания на ранних стадиях, отсутствии полноценных диагностических методов. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание ещё и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистотипа, то количество вариантов новообразований яичников возрастает в геометрической прогрессии.

Классификация

Несмотря на многочисленные попытки выделения различных градаций по степени злокачественности, основное возражение против такого деления заключается в том, что оно условно. Это связано с тем, что в больших опухолях наряду с высокодифференцированными можно встретить умеренно- и низкодифференцированные клетки, а это вызывает значительные затруднения при трактовке гистологической формы новообразования. Кроме того, дифференцировка может меняться в процессе прогрессирования заболевания, а так же под воздействием проводимой химиотерапии и быть различной в первичной опухоли и её метастазах. По классификации ВОЗ, среди эпителиальных новообразований яичников выделяют следующие варианты:

- серозный;
- муциозный;
- эндометриоидный;
- опухоль Бреннера;
- светлоклеточный;
- опухоли смешанного строения.

В свою очередь, в каждом варианте различают новообразования трёх степеней зрелости: доброкачественные, пограничные и злокачественные. Подавляющее большинство опухолей яичника (80–90%) — эпителиальные. В структуре злокачественных эпителиальных опухолей яичника серозные, муцинозные, эндометрио-

идные и низкодифференцированные формы составляют более 85%. Стадирование основано на знании этапов метастазирования рака яичников.

Клиническая классификация рака яичников (TNM) представлена в табл. 6-10.

T — первичная опухоль.

N — региональные лимфатические узлы.

• N_X — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

• N₀ — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

• N₁ — метастазы в региональных лимфатических узлах.

M — отдалённые метастазы.

• M₀ — нет признаков отдалённых метастазов.

• M₁ — имеются отдалённые метастазы.

Таблица 6-10. Клиническая классификация рака яичников

TNM категории	FIGO стадии	
T _X		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀		Первичная опухоль не определена
T ₁	1	Опухоль ограничена яичниками
T _{1a}	1A	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците и смыве из брюшной полости
T _{1b}	1B	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсула не поражена, нет опухолевого разрастания на поверхности яичника, нет опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости
T _{1c}	1C	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, наличием опухолевого разрастания на поверхности яичника, наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T ₂	2	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на таз

Продолжение табл. 6-10

T _{2a}	2A	Распространение и/или метастазирование в матку и/или одну или обе трубы, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T _{2b}	2B	Распространение на другие ткани таза, нет опухолевых клеток в асците или в смыве из брюшной полости
T _{2c}	2C	Распространение в тазу (2a или 2b) с наличием опухолевых клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T ₃ и/или N ₁	3	Опухоль поражает один или два яичника с микроскопически повреждёнными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T _{3a}	3A	Микроскопически повреждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T _{3b}	3B	Макроскопически повреждённые внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем измерении
T _{3c} и/или N ₁	3C	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и /или метастазы в регионарных лимфатических узлах
M ₁	4	Отдалённые метастазы (исключая внутрибрюшинные метастазы)

Регионарные лимфатические узлы — подчревные, общие и наружные подвздошные, боковые сакральные, парааортальные и паховые — N_x, N₁, N₀.

Клиническая картина

Рак яичников на начальных этапах заболевания не имеет патномоничных клинических симптомов. Боли возникают уже при довольно значительных размерах кистозных опухолей, и даже при наличии диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания имеет «стёртый» характер, выражающийся в «дискомфорте» со стороны ЖКТ, увеличении объёма живота вследствие асцита. Почти у 70% больных раком яичников, к моменту установления диагноза уже III или IV стадия заболевания, тогда

Таблица 6-11. Группировка по стадиям

Стадия IA	T _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IB	T _{1b}	N ₀	M ₀
Стадия IC	T _{1c}	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T _{2a}	N ₀	M ₀
Стадия IIB	T _{2b}	N ₀	M ₀
Стадия IIC	T _{2c}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T _{3a}	N ₀	M ₀
Стадия IIIB	T _{3b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIC	T _{3c}	N ₀	M ₀
	Любая T	N ₁	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

как у пациенток с неэпителиальными опухолями (стромальноклеточными, герминогенными) в 70% случаев — I стадия заболевания. В отличие от эпителиальных опухолей яичников герминогенные опухоли имеют солидное строение, поэтому болевые ощущения возникают на начальных этапах развития опухоли из-за натяжения подвешивающей связки или её перекрута. Опухоли, развивающиеся из стромы полового тяжа, — гормонопродуцирующие, и симптомы заболевания могут быть проявлением гиперпродукции эстрогенов или андрогенов.

В большинстве случаев злокачественного течения эпителиальных опухолей яичников диссеминация происходит путём эксфолиации опухолевых клеток с поверхности поражённой яичниковой ткани с током внутрибрюшинной жидкости по всей брюшной полости, поражая париетальную и висцеральную брюшину, преимущественно правую половину диафрагмы и капсулу печени. Кроме того, сальник служит излюбленным местом метастазирования рака яичников.

Лимфогенные метастазы встречаются чаще при уже распространённом раке яичника в брюшной полости. Однако у 10–20% больных с локализованными формами рака яичников могут быть метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. Метастазирование в парааортальные лимфатические узлы осуществляется через подвешивающую связку яичника, в тазовые — через широкую связку и параметрий, в паховые — через круглую связку. Лимфогенное мета-

стазирование как первый этап диссеминации более характерен для герминогенных опухолей. Наряду с нарушением нормального оттока лимфы с увеличением проницаемости канцероматозно изменённой брюшины появляется асцит, в дальнейшем присоединяется плеврит, чаще правосторонний. Возможно гематогенное метастазирование с поражением печени, костей, головного мозга; прямое прорастание опухоли яичников в ректосигмоидный отдел кишки, мочевой пузырь.

Диагностика

Ранняя диагностика рака яичников трудна, так как до настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах её развития. Прогрессирование рака яичников происходит преимущественно вследствие диссеминации по брюшине. Этим объясняют малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, поэтому у 80% пациенток болезнь диагностируют на поздних стадиях, когда уже поражена брюшина за пределами малого таза с вовлечением органов брюшной полости, выявляют асцит, а также гематогенные метастазы в печени, лёгких, костях, опухолевых плеврит.

При обнаружении объёмного образования в малом тазу необходимо исключить часто встречающиеся заболевания, не относящиеся к неоплазии: дивертикулиты, внематочную беременность, кисты яичника, миому матки и эндометриоз. Следует помнить, что некоторые злокачественные новообразования, такие, как рак ЖКТ или молочной железы, могут метастазировать в яичники. Исключить наличие первичной опухоли в желудке, толстой кишке или молочной железе позволяют гастроскопия, колоноскопия и маммография. *Ультразвуковая или рентгеновская КТ* даёт возможность оценить состояние яичников и структуру опухолевого образования, исходящего из яичника (киста, солидное образование), и, кроме того, выявить наличие асцита. Рентгенография грудной клетки — обязательный компонент обследования при подозрении на опухоль яичников, так как позволяет диагностировать возможное метастазирование в лёгкие и плеврит. Все эти исследования дают основание с меньшей или большей долей вероятности заподозрить опухоль яичников. Однако только гистологическая верификация диагноза может дать точный и окончательный ответ.

У некоторых больных с наличием асцита о характере заболевания можно судить по данным цитологического исследования

асцитической жидкости. В большинстве случаев для установления диагноза необходимо выполнение лапароскопии или лапаротомии и получение материала для гистологического исследования. Одно из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей — определение опухолевых маркёров. Несмотря на их кажущееся обилие, единственно надёжный тест при раке яичников, причём в основном при серозной его форме, — определение СА-125.

Клиническое обследование малого таза с помощью ректовагинального исследования уже нередко позволяет идентифицировать новообразование яичника. УЗИ малого таза стало рутинным методом в обследовании женщины при подозрении на опухоль яичника. При небольших новообразованиях в малом тазу наибольшей информативностью обладает трансвагинальная эхография, при образованиях более 6–7 см возрастает роль трансабдоминальной эхографии. При УЗИ здоровых женщин репродуктивного возраста яичник имеет гетерогенную структуру с развитым фолликулярным аппаратом, размером до 3–4 см в поперечном сечении. Увеличение размеров яичников у женщин в репродуктивном возрасте может быть вызвано опухолевидными образованиями — фолликулярными или лютеиновыми кистами. О функциональном характере данных образований свидетельствует их самопроизвольный регресс на протяжении нескольких менструальных циклов или при назначении оральных контрацептивов в течение двух–трёх месяцев. У женщин в постменопаузе размеры яичников не превышают 2 см и имеют однородную гипоэхогенную структуру. При УЗИ женщин этого возраста могут быть определены мелкие гладкостенные кисты от 1,5 до 3 см; для исключения злокачественности этих кист рекомендуют определение показателей концентрации СА-125 в крови, при нормальных показателях которого возможно динамическое наблюдение за пациентками пожилого и старческого возраста. В случаях повышения уровня СА-125 показано безотлагательное хирургическое вмешательство. У женщин молодого возраста опухолевый маркёр СА-125 не столь специфичен, и его концентрация может меняться на протяжении менструального цикла и при неонкологических заболеваниях.

Эхографически рак яичника на ранних стадиях заболевания, а именно IA и IB, — кистозное образование с единичными сосочковыми образованиями с нечёткими контурами во внутренней стенке капсулы, тогда как при IC и II стадиях визуализируются уже обшир-

ные папиллярные разрастания с нарушением целостности капсулы кисты, и определяется небольшое количество жидкости в позадиафрагмальном пространстве (асцит).

Для генерализованных стадий рака яичников (III и IV) эхографически характерно наличие неправильной формы опухолевого конгломерата кистозно-солидного строения с размытыми границами и разрастаниями по наружному контуру. Асцит выявляют в 70–80% наблюдений. Удаётся установить прорастание опухоли в матку, метастазы в клетчатке дугласова пространства в виде солидных гипоэхогенных узлов, поражение большого сальника, регионарных лимфатических узлов брюшины.

При выявлении эхографических признаков злокачественности опухолевого процесса в яичниках и за их пределами необходимо дифференцировать первичность и вторичность поражения яичников. Для вторичных (метастатических) опухолей яичников характерно двустороннее поражение солидными опухолями с чёткими бугристыми контурами, небольших размеров, не спаянных с маткой, редко сопровождающихся асцитом. Достоинство ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников — его высокая информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80–90%), простота, быстрота, безвредность, безболезненность, возможность объективного документирования и многократного проведения.

Как следующий этап углублённой диагностики злокачественных опухолей яичников может быть названа рентгеновская КТ и МРТ.

В заключение обследования пациенток с подозрением на наличие злокачественной опухоли яичников показано рентгенологическое исследование грудной полости для исключения метастатического плеврита. Рентгенологическое или эндоскопическое обследование ЖКТ рекомендовано при наличии соответствующей симптоматики для исключения рака желудка с вторичным поражением яичников или же прорастания ректосигмоидного отдела кишки опухолью яичника.

Все перечисленные методы диагностики могут с большей или меньшей долей вероятности указывать на доброкачественность или злокачественность опухолевого процесса. Окончательный диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании. При наличии асцита цитологическому исследованию могут быть подвергнуты мазки из осадка центрифугированной асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе или пункции заднего свода влагалища.

Обнаружение клеток аденокарциномы указывает на злокачественный процесс, но их отсутствие не исключает рак яичников.

При сохраняющихся сомнениях после проведения перечисленных методов обследования для поставки окончательного диагноза встаёт вопрос о хирургической процедуре: лапароскопии или лапаротомии. Срединная лапаротомия (заходящая за пупок) обеспечивает достаточно полный обзор брюшной полости. По вскрытии брюшной полости асцитическую жидкость посылают на цитологическое исследование, при отсутствии выпота получают смыв изотоническим раствором натрия хлорида или берут мазки-отпечатки с париетальной брюшины и диафрагмы. При поражении только одного яичника без прорастания капсулы и отсутствии канцероматоза брюшной полости у молодых пациенток при пограничных и высокодифференцированных карциномах при настоятельном желании больной сохранить фертильность после односторонней аднексэктомии выполняют биопсию второго яичника со срочным гистологическим исследованием. Вопрос о выполнении биопсии парааортальных и тазовых лимфатических узлов при локализованном опухолевом процессе в яичниках остаётся открытым.

Обязательна резекция большого сальника на уровне поперечно-ободочной кишки. В визуально неизменённом большом сальнике в 16% обнаруживают микрометастазы рака яичников. Тщательной ревизии должны быть подвергнуты печень, селезёнка, правая и левая половины диафрагмы, петли кишечника и его брыжейка, со всех подозрительных участков выполняют биопсию ткани для гистологического исследования. Чаще производят удаление матки в объёме экстирпации, учитывая возможное метастазирование по серозе или через фаллопиевы трубы. При распространённом раке яичников также остаётся нерешённым вопрос о необходимости парааортальной лимфаденэктомии.

Неправильное определение стадии рака яичников может быть причиной ошибки при выборе лечебной тактики и привести к ухудшению прогноза. После неадекватных хирургических вмешательств, выполняемых преимущественно лапароскопическим доступом по поводу предполагавшейся доброкачественной опухоли яичника, показана повторная операция через лапаротомный доступ, так как у 30–40% пациенток могут быть выявлены метастазы в брюшной полости. Альтернативой повторной операции при ранних стадиях высокодифференцированных карцином яичников после такого рода

органосохраняющих операций может быть, по мнению ряда авторов, обследование с помощью КТ и определение СА-125.

Лечение

Как известно, основная роль в терапии рака яичников принадлежит уже достаточно хорошо зарекомендовавшему себя комбинированному, или комплексному, лечению, которое включает: хирургический, лекарственный и лучевой методы. Что касается гормональной и иммунотерапии, то, несмотря на ожидаемую перспективность, убедительных данных о высокой эффективности этих методик до сих пор не получено.

Хирургический метод в настоящее время играет первостепенную роль как самостоятельный метод и как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, способствует верификации гистологического диагноза, уточняет распространённость процесса, позволяет удалить опухоль целиком или значительную часть опухолевых тканей. При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считают экстирпацию матки с придатками, резекцию большого сальника. Теоретически тотальная забрюшинная лимфаденэктомия должна обеспечивать лучшую выживаемость, однако те немногочисленные авторы, которые имеют достаточный опыт в проведении подобных операций, отмечают большое количество осложнений, вплоть до летальных исходов. По их мнению, целесообразно ограничиваться биопсией лимфоузлов только для подтверждения стадии заболевания с целью дальнейшего планирования лечения.

Касаясь вопроса терапии ранних стадий рак яичников, необходимо отметить, что оптимальной в настоящее время следует считать тактику, включающую операцию, послеоперационную полихимиотерапию с применением препаратов платины и профилактические курсы монокимиотерапии в течение года. Органосохраняющие операции допустимы лишь при желании больной иметь детей и максимально возможной уверенности, что распространение процесса соответствует стадии Ia, отсутствуют отягощающие факторы, а гистологическое строение опухоли соответствует серозному, муциозному либо эндометриоидному типам.

Значительно больше проблем возникает перед клиницистами при лечении больных с далеко зашедшими стадиями заболева-

ния. Эпителиальные опухоли яичников умеренно чувствительны к лекарственному лечению, и для повышения эффективности необходимо сочетание разных лечебных мероприятий. Одна из главных ролей по-прежнему принадлежит хирургическому лечению, и в первую очередь, — циторедуктивной операции (направленной на уменьшение объёма опухолевых масс).

Циторедуктивные операции при раке яичников целесообразны, так как:

- эффективность применения фармакологических препаратов повышается с удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком;
- эффективность химиопрепаратов коррелирует с высокой митотической активностью малых опухолей;
- небольшие 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 пациентки;
- удаляются по возможности фенотипические резистентные опухолевые клетки.

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при раке яичников стадии III–IV, исследователи уже давно пришли к выводу о том, что использование варианта «операция–химиотерапия» чаще всего улучшают выживаемость пациенток по сравнению с теми больными, которым на первом этапе было проведено лекарственное лечение.

Основной принцип полихимиотерапии — комбинированное применение препаратов различного механизма действия.

В настоящее время в качестве линии химиотерапии чаще всего применяют такие схемы химиотерапии: паклитаксел + цисплатин (ТР); паклитаксел + карбоплатин (ТС); цисплатин + циклофосфамид (СР); карбоплатин + циклофосфамид (СС).

Оценку эффективности лечения проводят после каждого курса химиотерапии. При отсутствии нарастания эффекта, стабилизация болезни, а также при прогрессировании необходимо менять схему лечения. В качестве второй и последующих линий химиотерапии применяют такие препараты: паклитаксел, гемцитабин, алтретамин, топотекан, этопозид.

Лучевую терапию как этап комплексного лечения применяют при химиорезистентном раке яичников у больных с минимальными остаточными опухолями или в качестве консолидирующей терапии, с целью увеличения продолжительности безрецидивного периода.

Прогноз

Стадия распространения злокачественной опухоли служит главным прогностическим фактором. По мнению большинства клиницистов, к неблагоприятным прогностическим факторам для ранних стадий рака яичников (I–IIA) должны быть отнесены не только прорастание опухоли капсулы кисты или наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости (стадия IC), но и вскрытие капсулы опухоли при хирургических манипуляциях, массивные сращения и спайки опухоли с окружающими тканями, а также низкая дифференцировка (G3) опухоли, светлоклеточная гистоструктура (мезонефроидный рак), высокая митотическая активность, анеуплоидия, высокая экспрессия мутантного гена p53.

Летальность больных раком яичников на первом году установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных раком яичников составляет 63%, трёхлетняя — 41%, пятилетняя — 35%. За последнее десятилетие в Европе отмечено увеличение пятилетней выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3% (с 32 до 35%), а в США — на 4% (с 36 до 39%). Это объясняют не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей.

По нашим данным, пятилетняя выживаемость при стадии I составила 73,5%, при II — 54,4%, при III — 24,3% и при IV — 13,7%.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Какое место занимает в структуре онкологической заболеваемости женщин рак яичников?

- А. 3.
- Б. 4.
- В. 5.

Г. 6.

Д. 7.

2. В каком возрасте чаще развивается рак яичников?

А. От 0 до 20 лет.

Б. От 20 до 40 лет.

В. От 40 до 60 лет.

Г. Старше 60 лет.

3. Что служит фактором риска для рака яичников?

А. Наследственный фактор.

Б. Раннее менархе.

В. Ранее начало половой жизни.

Г. Частая смена половых партнёров.

Д. Поздний климакс.

4. Отметьте опухолево-специфический маркёр рака яичников.

А. АФП.

Б. РЭА.

В. ПСА.

Г. СА-125.

Д. СА-153.

5. Когда чаще всего диагностируют рак яичников?

А. В стадии I.

Б. Во стадии II.

В. В стадиях III и IV.

6. Для рака яичников характерно всё, кроме.

А. Бессимптомного течения на ранних стадиях;

Б. Быстрого прогрессирования;

В. Увеличения размеров живота;

Г. Контактных кровянистых выделений из половых путей;

Д. Раннего метастазирования.

7. Что не относят к наиболее характерным признакам рака яичников?

А. Двустороннее поражение.

Б. Локализация в заднем дугласовом пространстве.

- В. Асцит.
- Г. Слизь и кровь в кале.
- Д. Боль.

8. Укажите пути распространения рака яичников.

- А. Рост опухоли с прорастанием капсулы и переходом на соседние органы.
- Б. Диссеминация по брюшине.
- В. Лимфогенно.
- Г. Гематогенно.
- Д. Всё верно.

9. Каковы возможные осложнения при раке яичников?

- А. Перфорация опухоли.
- Б. Кровотечение из опухоли.
- В. Кишечная непроходимость.
- Г. Перитонит.
- Д. Всё верно.

10. С чем следует дифференцировать рак яичника?

- А. Кистой и кистой.
- Б. Миомой матки.
- В. Пиоваром.
- Г. Маточной и трубной беременностью.
- Д. Всё верно.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1. Во время операции у больной 42 лет обнаружена двухсторонняя опухоль яичников. В большом сальнике выявлены метастазы опухоли. В брюшной полости умеренное количество асцитической жидкости.

Вопросы

- Ваш диагноз?
- Рекомендуемый объём операции?
- Какое исследование нужно провести для уточнения диагноза?

Задача № 2. В клинику поступила больная 60 лет. Из анамнеза выяснено, что 6 мес тому назад появились слабость, недомогание.

Затем стали беспокоить тяжесть и распирающие в эпигастральной области, усугубляющиеся при приёме пищи. В день поступления: живот увеличен в размерах, пальпация его затруднена. При обследовании обнаружен асцит.

Вопросы

- Какие методы исследования необходимы для уточнения диагноза?

Задача № 3. Больная 32 лет оперирована два года тому назад по поводу рака желудка III стадии. Состояние больной относительно удовлетворительное. Справа и слева от матки пальпируются плотные образования, расположенные над входом в малый таз.

Вопросы

- Ваш предположительный диагноз?
- Какие исследования необходимы для выработки тактики?
- Ваш прогноз в отношении этой больной?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Д; 2. В; 3. А; 4. Г; 5. В; 6. Г; 7. Г; 8. Д; 9. Д; 10. Д.

Ситуационные задачи

Задача № 1

- Клинический диагноз рак яичников III стадии.
- Экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника.
- Для выбора объёма операции необходимо произвести срочное гистологическое исследование удалённой опухоли яичника.

Задача № 2

- Парацентез с последующим гинекологическим исследованием.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Ирригоскопия, фиброгастроскопия.
- Цитологическое исследование асцитической жидкости и аспирата из матки.
- Лапароскопия.

Задача № 3

- У больной опухоль Крукенберга.

- Для исключения рецидива и метастазов опухоли в других органах необходимо произвести рентгенографию лёгких, рентгенографическое и эндоскопическое исследования области анастомоза, ирригоскопию, УЗИ органов брюшной полости, малого таза.
- При исключении опухолевого поражения других органов и тканей показана лапаротомия, удаление правых и левых придатков матки.
- Прогноз сомнительный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Давыдов М.И.* Опухоли женской репродуктивной системы / М.И. Давыдов, В.П. Летагин, В.В. Кузнецов. — М., 2007.
2. Клиническая онкогинекология / Под ред. Козаченко В.П. — М.: Медицина, 2005.
4. Комбинированное и комплексное лечение больных раком яичников: Пособие для врачей. — М., 2003.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). — М., 2002.
6. *Паниченко И.В.* Клиническое значение генетических и количественных показателей клеток опухоли при раке яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.

Схема учебной истории болезни

Образец титульного листа учебной истории болезни приведён в табл. 6-12.

Жалобы

На быструю утомляемость, слабость, потливость, похудание, ухудшение состояния, кровянистые выделения из половых путей, метроррагии, увеличение размеров живота, тяжесть и распирающие раневой области, боли внизу живота, повышение температуры тела, мочеиспускание.

Анамнез заболевания

Указать момент начала заболевания, длительность заболевания (месяцев, лет), дату первичного обращения за медицинской помо-

Таблица 6-12. Образец титульного листа учебной истории болезни

Медицинская карта №		стационарного больного	
Поступил		Выписан	Отделение
Проведено койко-дней		Группа крови	Резус-принадлежность
Фамилия, имя, отчество			
Пол	Возраст	Адрес	
Место работы, должность			
Диагноз при поступлении			
Стадия		TNM	

щью по поводу заболевания, в какое медицинское учреждение, опухоль выявлена при профосмотре, при других обстоятельствах, дату установления первичного диагноза рака, этапы лечения больной (табл. 6-13).

Таблица 6-13. Этапы дальнейшего лечения больной

Дата	Название лечебного учреждения	Методы обследования и их результаты	Диагноз	Лечение

Анамнез жизни

Опухолевые заболевания в семье: рак яичников и/или РМЖ у родственниц первой степени родства (мать, сестра, в том числе в возрасте до 30 лет); рак яичников и/или РМЖ у родственниц второй степени родства (тётя, бабушка); рак яичников и/или РМЖ и у матери, и у сестры; рак других органов (эндометрий, толстая кишка).

Репродуктивный анамнез. Менструальная функция: возраст начала менструации (до 12 лет, 12–15 лет, 15 лет и более); возраст окончания менструации и наступления менопаузы до 45 лет, 45–50 лет, 50–55 лет и более); приём гормональных препаратов (название, длительность приёма); характер менструальных циклов (овуляторные, ановуляторные), и их продолжительность (менее 26 дней, менее 21 дня, 28 дней, более 30 дней); характер менструации (полименорея, гиперменорея, альгоменорея и т.д.); наличие предменструального и менструального дискомфорта.

Генеративная функция: бесплодие (гормонального, негормонального генеза); число беременностей, родов (до 5, более 5), число абортов, выкидышей; возраст первых родов, в том числе 30–35 лет; возраст последних родов (или аборта), в том числе старше 30 лет.

Вредные привычки: курение, употребление алкоголя (количество).

Эндокринно-метаболические факторы и хронические заболевания: ожирение, гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония, неврастения, сахарный диабет, хронический гепатохолецистит, заболевания щитовидной железы, гипофизарно-надпочечниковые заболевания и другие.

Гинекологические гиперпластические и воспалительные заболевания: хронические воспалительные заболевания придатков, кисты яичников, железистая гиперплазия эндометрия, фибромиома матки.

Данные объективного обследования

Описание статуса больного по органам и системам.

Гинекологический статус: наружные половые органы и влагалище развиты правильно. Оволосение по женскому типу.

Слизистая оболочка влагалища и шейки матки чистая, без патологических изменений, цвет.

Шейка матки конической, цилиндрической формы, с (не)эрозивной поверхностью, (не)гипертрофирована, (не)деформирована за счёт старых послеродовых разрывов.

Тело матки в *ante-flexio versio*, *retro-flexio versio*; нормальных размеров, несколько больше, меньше нормы, увеличена до (недель беременности), с гладкой, бугристой поверхностью; плотной, мягкой, неоднородной консистенции, (без)болезненная при пальпации, (ограничено) подвижная, неподвижная.

Придатки справа нормальных размеров, увеличены до (см), плотной, мягкой консистенции, подвижные, (без)болезненные при пальпации.

Придатки слева нормальных размеров, увеличены до (см), плотной, мягкой консистенции, подвижные, (без)болезненные при пальпации.

Движения за шейку матки (без)болезненные. Влагалищные своды свободные, глубокие.

Состояние паховых лимфатических узлов с обеих сторон.

При исследовании органов и систем обращать внимание на пальпацию печени.

Данные дополнительных методов исследования

Цитологическое исследование материала, полученного при аспирационной биопсии эндометрия (№, дата).

Цитологическое исследование асцитической жидкости (№, дата).

Цитологическое исследование пунктата паховых лимфоузлов (№, дата).

Цитологическое исследование плевральной жидкости (№, дата).

Мазки с поверхности экзо- и эндоцервикса.

Маммография.

Рентгенография и томография органов грудной клетки.

Рентгеновская КТ, МРТ (по показаниям).

УЗИ периферических лимфатических узлов.

УЗИ (по показаниям).

Фиброколоноскопия (по показаниям).

ЭГДС.

Заключительный диагноз

Стадия TNM.

Лечение

Обоснование плана лечения.

Комбинированный метод лечения: хирургическое вмешательство (экстирпация матки с придатками + оментэктомия; надвлагалищная ампутация матки с придатками + оментэктомия) + послеоперационная химиотерапия; предоперационная химиотерапия + хирургическое вмешательство.

Комплексное лечение.

Симптоматическое лечение.

Модуль 7

Лимфомы

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) — злокачественная опухоль лимфатических узлов и лимфатической системы с последующим возможным вовлечением других органов и тканей. Патоморфологический субстрат опухоли — крупные многоядерные клетки Березовского–Рид–Штернберга, расположенные дискретно среди реактивного клеточного микроокружения, представленного лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, гистиоцитами и плазматическими клетками.

Согласно классификации ВОЗ, в 2001 году выделены две формы лимфомы Ходжкина.

- Нодулярная с преобладанием лимфоцитов лимфома Ходжкина.
- Классическая лимфома Ходжкина, представленная следующими гистологическими вариантами: с нодулярным склерозом, смешанноклеточная, с лимфоидным истощением, а также классическая (богатая лимфоцитами).

Опухолевый субстрат нодулярной с преобладанием лимфоцитов лимфомы Ходжкина — атипичные лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки, имеющие вид «воздушной кукурузы» («*porcorn cells*»).

Клинические проявления лимфомы Ходжкина весьма разнообразны. Начинаясь в лимфатических узлах той или иной области, злокачественный процесс может распространяться сначала лимфогенно в соседние, а затем и в отдалённые участки лимфатической системы, после чего путём гематогенной диссеминации — практически во все нелимфоидные органы и ткани.

Классификация

Клиническая классификация лимфомы Ходжкина по стадиям (с дополнениями), отражающая степень распространения опухоли.

- Стадия I — поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) либо локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE). К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезёнку, вилочковую железу,

кольцо Пирогова–Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

- Стадия II – поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы либо локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IIЕ).
- Стадия III – поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIЕ), поражением селезёнки (IIIS) либо поражением того и другого (IIIЕ+S). Рекомендуют выделять стадию III₁ (поражение верхнеабдоминальных лимфатических узлов – в воротах печени и селезёнки, чревных) и стадию III₂ (поражение нижнеабдоминальных лимфатических узлов – парааортальных, мезентериальных).
- Стадия IV – диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением лимфатических узлов либо без него; может быть также изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдалённых, а не регионарных лимфатических узлов. Поражение печени или костного мозга указывает на IV стадию заболевания.

Дополнительные обозначения.

- «А» – симптомы интоксикации отсутствуют.
- «Б» – наличие одного или более из следующих симптомов (кожный зуд исключён из симптомов интоксикации):
 - повышение температуры тела до 38 °С не менее 3 дней подряд без видимой инфекционной причины;
 - ночные профузные поты;
 - снижение массы тела на 10% за последние 6 мес.
- «Е» – локализованное (в пределах одного сегмента) экстранодальное поражение (стадии IЕ, IIЕ, IIIЕ).
- Медиастинально-торакальный индекс – отношение максимальной ширины срединной тени к диаметру грудной клетки в самом широком её месте – на уровне Th_{V-VI} на рентгенограммах, выполненных в прямой проекции.
- «Х» – массивные («bulky») поражения лимфатических узлов: медиастинальные узлы, если медиастинально-торакальный индекс $\geq 1/3$, или любые другие узлы диаметром >10 см.

Диагностика

Диагноз лимфомы Ходжкина может быть установлен только после биопсии поражённого лимфатического узла или органа с последующим гистологическим (иммуноморфологическим) исследованием опухолевой ткани с обязательным обнаружением многоядерных клеток Березовского–Рид–Штернберга. Всем первичным больным лимфомой Ходжкина обязательно выполняют трепанбиопсию подвздошной кости — единственный способ подтвердить или исключить поражение костного мозга. При подозрении на поражение любого органа необходимо применить все методы общеклинического обследования, принятые для данной локализации. Специфических для лимфомы Ходжкина изменений периферической крови не существует. Анализ крови может быть совершенно нормальным, но у половины больных обнаруживают умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопению.

Лечение

В условиях современной противоопухолевой терапии существенно изменилась продолжительность жизни больных лимфомой Ходжкина — появилась реальная возможность полного излечения. Нужно сказать, что «концепция излечимости» при этом заболевании была сформулирована ещё в 1970-е годы.

Адекватное индукционное лечение приводит к получению полных ремиссий у 80–90% первичных больных, причем десятилетнее безрецидивное течение при начальных стадиях превышает 80%, а пятилетнее при генерализованных достигает 50–60%. Поэтому особенно важны правильная первичная диагностика стадии заболевания и выбор рациональной программы лечения с учётом исходных прогностических признаков.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Неходжкинские лимфомы представляют собой разнородную группу злокачественных опухолей кроветворной (лимфоидной) ткани. Все они начинаются с одиночного опухолевого узла (очага) и распространяются путём гематогенного и лимфогенного метастазирования. Первичный очаг опухолевого роста может локализоваться как в лимфатических узлах (нодальное поражение), так и в любых других органах и тканях (экстранодальное поражение).

Классификация

Согласно классификации ВОЗ 2001 г., все неходжкинские лимфомы разделены на В- и Т-клеточные. В каждой из этих групп различают опухоли из клеток с иммунологическим фенотипом предшественников (центральных органов иммунной системы — костного мозга и тимуса) и из клеток с фенотипом периферических лимфоидных органов — лимфатических узлов, селезёнки и др. Для обозначения различных вариантов лимфом используют термины, отражающие уровень дифференцировки опухолевых клеток, их локализацию в лимфоидной ткани, цитологический облик или предполагаемую функцию в иммунном ответе. Все лимфомы по строению опухолевой ткани разделяют на нодулярные (фолликулярные) и диффузные.

Клиническая картина

Проявления заболевания зависят от первичной локализации опухоли и степени её распространенности. Неходжкинские лимфомы достаточно быстро и обширно метастазируют (лимфогенно и гематогенно), поэтому они нередко создают впечатление первично генерализованного процесса.

Первичный очаг опухолевого роста чаще всего возникает в лимфатических узлах (периферических, медиастинальных, брыжеечных или забрюшинных), что проявляется их увеличением. Экстранодальные очаги чаще всего возникают в желудочно-кишечном тракте, лимфоидном кольце Пирогова–Вальдейера, коже, центральной нервной системе, реже в плевре, лёгких, костях, мягких тканях и т.д. Картина крови до вторичного поражения костного мозга может быть практически нормальной.

Симптомы интоксикации (лихорадка выше 38 °С, профузные ночные поты, потеря веса более чем на 10% от исходного за последние 6 мес) отрицательно влияют на прогноз. Их отмечают у 1/3 больных, чаще при бластных вариантах опухоли.

Диагностика

Свыше 90% неходжкинских лимфом имеет В-клеточное происхождение, и большинство из них представлено опухолями из клеток с фенотипом периферических органов иммунной системы. По этой причине большое значение приобретают не только определение уровня дифференцировки, но и сведения о гистогенетическом происхож-

дении опухолевых клеток, то есть о «микрoанатомии В-клеточного иммунного ответа». Следует отметить, что Т-клеточный иммунный ответ не имеет столь характерного микрoанатомического субстрата, как В-клеточный. Функциональная специализация и связанные с ней иммунофенотипические особенности Т-клеток различных органов изучены недостаточно.

В последние годы сформулирован комплексный подход к диагностике различных вариантов неходжкинских лимфом на основе клинических, морфологических, иммунофенотипических, цитогенетических и даже молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток. Тем не менее окончательный диагноз устанавливают только после гистологического исследования опухолевой ткани с иммунофенотипированием.

Цитологическое исследование также высоко информативно; оно находит широкое применение в амбулаторных условиях. Значение этого метода в последнее время возрастает в связи с появлением новых возможностей по иммунологическому изучению опухолевых клеток на цитологических препаратах.

Распределение по стадиям производится по схеме, предложенной для лимфомы Ходжкина.

Лечение

Основа для составления плана (программы) лечения — иммуноморфологический вариант лимфомы и стадия опухолевого поражения. В соответствии с международным прогностическим индексом наиболее значимыми прогностическими факторами, определяющими степень интенсивности терапии, считают возраст, стадию заболевания, активность ЛДГ сыворотки крови, общее состояние больного к началу лечения, а также наличие экстранодальных очагов опухолевого поражения.

Хирургическое лечение применяют только при одиночных опухолях желудочно-кишечного тракта в случае безуспешности неoadъювантного лекарственного противоопухолевого воздействия.

Лучевая терапия — высокоэффективный метод лечения неходжкинских лимфом. Однако, учитывая биологические особенности этих опухолей, облучение как самостоятельный метод практически не используют.

Химиотерапия — основной и универсальный метод лечения неходжкинских лимфом при всех вариантах, стадиях и локализациях опухолевого поражения.

На I–II стадиях проводят комбинированное химиолучевое лечение — не менее 6 циклов полихимиотерапии с последующим облучением только зон исходного поражения. В качестве полихимиотерапии у больных небластными (прогностически благоприятными) вариантами неходжкинских лимфом можно использовать сочетание «ЦОП» — циклофосфамид, винкристин, преднизолон. Больным бластными (прогностически неблагоприятными) формами в комплекс химиопрепаратов добавляют антрациклины. Наиболее удобно и эффективно («золотой стандарт») сочетание «АЦОП» (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Добавление к режимам «ЦОП» и «АЦОП» моноклональных антител — ритуксимаба (анти-CD20) — значительно улучшает результаты лечения как индолетных, так и агрессивных (бластных) В-лимфом.

При генерализованных (III–IV) стадиях лимфомы проводят цикловую полихимиотерапию до тех пор, пока противоопухолевое действие от цикла к циклу нарастает. Главная задача лечения — получение полной ремиссии (полное отсутствие каких бы то ни было признаков опухоли). После получения полной ремиссии проводят ещё 2–3 цикла по той же схеме с целью консолидации (закрепления) полученного противоопухолевого эффекта, и терапию прекращают. При наступлении только частичной ремиссии лечение продолжают до полной ремиссии или до рецидива. Полихимиотерапию проводят в виде интенсивных циклов с интервалами 2–4 нед для восстановления клеточного состава крови и ликвидации других, препятствующих проведению следующего цикла, побочных явлений.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. Укажите синоним термина «неходжкинские лимфомы».

- А. Фиброаденомы.
- Б. Лимфосаркомы.
- В. Лимфаденопатии.
- Г. Лимфогранулематоз.

2. Выберите окончательный метод диагностики для верификации лимфом.

- А. Цитологический.

- Б. Рентгенологический.
- В. Иммуногистохимический.
- Г. Эндоскопический.

3. Наиболее часто при неходжкинских лимфомах встречаются первичное экстранодальное поражение.

- А. ЖКТ;
- Б. Кожи;
- В. Костей;
- Г. Молочной железы.

4. Каков основной метод лечения неходжкинской лимфомы IV стадии?

- А. Лекарственное лечение.
- Б. Лучевая терапия.
- В. Хирургическое лечение.
- Г. Криотерапия.

5. Каков основной метод лечения неходжкинской лимфомы I-II стадии?

- А. Лучевая терапия.
- Б. Химиолучевое лечение.
- В. Хирургическое лечение.
- Г. Криотерапия.

6. Применяют ли хирургическое лечение в качестве основного метода лечения лимфом?

- А. Только при Ia и IIa стадиях заболевания.
- Б. Только при неходжкинских лимфомах.
- В. Только при лимфомах низкой степени злокачественности (MALT, фолликулярной).
- Г. Не применяют.

7. Какое происхождение наиболее часто имеют неходжкинские лимфомы?

- А. В-клеточное.
- Б. Т-клеточное.
- В. 0-клеточное.
- Г. Nk-клеточное.

8. Какая система наиболее часто первично поражается при лимфоме Ходжкина?

- А. Репродуктивная.
- Б. Лимфатическая.
- В. Костная.
- Г. Мышечная.

9. Ранний рецидив лимфомы Ходжкина – возврат заболевания после окончания программного лечения в течение:

- А. 12 мес;
- Б. 18 мес;
- В. 24 мес;
- Г. 48 мес.

10. Что обязательно выполняют при подозрении на специфическое поражение костного мозга при лимфоме Ходжкина?

- А. Рентгенографию костей.
- Б. Трепанбиопсию подвздошной кости.
- В. МРТ костей.
- Г. Позитронную эмиссионную томографию.

11. Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливают исключительно:

- А. цитологически;
- Б. иммуногистохимически;
- В. рентгенологически;
- Г. эндоскопически.

Выберите один или несколько правильных ответов

12. Перечислите варианты лимфомы Ходжкина.

- А. Нодулярный склероз.
- Б. Смешанно-клеточный.
- В. Лимфоидное истощение.
- Г. Классическая богатая лимфоцитами.
- Д. Всё перечисленное правильно.

13. Какие прогностические факторы учитывают в международном прогностическом индексе?

- А. Повышение активности лдг сыворотки крови выше нормы.
- Б. III–IV стадия заболевания.

- В. Возраст старше 60 лет.
- Г. Общее состояние 2–4 балла по шкале ECOG.
- Д. Более одной экстранодальной зоны поражения.
- Е. Всё перечисленное правильно.

14. Перечислите симптомы интоксикации при лимфомах.

- А. Ночные профузные поты.
- Б. Повышение температуры тела свыше 38 °С не менее трёх дней подряд без признаков инфекционного процесса.
- В. Снижение массы тела на 10% и более за последние 6 мес.
- Г. Кожный зуд.
- Д. Всё перечисленное правильно.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Больная 30 лет, обратилась к участковому врачу 2 года назад по поводу увеличения лимфатического узла в правой надключичной области до 2 см в диаметре. Незадолго до этого перенесла острую респираторную вирусную инфекцию. Врач не назначил никаких дополнительных исследований, рекомендовал спиртовые компрессы.

Через полгода у больной в этом же месте появились ещё два плотных лимфатических узла размерами 1,5×2,0 см, а в надключичной области слева выявлен лимфатический узел такого же размера. Врач поликлиники назначил тепловые процедуры и антибиотики. Лимфатические узлы сначала незначительно уменьшились в размерах, а затем снова увеличились до 2,0–3,0 см в диаметре. Больная решила больше к врачам не обращаться, её самочувствие оставалось удовлетворительным.

Через 2 года от начала заболевания температура тела внезапно поднялась и сохранялась несколько дней на уровне 38,5–39,0 °С; не снизилась она и после применения антибиотиков. По ночам больную беспокоило обильное потоотделение. Периодически возникал кожный зуд. При ходьбе несколько раз появлялись колющие боли в левом подреберье. Во время врачебного осмотра на этот раз были выявлены увеличенные немногочисленные плотные лимфатические узлы (не менее 3 см в диаметре) в обеих шейно-надключичных областях. При пальпации селезёнка выступала на 4 см из-под края рёберной дуги.

Вопросы

1. Какой должна была быть тактика врача при первом и при повторном обращении?
2. Какой диагноз можно предположительно поставить больной?
3. Какие дополнительные методы исследования необходимы?
4. Можно ли считать проявлениями одного и того же заболевания симптомы, возникшие 2 года назад и появившиеся в дальнейшем? Что можно сказать о характере течения болезни, какие клинические стадии заболевания были у больной за время трёх её обращений к врачу?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Тестовые задания

1. Б; 2. В; 3. А; 4. А; 5. Б; 6. Г; 7. А; 8. Б; 9. А; 10. Б; 11. Б; 12. Д; 13. Е; 14. А, Б, В.

Ситуационная задача

1. Как видно, решение подобных задач требует знания особенностей проявления и течения лимфомы Ходжкина, умения правильно оценить ситуацию с учётом онкологической настороженности и применить вовремя правильные диагностические методы, чтобы с уточнённым диагнозом своевременно направить больного в специализированный стационар.

2. На основании развившейся через 2 года от начала заболевания картины можно предположить лимфому Ходжкина, хотя в начале болезни увеличенные лимфатические узлы с одинаковой вероятностью можно было отнести и к другим лимфопролиферативным заболеваниям, метастазу рака, туберкулёзу и пр.

3. Основной диагностический метод — биопсия лимфатического узла с последующим иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Дополнительные методы исследования — рентгенография органов грудной клетки, КТ, УЗИ, радиоизотопное исследование лимфатической системы, трепанбиопсия подвздошной кости и пр.

4. Описанный случай демонстрирует динамику болезни от IA стадии (начальной) до IIIБ (генерализованной, с интоксикацией) в течение двух лет. Лечение больной 2 года назад могло, несомненно,

привести к длительной ремиссии (если не к полному излечению), лечение в IIIБ стадии может иметь определённый успех, но не даёт надежды на радикальную помощь больной; прогноз в этой стадии несравненно хуже.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Османов Д., Тумян Г.* Лейкозы. Миелодиспластические синдромы. Лимфомы. Множественная миелома // *Врач.* — 2006. — № 13. — С. 21–25.
2. *Давыдов М.И., Демидов Л.В., Поляков Б.И.* Основы современной онкологии: учебник для студентов медицинских высших учебных заведений. — М.: Эра, 2002. — С. 162–181.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Клинической Онкологии (ESMO). — М., 2006.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М., 2005.
5. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова. — М.: ООО «РЛС-2004», 2004.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Список аббревиатур	8
Модуль 1. Общие вопросы онкологии.	9
1.1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от онкологических заболеваний в России	9
1.2. Механизмы канцерогенеза и опухолевая прогрессия	12
1.3. Проблемы диагностики онкологических заболеваний	24
1.4. Методы лечения злокачественных опухолей	28
1.5. Профилактика онкологических заболеваний	31
1.6. Прогноз излечения для больных онкологическими заболеваниями	36
1.7. Деонтология в онкологии	37
Модуль 2. Злокачественные опухоли кожи, мягких тканей и костей.	47
2.1. Рак и меланома кожи	47
2.2. Злокачественные опухоли мягких тканей	62
2.3. Злокачественные опухоли костей	70
Модуль 3. Опухоли головы и шеи	91
3.1. Рак губы и слизистых оболочек полости рта	91
3.2. Новообразования слюнных желёз	110
3.3. Рак щитовидной железы	120
Модуль 4. Рак лёгкого	132
Модуль 5. Опухоли пищеварительного тракта	151
5.1. Рак пищевода	151
5.2. Рак желудка	164
5.3. Опухоли печени и билиопанкреатодуоденальной зоны ...	185
5.4. Рак толстой кишки	216
Модуль 6. Опухоли женской репродуктивной системы	231
6.1. Рак молочной железы	231
6.2. Онкогинекология	253
Модуль 7. Лимфомы	304

Учебное издание

Давыдов Михаил Иванович
Вельшер Леонид Зиновьевич
Поляков Борис Иванович
Ганцев Шамиль Ханафиевич
Петерсон Сергей Борисович

ОНКОЛОГИЯ: МОДУЛЬНЫЙ ПРАКТИКУМ

Подписано в печать 06.08.08. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60x90¹/₁₆. Объём 20 п.л. Тираж 2000 экз. Заказ № 1565.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. М. Пироговская, 1а,
тел.: (495) 921-39-07, факс: (495) 246-39-47,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ОАО «Марийский полиграфическо-издательский комбинат».
424002, Республика Марий Эл, г.Йошкар-Ола, ул.Комсомольская, 112

ISBN 978-5-9704-0895-7



9 785970 408957

