



ОНКОЛОГИЯ

Под редакцией
профессора Ш.Х. Ганцева



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЗОТАР-Медиа»



ОНКОЛОГИЯ

Под редакцией
профессора Ш.Х. Ганцева

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования специалитета по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», по специальностям 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»

Регистрационный номер рецензии 1690 от 11 марта 2022 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

SamDTU
axborot-resurs markazi

УДК 616-006(075.8)
ББК 55.6я73
О-58

01-УЧБ-4016

О-58 **Онкология** : учебник / под ред. Ш. Х. Ганцева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 704 с. — DOI: 10.33029/9704-7469-3-ONC-2023-1-704.

ISBN 978-5-9704-7469-3

Учебник подготовлен в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования.

Книга состоит из двух разделов. Раздел «Общая онкология» содержит сведения об истории, современных проблемах онкологии, организации онкологической помощи, основах канцерогенеза, методах диагностики злокачественных опухолей, принципах лечения злокачественных новообразований. Раздел «Частная онкология» содержит данные об основных нозологических формах злокачественных новообразований, отраженных в соответствующих главах.

Издание предназначено студентам медицинских вузов, обучающимся по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», по специальностям 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело».

УДК 616-006(075.8)
ББК 55.6я73

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

ISBN 978-5-9704-7469-3

© Коллектив авторов, 2022
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив.....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Глоссарий.....	7
Введение.....	15
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	17
Глава 1. История онкологии.....	19
Глава 2. Онкология как отрасль медицины: научно-практические и организационные аспекты.....	41
Глава 3. Организация онкологической помощи.....	112
Глава 4. Концепция канцерогенеза.....	149
Глава 5. Методы диагностики злокачественных новообразований.....	210
Глава 6. Принципы лечения злокачественных опухолей.....	239
РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	271
Глава 7. Рак кожи. Меланома.....	273
Глава 8. Опухоли головы и шеи.....	290
Глава 9. Опухоли молочной железы.....	303
Глава 10. Рак легкого.....	325
Глава 11. Рак пищевода.....	351
Глава 12. Опухоли желудка.....	366
Глава 13. Рак ободочной кишки.....	399
Глава 14. Рак прямой кишки.....	411
Глава 15. Рак печени.....	421
Глава 16. Рак поджелудочной железы.....	431
Глава 17. Опухоли женских половых органов.....	440
Глава 18. Рак почки.....	473
Глава 19. Рак предстательной железы.....	494
Глава 20. Опухоли костей и мягких тканей.....	535
Глава 21. Лимфогранулематоз.....	554

Глава 22. Опухоли центральной нервной системы	566
Глава 23. Основы детской онкологии.....	603
Заключение.....	626
Список литературы.....	632
Вопросы для самоконтроля.....	638
Приложение.....	650
Предметный указатель.....	691

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Ганцев Шамиль Ханяфиевич (главный редактор) — докт. мед. наук, проф., акад. Академии наук Республики Башкортостан (Башкирский государственный медицинский университет).

Ганцев Камиль Шамилович — докт. мед. наук, проф. (Башкирский государственный медицинский университет).

Кайдарова Диляра Радиковна — докт. мед. наук, проф., акад. Национальной академии наук Республики Казахстан (Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии).

Кзыргалин Шамиль Римович — канд. мед. наук, доц. (Башкирский государственный медицинский университет).

Кобяков Григорий Львович — докт. мед. наук, проф. (Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко).

Кудайбергенова Индира Орозобаевна — докт. мед. наук, проф. (Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева)

Липатов Олег Николаевич — докт. мед. наук, проф. (Башкирский государственный медицинский университет).

Лядов Владимир Константинович — докт. мед. наук, проф. (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования).

Полатова Джамиля Шагайратовна — докт. мед. наук (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт).

Рахматуллина Ирина Робинзоновна — докт. мед. наук, проф. (Башкирский государственный медицинский университет).

Сафин Шамиль Махмутович — докт. мед. наук, проф. (Башкирский государственный медицинский университет).

Семиглазов Владислав Владимирович — докт. мед. наук, доц. (Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова).

Трякин Алексей Александрович — докт. мед. наук, проф. (Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Ульрих Елена Александровна — докт. мед. наук, проф. (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова)

Умезава Казуо — PhD, проф. [Медицинский университет Аичи (Япония)]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

•	— торговое название лекарственного средства
•	— ЛС не зарегистрировано в РФ
АМН	— Академия медицинских наук
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ГЦР	— гепатоцеллюлярный рак
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИИ	— искусственный интеллект
ИКС	— инвазия в кровеносные сосуды
ИЛ	— интерлейкин
ИЛС	— инвазия в лимфатические сосуды
КТ	— компьютерная томография
ЛГРФ	— фактор, высвобождающий лютеинизирующий гормон, или лютеинизирующий гормон-рилизинг фактор
ЛЭК	— лимфатические эндотелиальные клетки
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНИОИ	— Московский научно-исследовательский онкологический институт
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НМИЦ	— Национальный медицинский исследовательский центр
ПКР	— почечноклеточный рак
ПСА	— простатспецифический антиген
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РАМН	— Российская академия медицинских наук
РАН	— Российская академия наук
РМЖ	— рак молочной железы
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РОД	— разовая очаговая доза
РПЖ	— рак предстательной железы
РПЭ	— радикальная простатэктомия
РЩЖ	— рак щитовидной железы
РЭА	— раково-эмбриональный антиген
СОД	— суммарная очаговая доза
СОЖ	— слизистая оболочка желудка
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ТЛС	— третичные лимфоидные структуры
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХЦР	— холангиоцеллюлярный рак
ЦИН	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ЦНС	— центральная нервная система
FDA	— Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (от англ. Food and Drug Administration)

ГЛОССАРИЙ

Аденокарцинома — злокачественная эпителиальная опухоль с признаками тканевой и клеточной атипии, характерная особенность которой — способность формировать железистоподобные комплексы.

Аденома — доброкачественная эпителиальная опухоль, формирующая железистоподобные комплексы. Чаще всего возникает в толстой кишке, желудке, железах внутренней секреции.

Акантоз — утолщение эпидермиса кожи и эпителия слизистых оболочек с удлинением межсосочковых отростков.

Аллели — различные формы состояния гена, занимающие в гомологичных (парных) хромосомах идентичные участки и определяющие проявления того или иного альтернативного признака, один из которых доминантный, другой — рецессивный.

Амитоз — прямое деление ядра: деление клеточного ядра на две или несколько частей без образования хромосом и ахроматинового веретена; для клеток человека — патологический тип деления.

Амплификация — увеличение числа копий определенных генов в геноме.

Амфифилия — утрата способности клеток тканей окрашиваться или воспринимать соответствующие клеточные красители.

Анаплазия — снижение степени дифференцировки клеток или их упрощение с приобретением свойств недифференцированных камбиальных или стволовых клеток.

Ангиома — доброкачественная опухоль из кровеносных или лимфатических сосудов.

Ангиоэндотелиома (син.: ангиосаркома) — преимущественно злокачественная опухоль, развивающаяся из эндотелия кровеносных или лимфатических сосудов.

Антиген — генетически чужеродная молекула, которая при поступлении в организм вызывает специфическую иммунную реакцию.

Антионкоген — ген-антагонист онкогена. Подавление или супрессия антионкогена может привести к опухолевому росту.

Анеуплоидия — недостаточное или избыточное число хромосом, отличное от двойного, диплоидного, набора.

Апудома — опухоль, возникающая из эндокринных клеток, относящихся к АПУД-системе, и продуцирующая биогенные амины или полипептидные гормоны; носит название в соответствии с продуцируемыми гормонами. Чаще всего встречается в эндокринных железах — гипофизе, эпифизе, поджелудочной железе, надпочечниках.

АПУД-система (от англ. amine precursor uptake decarboxylation — захват предшественника амина и его декарбоксилирование) — сокращенное название нейроэндокринной системы.

Атрофия — процесс, характеризующийся уменьшением объема тканей и органов и сопровождающийся качественными и количественными изменениями клеток.

Гамартома (син.: гамартия; от греч. *hamartia* — ошибка, неправильность) — опухолеподобный порок развития в виде неправильного соотношения зрелых тканей или появления зрелых тканей, не характерных для данного органа.

Гемангиома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из стенок кровеносных сосудов.

Ген гомологичный — ген идентичной структуры и последовательности нуклеотидов, или ген-двойник.

Ген-энхансер — ген, усиливающий экспрессию какого-либо гена.

Гетеротопия (син.: эктопия) — наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их быть не должно, например появление островков хряща в легких вне стенки бронха, участков поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля и т.п.

Гиалиноз (син.: гиалиновое перерождение, гиалиновая дистрофия) — один из вариантов белковой внеклеточной дистрофии.

Гиперкератоз — избыточное утолщение рогового слоя многослойного плоского эпителия.

Гиперплазия — избыточное образование клеточных элементов тканей.

Гипертрофия — увеличение объема и веса тканей, части или всего органа за счет увеличения объема и веса его клеточных элементов.

Гистиоцитома фиброзная злокачественная — самая частая злокачественная опухоль мягких тканей. При иммуногистохимии наряду с маркерами соединительной ткани в клетках этой опухоли обнаруживают экспрессию маркеров, характерных для макрофагов. Имеет саркоматозное клеточно-волоконистое строение. В составе опухоли встречаются гигантские многоядерные клетки типа клеток Тугона.

Гистиоцитома — доброкачественная соединительнотканная опухоль гистиоцитарного происхождения.

Гистогенез — совокупность процессов, результат которых — образование тканей со специфическими для разных органов структурными и функциональными свойствами.

Гранулема эозинофильная — опухолевидное новообразование гистиоцитарного происхождения, локализующееся преимущественно в кости.

Деления — структурное изменение гена, заключающееся в выпадении участка хромосомы.

Десмоид (син.: десмоидная фиброма, агрессивный фиброматоз) — соединительнотканное новообразование из группы фиброматозов. Может быть абдоминальным, интраабдоминальным и экстраабдоминальным.

Дисгерминома — высокозлокачественная опухоль яичника, аналог семиомы яичка.

Дискератоз — повышенное ороговение клеток многослойного плоского эпителия.

Дисплазия (от греч. *dys* — нарушение; *plasia* — образование) в широком смысле — неправильное развитие тканей и органов. В онкологии дисплазию эпителия рассматривают как предраковое состояние, характеризующееся клеточной атипией, нарушением гистоархитектоники органов, пролиферации

и дифференцировки клеток. При дисплазии происходят изменения не только паренхиматозных, но и стромальных элементов.

Дисхрония — нарушение (ускорение или замедление) темпа развития. Процесс может касаться клеток, тканей, органов или всего организма и вести к порокам развития тканей.

Изменение эпигенетическое — изменения, влияющие на фенотип клетки, но не затрагивающие ее генотипа (например, стабильные изменения экспрессии гена).

Иммортализация — приобретение опухолевой клеткой свойства бессмертия, способности к неограниченному количеству делений.

Иммунофенотип — набор характерных иммуногистохимических (иммуноцитохимических) маркеров, присущих клеткам определенного гистогенеза.

Иммунофенотип — набор экспрессируемых маркеров, характерный для данной ткани.

Инвазия — способность опухоли распространяться в окружающие ткани, в том числе и по сосудам.

Инверсия — поворот поломанного участка хромосомы на 180° или изменение последовательности генов на отрезке хромосомы на обратную.

Ишемия — ослабление кровоснабжения органа или участка органа, приводящее к повреждению клеток и тканей.

Карнолема — мембрана ядра клетки.

Карциноид (син.: карциноидная опухоль) — опухоль АПУД-системы, клетки которой продуцируют серотонин.

Карциносаркома — злокачественная опухоль, состоящая из эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Катаплазия — извращенный вид метаплазии, присущий опухоли, при котором в клетках опухолевой ткани снижается степень дифференцировки.

Лейкоз (син.: лейкемия) — злокачественное заболевание кроветворной системы, связанное с озлокачиванием стволовых клеток костного мозга.

Лейкоплакия — процесс, характеризующийся повышенной степенью ороговения многослойного плоского эпителия. Чаще встречается на шейке матки, нижней губе, в полости рта.

Лейомиома — доброкачественная опухоль, развивающаяся из гладкомышечной ткани.

Лейомиосаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из гладкой мышечной ткани.

Лентиго — ограниченное пигментное пятно кожи.

Лимфогранулематоз (син.: болезнь Ходжкина) — своеобразная злокачественная лимфома.

Лимфолейкоз — злокачественное заболевание клеток лимфоидного ряда, протекающее в виде лейкемии.

Лимфома (син.: лимфосаркома, неходжкинская лимфома) — злокачественная опухоль, развивающаяся из лимфоидной ткани. Чаще всего лимфома поражает органы лимфоидной системы — лимфатические узлы, селезенку, тимус. Однако возможны и экстранодальные локализации в желудке, коже и других

органах. Злокачественные лимфомы характеризуются высокой частотой лейкемизации.

Липома (син.: жировик, липобластома) — доброкачественная опухоль, развивающаяся из жировой ткани.

Липосаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из жировой ткани.

Локус — место в хромосоме, в котором находятся гены, отвечающие за определенный признак.

Мезенхимома (син.: ангиофибролипома, рабдомиофиброангиолипома) — опухоль, состоящая из двух или более тканевых мезенхимальных компонентов, сочетающихся с фиброзной тканью.

Мезотелиома — опухоль, развивающаяся из клеток мезотелия в плевре, брюшной полости, перикарде.

Меланома — высокозлокачественная опухоль, развивающаяся из пигментобразующих клеток.

Менингиома (син.: арахноидэидотелиома, менингеальная фибробластома, менингобластома) — внемозговая, преимущественно доброкачественная опухоль, исходящая из мягкой мозговой оболочки спинного или головного мозга.

Металлопротеазы — ферменты инвазии эмбриональных и опухолевых клеток.

Метаплазия — стойкое превращение одного типа ткани в другой, отличающийся от исходного морфологически и функционально. Это вторичные изменения дифференцировки тканей, обычно связанные с хроническим воспалением.

Метастазирование — процесс переноса в организме опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы с образованием вторичных опухолевых узлов (метастазов).

Метахромазия — изменение окраски какой-либо микроскопической структуры вследствие изменения биохимического состава хромотропных веществ.

Миеломная болезнь (син.: миелома, плазмоцитомы) — заболевание, в основе которого лежит опухолевая пролиферация плазматических клеток в костном мозге и, реже, в других органах.

Морфогенез опухоли — пути возникновения или развития опухоли. В настоящее время рассматривают два морфогенетических варианта возникновения опухолей: 1) без предшествующих изменений в тканях — *de novo*; 2) через предопухолевые процессы и доброкачественные опухоли.

Неврилеммома (син.: шваннома, нейрофиброма) — доброкачественная опухоль, исходящая из шванновской оболочки нервов (невролеммы).

Неvus (син.: невоидная опухоль, родимое пятно) — порок развития, характеризующийся появлением пятен или образований, состоящих из невусных клеток.

Нейробластома — злокачественная опухоль, состоящая из незрелых клеток нервных ганглиев.

Некроз (син.: «местная смерть») — омертвление участка ткани или органа, сопровождающееся необратимым процессом прекращения их жизнедеятельности.

Онкобелок — внутриклеточный белок, выработку которого кодируют прото- и онкогены. Онкобелки принимают участие в передаче митотических сигналов от клеточной мембраны к ядерной. Выработка онкобелков ведет к пролиферации клеток в эмбриогенезе, в процессе роста органов и тканей, при регенерации. Многие онкобелки — гомологи факторов роста или их рецепторов.

Опухоль дизэмбриопластическая — опухолеподобное разрастание, возникающее на почве различных пороков развития.

Опухоль мягких тканей — гетерогенная группа опухолей, чаще мезенхимального происхождения, которая объединяет все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением лимфоидной ткани. К данной группе также относят опухоли периферической нервной системы и нервных ганглиев.

Опухоль солидная (от лат. *solidus* — плотный) — опухоль с плотной упаковкой клеток, в которых не прослеживаются тубулярные, папиллярные и/или иные структуры. Они обладают минимальным количеством стромы. В литературе термин «солидные опухоли» употребляют также для обозначения опухолей, содержащих строму, в противоположность не содержащим стромы опухолям системы крови — лейкомиям.

Опухоль — патологический процесс, характеризующийся безудержным бесконтрольным ростом клеток.

Остеодисплазия — порок развития костной ткани, обусловленный остановкой, замедлением или извращением остеогенеза на определенной стадии развития.

Папиллома — доброкачественная опухоль из многослойного плоского или переходного эпителиев, имеющая вид сосочковых разрастаний. Возникает в коже, гортани, полости рта, пищеводе, мочевом пузыре, влагалище, шейке матки и т.д.

Параганглии — органы эндокринной системы, продуцирующие гормоны, в основном катехоламины, и одновременно служащие добавочными органами нервной системы, осуществляя функцию хеморецепторов.

Параганглиома (син.: хемодектома) — опухоль, исходящая из клеток паранганглиев.

Паракератоз — нарушение процесса ороговения, связанное с потерей способности клеток эпидермиса вырабатывать кератогиалин.

Патоморфоз — типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений болезни под влиянием каких-либо факторов окружающей среды. К лечебному, или индуцированному, патоморфозу опухолей относят изменения морфологических и клинических ее проявлений.

Полиплоидия — изменение числа хромосом; в результате получается набор хромосом, отличный от диплоидного.

Предопухоловое заболевание (син.: предопухоловое состояние, предрак) — заболевания и патологические процессы, на фоне которых возможно развитие злокачественных опухолей.

Пролиферация — увеличение количества клеток и внутриклеточных структур.

Промотор — специфическая последовательность нуклеотидов в геноме, которая контролирует начало репликации одного определенного гена.

Протеинкиназа — фермент, катализирующий фосфорилирование белков. Фермент, фосфорилирующий белки по остаткам тирозина, называют тирозиновой протеинкиназой, по остаткам серина или треонина — сериновой или треониновой протеинкиназой.

Протоонкогены — нормальные гены клеток, регулирующие процессы пролиферации и дифференцировки клеток.

Рабдомиома — чрезвычайно редкая доброкачественная опухоль, развивающаяся из поперечнополосатой мышечной ткани.

Рабдомиосаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов поперечнополосатой мышечной ткани.

Рак плоскоклеточный — злокачественная опухоль, состоящая из комплексов атипичного плоского эпителия.

Рак (син.: карцинома) — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия.

Регенерация (от лат. *regeneratio* — возрождение) — восстановление или возмещение структурных элементов ткани взамен утраченных.

Репарация — полная или неполная регенерация внутриклеточных структур клеток, участков ткани или органа, поврежденных в результате патологического процесса.

Ретинобластома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов сетчатки глаза.

Рецептор — структура клетки, воспринимающая соответствующий сигнал от раздражителя.

Саркома остеогенная — высокозлокачественная опухоль костей, для которой характерна продукция остеоида. Чаще возникает в детском или юношеском возрасте. Также встречается и у людей среднего и пожилого возраста на фоне предсуществующей костной патологии (болезни Педжета костей, после γ-облучения и др.).

Саркома — злокачественная опухоль неэпителиального происхождения; чаще всего имеет клеточно-волокнутое строение.

Семинома (син.: сперматобластома, сперматоцитомы) — злокачественная опухоль из герминогенных клеток яичка.

Симпатогониома — злокачественная опухоль из клеток симпатических ганглиев и периферической нервной системы. В настоящее время отнесена в группу примитивных нейроэктодермальных опухолей.

Симптом — один из признаков болезни.

Синдром Золлингера—Эллисона — синдром, связанный с наличием апудомы из G-клеток в поджелудочной железе. Характеризуется формированием множественных рецидивирующих пептических язв, гипергастринемией и гиперсекрецией соляной кислоты.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов (симптомокомплексов) с единым патогенезом, характеризующая болезнь или группу болезней.

Скирр (от греч. *scirros* — твердый) — опухоль, в которой преобладает грубоволокнистый, стромальный компонент. Опухолевые клеточные комплексы встречаются в незначительном количестве.

Стратификация — правильное чередование слоистости многослойного плоского эпителия, а также расположение клеток тканей в определенном порядке.

Текома (син.: текаклеточная опухоль, текаклеточная фиброма) — гормональноактивная опухоль яичника.

Тератома — опухоль, возникающая из клеток различных зародышевых листков и представленная различными тканевыми компонентами (например, дермоидная киста яичника содержит дериваты кожи, волос, зубов и т.д.).

Транслокация — структурное изменение хромосомы, заключающееся в обмене участками хромосом или в перемещении фрагментов одной хромосомы на другую негомологичную хромосому.

Транспозиция — перенос гена или участка хромосомы на другой участок той же хромосомы.

Трихоэпителиома — доброкачественная опухоль волосяных фолликулов кожи.

Тромб — уплотненная масса свернувшейся крови или лимфы, образовавшаяся прижизненно в кровеносном или лимфатическом русле.

Тромбоз — прижизненное свертывание крови в просвете сосуда.

Тромбофлебит — сочетание воспаления венозной стенки и тромбоза.

Тромбоэмболия — острая закупорка сосудов тромбами, попавшими в циркулирующую кровь.

Фенотип — совокупность внешних признаков организма, органов, тканей, клеток; формируется в результате взаимодействия генотипа и окружающей среды.

Феохромоцитома — см. *хромаффинома*.

Фибрин — нерастворимый в воде белок, образующийся из фибриногена при действии на него тромбина в процессе свертывания крови.

Фибринолиз — процесс растворения фибрина, осуществляемый ферментативной фибринолитической системой.

Фиброма — доброкачественная опухоль из зрелых элементов соединительной ткани.

Фиброматоз — диспластический процесс соединительной ткани, обладающий местнодеструктурирующим ростом, возникает по ходу фасций, апоневрозов и других соединительнотканых образований.

Фибросаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из фибробластов.

Флебит — воспаление вен.

Флеботромбоз (син.: острый венозный тромбоз) — образование тромба в венах.

Фосфатаза — фермент, катализирующий дефосфорилирование белка.

Хондродисплазия — группа наследственных болезней, характеризующихся нарушениями развития скелета.

Хондрома — доброкачественная опухоль, характеризующаяся образованием зрелого, обычно гиалинового, хряща.

Хондросаркома — злокачественная опухоль кости, представленная атипическими хрящевыми клетками.

Хорионэпителиома — злокачественная опухоль, образующаяся из клеток трофобласта. В основном возникает у молодых женщин после аборта, родов, часто на фоне деструктирующего пузырного заноса.

Хористома (от греч. *choristos* — отделимый, отделяющийся) — опухолеподобное узловатое образование из участка ткани или группы клеток, отщепившихся в эмбриональном периоде и расположенных в нетипичном месте (например, ткань печени в селезенке, частицы бронхиального хряща в легком и т.п.).

Хроматида сестринская — копия хромосомы, образующаяся при ее репликации (удвоении).

Хромаффинома (син.: феохромобластома, феохромоцитома) — катехоламинпродуцирующая опухоль, исходящая из мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой хромаффинной ткани.

Цилиндрома (син.: аденокистозный рак, цистаденоидная карцинома) — злокачественная эпителиальная опухоль, чаще всего слюнной железы, характеризующаяся отложением гиалиноподобного вещества в строме в виде полос и цилиндров, вокруг которых располагается эпителиальный компонент опухоли.

Цистаденокарцинома — злокачественная опухоль типа аденокарциномы, исходящая из эпителия выстилки кист, в основном — кист яичников.

Цистаденома (син.: кистозная аденома) — группа доброкачественных эпителиальных опухолей яичника.

Экспрессия гена — проявление различных свойств гена при его активации.

Эктопия — (син.: гетеротопия, дистопия) смещение с обычного места отдельных клеток, участков тканей и целых органов. Это врожденное явление — порок развития ткани или органа.

Эмболия — перенос током крови различных субстратов (эмболов), способных вызвать острую окклюзию сосуда с нарушением кровоснабжения, ткани или органа. Эмболы могут состоять из тромбов, опухолевых клеток, тканевых частиц, например жира, мекония околоплодных вод, инородных тел.

Эмбриопатия — порок развития и патологическое состояние, возникающее в эмбриональном периоде.

Эндометриоз (син.: эндометриоидная гетеротопия, аденомиоз, эндометриома) — разрастание в различных органах ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием.

Эндонуклеаза — фермент, расщепляющий химические связи в полинуклеотидной цепи нуклеиновых кислот.

Эпендимома — нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из эпендимоцитов (клеток, выстилающих центральный канал спинного мозга и желудочки головного мозга).

Эпулис (син.: эпулид) — опухолеподобное соединительнотканное разрастание под слизистой оболочкой альвеолярных отростков челюстей.

G-белок — онкогенный белок, связывающий гуанозинтрифосфат; компонент аденилатциклазной сигнальной системы.

PCNA (от англ. *proliferating cell nuclear antigen* — ядерный антиген пролиферирующих клеток) — ядерный антиген, характеризующий пролиферативную активность клеток.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время любые события, вне зависимости от того, в какой сфере они происходят, так или иначе рассматривают через призму новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2; 2020 год стал своего рода демаркационной линией, разделившей нашу жизнь на «до» и «после». Несмотря на сложный период, который переживает человечество, перед медицинским сообществом поставлена амбициозная задача, направленная на снижение смертности от злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни. Можно констатировать, что реализацию стратегического плана борьбы со злокачественными новообразованиями необходимо начинать именно с подготовки кадров.

Онкологические заболевания — вторая из основных причин смерти в мире. Это обширный и разнородный класс системных заболеваний, который, так или иначе, затрагивает все органы человека. Следует подчеркнуть, что количество онкологических больных растет и эта динамика в ближайшие годы сохранится. Чем выше показатели продолжительности жизни, тем выше риск развития рака.

Современная онкология — одна из самых динамично развивающихся областей медицины. В глобальном плане в последние десятилетия произошел значительный прогресс науки в области биологии, фарминдустрии: активно внедряют цифровые технологии, применяют искусственный интеллект, а коммуникационные инструменты сделали медицину единой мировой отраслью. Значительное влияние на научные тренды оказала и пандемия COVID-19. Решение конкретных клинических задач становится возможным благодаря транслированию достижений фундаментальной науки. Инновационные технологии позволяют перманентно двигаться в сторону решения проблем здравоохранения. Биоинформатика, геномика, метаболомика, протеомика, транскриптомика — яркий пример атомизации современной молекулярной биологии, позволяющей еще глубже заглянуть в причины развития опухолей, «вскрыть» ранее неизвестные данные об уникальной природе человеческого организма.

Системный характер онкологических заболеваний стал фундаментальным постулатом, на который опираются современные онкологи в понимании концепции данной группы заболеваний, что подтверждается клинической практикой: происходит поступательное снижение доли локальных методов лечения (например, в России в 2020 г. доля хирургического лечения составила 34,5%), в клинических рекомендациях все большее внимание уделяют биологическому профилю опухоли нежели ее топографии. При этом, заглядывая еще дальше в будущее, хотелось бы отметить, что вызовом для онкологов станет понимание механизмов более раннего периода развития «онкологической болезни», этапа «рака без опухоли», когда еще не произошла гистологическая реализация — идеального периода для превентивных мер. Данный аспект, вероятно, ляжет в основу профилактики рака в будущем, где именно первичная профилактика будет иметь ключевое значение. Профилактическая и прогностическая направленность персонифицированной медицины требует все больше мишеней для воздействия на биологические системы и создания «портретов» здорового и больного человека.

Безусловно, вышеописанные тренды как никогда актуализируют вопросы международных научной, образовательной и клинической коллабораций. Общество, где главную ценность составляют информация и знания, обладает огромным потенциалом для развития и укрепления конкурентоспособности. Мы находимся на этапе перехода в новый, шестой технологический уклад, опирающийся на достижения в области информатики, биотехнологии, генной инженерии, микроэлектроники, новых видов энергии, материалов, освоения космического пространства, спутниковой связи и т.д., формирования сетецентрического информационного общества, где важнейшим ресурсом становится интеллект человека и его творческий потенциал. Сегодня образование консервативно, нацелено на воспроизводство ценностей, присущих индустриальному обществу. При этом в последние десятилетия развитые страны начали формирование «экономики знаний» (переход от массового производства материальных товаров на массовое производство знаний), но это длительный и довольно болезненный процесс для существующей социально-экономической модели.

В данном издании, направленном на базовую подготовку студентов медицинских вузов в области онкологии, мы закладываем платформу для формирования новой парадигмы понимания самой концепции канцерогенеза, так как новые данные, полученные в последнее десятилетие в области путей передачи сигналов опухолевого роста, требуют некоторого переосмысления для совершенствования направления развития студента и формирования врача с прогрессивным взглядом на современные проблемы медицины.

Любой большой труд не возникает на пустом месте. Мы с коллегами занимаемся разработкой учебников онкологии для высшей школы уже на протяжении более 20 лет. В настоящем издании произошло существенное обновление авторского коллектива, он стал международным. Считаем своим долгом поблагодарить коллег и соратников, которые потратили много сил на более ранние издания учебника онкологии:

акад. РАН М.И. Давыдова (Москва);
акад. РАН Б.И. Долгушина (Москва);
чл.-кор. РАН Е.Н. Имянитова (Санкт-Петербург);
чл.-кор. РАН В.Б. Матвеева (Москва);
чл.-кор. РАН В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург);
проф. Л.В. Демидова (Москва);
проф. Г.А. Новикова (Москва);
проф. Б.И. Полякова (Москва);
проф. В.Ю. Сельчука (Москва);
проф. М.Д. Тер-Ованесова (Москва);
проф. А.Ф. Урманчееву (Санкт-Петербург);
проф. Л.З. Вельшера (Москва).

Отдельная благодарность руководству издательства «ГЭОТАР-Медиа» и всей его команде за поддержку.

*Заслуженный деятель науки Российской Федерации,
действительный член (академик) Академии наук
Республики Башкортостан, проф. Ш.Х. Ганцев*

Раздел I

ОБЩАЯ ОНКОЛОГИЯ

SamDTU

axborot-resurs markazi

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

Глава 1

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

*«Лечения не существует»
(хирургический папирус,
фрагмент об опухолях, XVI век до н.э.)*

1.1. ГЛОБАЛЬНАЯ ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Самая древняя известная злокачественная опухоль гоминида (семейство приматов, включающее людей и больших человекообразных обезьян) была обнаружена Луи Лики (1903–1972 гг.) в 1932 г. у *Homo erectus*, или австралопитека, возраст находки — 4,2–3,9 млн лет.

Зарождение же онкологии историки связывают с именем Гиппократ (460–370 гг. до н.э.), который описал женщину с кровянистыми выделениями из соска молочной железы, а также первым ввел термин «рак». Он использовал древнегреческое слово *καρκίνος* (*carcinos*) — «краб», «рак». Это название было использовано из-за сходства формы роста опухоли с членистоногими. Для описания опухолей Гиппократ применял термин «*oncōs*». Таким образом, в последующем было сформировано понятие «онкология» (от греч. *oncōs* — опухоль; *logos* — слово, наука) — наука, которая изучает причины возникновения опухолей, их развитие, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику.

Во времена античной медицины считали, что нужно «иссекать патологическую опухоль в области, где она граничит со здоровыми тканями», хотя уже в тот период и Гиппократ, и римский врач Гален (со 129 или 131 г. до около 200 или 217 г., возможно 215 г.) предполагали, что рак — системное заболевание. Недостаток фундаментальных знаний и уровень научно-технического прогресса в то время ограничили развитие онкологии рамками только описательной медицины.

С появлением и развитием хирургии онкология получила новый импульс к развитию. На этапе становления макромедицины (т.е. на уровне органов и систем), безусловно, онкология была неразрывно связана с хирургией. Яркий пример тому — медицина арабских стран, труды Авиценны (980–1037 гг.). В «Каноне врачебной науки» отражена информация об опухолях, причинах болезни и методах их лечения. «Рак — опухоль подвижная, раздражающая, вредоносная, у которой есть корни, растущие в органах... Иногда небольшой рак поддается иссечению, а если рак можно чем-нибудь уничтожить, то его уничтожают только сильным коренным иссечением; распространяющиеся на окружающие (ткани) опухоли вырезают и извлекают все питающие (опухоли) сосуды, чтобы не осталось ни одного, причем после (должно) вытечь много крови. Однако иссечение рака в большинстве случаев только ухудшает дело».

В Европе вплоть до XVI в. какого-либо значительного прогресса в хирургическом лечении злокачественных опухолей не отмечено.

Амбруаз Паре (1510–1590 гг.) впервые обратил внимание на связь между первичной опухолью молочной железы и наличием опухоли в подмышечной области и предложил хирургическое удаление опухолей, «не изъязвляющих кожу над молочной железой». Опухоли с изъязвлением кожи он рекомендовал лечить консервативно.

Герман Бурхааве (1668–1738 гг.) высказал предположение, что воспаление может привести к раку.

Первая докторская диссертация по онкологии была написана М.Л. Кнобхом в 1740 г. на тему «Рак левой груди, наблюдение и лечение». Анри Франсуа Ле Дран (1685–1770 гг.) предположил, что рак молочной железы — местная опухоль, распространяющаяся через лимфатические сосуды. Также по мнению Ле Драна иссечение лимфатических узлов должно стать неотъемлемой частью хирургического лечения рака молочной железы. При злокачественном поражении он удалял всю молочную железу, включая подмышечные лимфатические узлы.

Английский ботаник Джон Хилл (1716–1775 гг.) в 1761 г. опубликовал «Меры предосторожности против неумеренного употребления нюхательного табака» — первый отчет, связывающий табак и рак. Статистическую же связь между курением и раком кельнские исследователи впервые установили только в 1930 г.

В 1773 г. была опубликована работа хирурга Т. Эме, который произвел удаление левой молочной железы по поводу рака.

Описанная Персивалем Поттом в 1775 г. клиническая картина рака мошонки у лондонских трубочистов — первое описание плоскоклеточного рака кожи. У самих трубочистов она называлась «сажевая бородавка». Это первый известный профессиональный рак.

Девятнадцатый век ознаменовался новыми достижениями в хирургической онкологии. В 1809 г. была проведена первая в мире успешная операция по поводу опухоли в брюшной полости. Американский хирург Эфраим МакДауэлл (1771–1830 гг.), которого считают отцом-основателем операций на органах брюшной полости, выявил у больной опухоль яичников. Операция была выполнена без анестетиков и антисептических средств, длилась 25 мин и закончилась успешно.

В 1829 г. Джозеф-Клод Антелм Рекамье (1774–1852 гг.) впервые ввел в практику термин «метастазирование».

В 1838 г. немецкий патолог Йоханнес Мюллер (1801–1858 гг.) продемонстрировал, что раковая опухоль состоит из клеток. Его работа «О структурных деталях злокачественных опухолей» — первое использование микроскопических исследований в патологической анатомии.

В октябре 1846 г. впервые операция по поводу опухоли была выполнена под анестезией. Эта операция связана с именами хирурга Джона Коллинза Уоррена (1778–1856 гг.) и дантиста Уильяма Томаса Грин Мортонна (1819–1868 гг.). Термин «антисептика» появился в 1867 г. и связан с именем Джозефа Листера (1827–1912 гг.).

Толчок развитию экспериментальной и клинической онкологии дала теория раздражения Рудольфа Вирхова (1821–1902 гг.), опубликованная в 1853 г. Вирхов был первым, кто правильно описал происхождение рака из нормальных клеток (его учитель Мюллер предполагал, что рак возникает из клеток, но из особых клеток, которые он назвал бластемой). В 1855 г. он предположил, что рак возникает в результате активации спящих клеток (возможно, подобных клеткам, которые теперь известны как стволовые клетки), присутствующих в зрелой ткани. Вирхов считал, что причиной рака служит сильное раздражение тканей, и его теория стала известна как теория хронического раздражения. Он ошибочно полагал, что раздражение распространяется в виде жидкости, поэтому рак быстро прогрессирует. Но он сделал важное наблюдение, что некоторые виды рака по своей природе связаны с лейкоцитами (которые теперь называют макрофагами), которые вызывали раздражение (воспаление). Лишь к концу XX в. теория Вирхова в этой части была принята всерьез. Было установлено, что определенные виды рака действительно связаны с хроническим воспалением.

В 1865 г. Карл Тирш (1822–1895 гг.) продемонстрировал эпителиальное происхождение рака, что поставило его в оппозицию к доктрине Рудольфа Вирхова о том, что рак происходит из соединительной ткани. Выводы Тирша были подтверждены исследованиями, проведенными Вильгельмом фон Вальдейер-Харцем (1836–1921 гг.) в Университете Бреслау.

В 1870 г. М.М. Руднев (1837–1878 гг.) впервые обнаружил амёбовидное движение опухолевых клеток.

Теодор Бильрот (1829–1894 гг.) навсегда вписан в мировую историю онкохирургии. Он владел техникой операций, повсеместно вошедших в практику: резекция шейного отдела пищевода (1871 г.), ларингэктомия (1872 г.), простатэктомия (1873 г.), обширная резекция языка (1874 г.), атипичная резекция печени (1875 г.), дистальная резекция желудка (1881 и 1885 гг.). В 1875 г. Бильрот совместно со швейцарцем Эмилем Кохером (1841–1917 гг.) провел первую тиреоидэктомию. В этом же году Кохер разработал резекцию прямой кишки после удаления копчика со вскрытием брюшины и с сохранением сфинктера. В 1881 г. Бильрот впервые удалил часть желудка с раковой опухолью.

Хирургическое лечение рака молочной железы связано с именем Уильяма Холстеда (1852–1922 гг.). В 1889 г. им была предложена радикальная мастэктомия при раке молочной железы. Операцию Холстеда рассматривали как настоящий прорыв. Кроме того, он первым в 1890 г. ввел в практику операций медицинские перчатки для врачей и медицинских сестер.

В тот же период произошло еще одно значительное историческое событие для онкологии — первая в мире перевивка злокачественной опухоли от взрослых собак щенкам, которую в 1896 г. осуществил родоначальник экспериментальной онкологии ветеринарный врач М.А. Новинский. Его методика перевивки опухолей не теряет актуальности и в наши дни.

В 1899 г. Макс Вильмс (1867–1918 гг.) описал так называемую опухоль Вильмса (син.: аденосаркома почки, нефробластома, эмбриональная нефрома) — дизонтогенетическую злокачественную опухоль почки, одно из наиболее

частых злокачественных новообразований у детей. М. Вильмс был прекрасным педагогом, он одним из первых с 1894 г. стал использовать в своих лекциях цветные слайды. В начале мая 1918 г., оперируя пленного французского офицера по поводу паратонзиллярного абсцесса, М. Вильмс заразился дифтерией и умер в возрасте 51 года.

В 1886 г. в Нью-Йорке был основан раковый госпиталь, а в 1889 г. — Институт изучения раковых болезней. Также в феврале 1889 г. профессор Императорского университета Лев Левшин (1842—1911 гг.) предложил основать в Москве первую клинику лечения опухолей — «лечебницу-приют для одержимых раком» (Институт им. Морозовых), которая стала первой онкологической клиникой в Европе. Лидерами развития онкологии в те годы были Соединенные Штаты Америки (США) и Россия. В последующем онкологические центры были открыты в 1902 г. в Англии (Имперский фонд по исследованию рака), в 1906 г. в Германии (Институт экспериментального исследования рака) и в 1912 г. во Франции (Институт радия).

В 1911 г. американский патолог Пейтон Роус (1879—1970 гг.) доказал, что вирусы вызывают рак у кур, за что в 1966 г. был удостоен Нобелевской премии. В 1928 г. Джордж Папаниколау (1883—1962 гг.) идентифицировал злокачественные клетки среди нормальных отторгнутых вагинальных клеток женщин с раком шейки матки, что привело к введению в практику теста Папаниколау.

В 1910 г. было основано первое национальное онкологическое общество — Австрийское онкологическое общество, а в 1913 г. пятнадцать врачей и руководителей бизнеса в Нью-Йорке основали Американское онкологическое общество, которое тогда называли «Американское общество борьбы с раком». В Американское онкологическое общество его переименовали в 1945 г., и это общество на сегодняшний день остается крупнейшей в мире добровольной организацией здравоохранения. В 1933 г. основан Международный союз борьбы с раком и в том же году в Мадриде состоялся первый Всемирный онкологический конгресс.

В 1937 г. открыт Национальный институт рака США. Во время Второй мировой войны армия США обнаружила, что азотистый иприт эффективен при лимфоме.

Первые национальные онкологические регистры в Европе были созданы в Дании и Великобритании в 1943—1945 гг.

В 1953 г. Джеймс Уотсон (род. 1928 г.) и Фрэнсис Крик (1916—2004 гг.) описали двойную спиральную структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), положив начало современной эпохе генетики.

В 1956 г. в США доктор Мин Чиу Ли (1919—1980 гг.) впервые клинически продемонстрировал, что химиотерапия может привести к излечению от метастатической злокачественной опухоли, а в 1960 г. он опубликовал еще одно важное и оригинальное открытие — успешное использование комбинированной химиотерапии с множеством агентов для лечения метастатического рака яичка. Двадцать лет спустя было показано, что комбинированная химиотерапия в сочетании с методами местного контроля практически исключала случаи смерти от злокачественных новообразований яичек.

В середине 1960-х годов медицинский колледж Вирджинии стал первым хирургическим факультетом университета, создавшим официальное отделение хирургической онкологии.

В 1965 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) учредила Международное агентство по изучению рака, базирующееся в Лионе (Франция).

В 1966 г. основана Международная ассоциация онкологических регистров (IACR).

В 1970 г. в США был открыт первый онкоген. В 1973 г. в Сиэтле (США) Э. Доннал Томас (1920–2012 гг.) впервые успешно провел трансплантацию костного мозга собаке, что послужило основой для последующей разработки методов лечения лейкозов с помощью трансплантации костного мозга. В 1990 г. Томас получил Нобелевскую премию за свою работу.

В 1980-х годах была разработана первая Программа ВОЗ по борьбе с раком. В тот же период Дж. Боннадона в Милане провел первое исследование адъювантной химиотерапии рака молочной железы с использованием циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила, что привело к снижению рецидивов рака.

В 1989 г. была создана Европейская сеть онкологических регистров (ENCR).

В 1994 г. ученые США, Канады, Великобритании, Франции и Японии совместно открыли *BRCA1*, первый известный ген, предрасполагающий к раку молочной железы и раку яичников.

С 1994 г. началось активное внедрение достижений генной терапии, модуляции иммунной системы и разработка генно-инженерных антител, используемых для лечения рака.

В 2000 г. была подписана Парижская хартия против рака.

В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило первую вакцину против вируса папилломы человека для предотвращения инфекций, вызывающих рак шейки матки, а в 2017 г. — первую адоптивную клеточную иммунотерапию, также известную как Т-клеточная терапия с использованием химерных рецепторов антигена.

1.2. ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ, СССР И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Первое учреждение в России (1889 г.), где начали оказывать специализированную онкологическую помощь, — Институт им. Морозовых, в котором были 65 коек в одно- и двухместных палатах. Мария и Пьер Кюри преподнесли в дар первые радиевые иглы ученику Л.Л. Левшина — проф. В.М. Зыкову, возглавившему институт в 1911 г. после смерти учителя. С начала Первой мировой войны на базе института был открыт военный госпиталь, а в 1917–1920 гг. там находился инфекционный госпиталь; научная работа была временно приостановлена.

Первая женская онкологическая клиника была открыта в 1911 г. в Петрограде на средства купца А.Г. Елисеева. В 1914 г. был созван I Всероссийский съезд по борьбе с раковыми заболеваниями, на котором впервые в истории страны был рассмотрен вопрос о состоянии заболеваемости раком в России.

В конце XIX в. и начале XX в. были сформированы блестящие российские хирургические школы. Профессор И.И. Насилов (1842–1907 гг.) предложил принципиально новый метод хирургического доступа к грудной и брюшной частям пищевода, так называемый внеплевральный доступ со стороны спины,

путем иссечения четырех ребер, уровень резекции которых зависит от уровня поражения пищевода. И.И. Насилов первым в мировой практике стал заниматься хирургией пищевода.

Вскоре после И.И. Насилова в 1893 г. русский хирург П.И. Дьяконов (1855—1908 гг.) также предложил новый внеплевральный доступ к пищеводу. Наряду с Н.В. Склифосовским (1836—1904 гг.) и А.А. Бобровым (1850—1904 гг.) он был признанным лидером отечественной хирургии. С 1900 г. начинается новый этап в развитии хирургии пищевода благодаря В.Д. Добромыслову (1869—1917 гг.), который экспериментально на собаках разработал и предложил новый чреплевральный способ резекции пищевода. В 1913 г. Франц Торек (1861—1938 гг.) впервые выполнил эту операцию при раке пищевода с благоприятным исходом. Большой вклад в разработку вопросов хирургии пищевода внесли такие хирурги, как П.Я. Мультановский, С.П. Федоров, В.Н. Розанов, В.Л. Боголюбов и ряд других.

Развитию отечественной экспериментальной и клинической онкологии во многом способствовали работы Николая Николаевича Петрова (рис. 1.1). Н.Н. Петров (1876—1964 гг.) — хирург, основоположник онкологии в СССР, профессор, академик, лауреат Ленинской и Сталинской премий, кавалер трех орденов Ленина и трех орденов Трудового Красного Знамени, Герой Социалистического труда, заслуженный деятель науки, почетный член международного общества хирургов.

В марте 1918 г. в Петрограде по инициативе профессора М.И. Неменова (1880—1950 гг.) и при участии акад. А.Ф. Иоффе (1880—1960 гг.) нарком просвещения А.В. Луначарский (1875—1933 гг.) подписал проект Положения о создании первого в мире Государственного рентгенологического и радиологического института. В его стенах усилиями многих ученых были заложены основы отечественной рентгенологии и радиологии, радиобиологии, хирургии, онкологии, медицинской радиационной физики.



Рис. 1.1. Петров Николай Николаевич (1876—1964)

В 1921 г. Н.Н. Петров впервые поднял вопрос об организации противораковой борьбы по диспансерному принципу. В последующие годы этот метод был положен в основу системы онкологической помощи.

После слияния Института опухолей в Москве с пропедевтической хирургической клиникой Первого медицинского института Московского государственного университета объединенное учреждение в 1922 г. возглавил проф. П.А. Герцен (1871—1947 гг.). Петр Александрович Герцен — советский хирург, один из основоположников онкологии в СССР, член-корреспондент Академии наук СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, написал более 100 научных работ, в их числе пять монографий. Особое значение имели работы

«К вопросу о технике холецистоэнтеростомии», «Введение в клинику хирургических форм рака», «Рак фатерова сосочка», «Рак молочной железы». П.А. Герцен был выдающимся педагогом и научным руководителем, он создал крупную школу хирургов, в состав которой входили 25 профессоров. Одним из его учеников был министр здравоохранения СССР, академик Академии медицинских наук СССР (АМН СССР) и Академии наук СССР Борис Васильевич Петровский (1908–2004 гг.).

С началом Великой Отечественной войны государственная онкологическая служба в СССР значительно ослабла. Война нанесла значительный ущерб всей системе здравоохранения — были разрушены более половины всех имевшихся медицинских учреждений в стране. Материальная база медицинской науки также пострадала. Многие институты и специализированные онкологические учреждения были реорганизованы в военные госпитали, большинство онкологов ушли военными врачами на фронт, практически прекратилась работа по противораковой пропаганде, но уже к концу военного периода начинается работа по восстановлению онкологической службы.

В 1944 г. советское правительство создало специальную комиссию по борьбе с раком, в состав которой вошли выдающиеся онкологи страны, а руководителем стал ученый, хирург, онколог А.И. Савицкий (1887–1973 гг.; рис. 1.2).

А.И. Савицкий вошел в историю как известный хирург, педагог, общественный деятель и один из основоположников онкологии в СССР. С 1944 по 1953 г. он занимал пост директора Центрального онкологического института им. П.А. Герцена. Основным направлением научной деятельности А.И. Савицкого была разработка методов диагностики и комбинированного лечения злокачественных опухолей молочной железы, легкого, верхней челюсти и языка. Он был одним из лидеров хирургии пищевода в СССР и один из первых в стране выполнил одномоментную чрезбрюшинную резекцию кардиальной части желудка.

Историческим событием стал Приказ № 323 Наркомздрава СССР от 30 апреля 1945 г. «О борьбе по улучшению онкологической помощи населению», согласно которому за относительно короткий промежуток времени была развернута сеть онкологических учреждений, охватившая практически все регионы страны и существующая в настоящее время.

Наряду с быстрым восстановлением существующих онкологических учреждений были открыты новые специализированные онкологические институты, диспансеры и кабинеты, организована повсеместная система учета онкологических больных и своевременной диагностики опухолей, сформирова-



Рис. 1.2. Савицкий Александр Иванович (1887–1973)

рована программа подготовки кадров и проведено множество других мероприятий по борьбе с онкологическими заболеваниями.

Основным структурным звеном сети онкологических учреждений стал онкологический диспансер, задачи которого заключались в:

- ▶ обеспечении квалифицированной специализированной амбулаторной и стационарной онкологической помощи населению в полном объеме;
- ▶ осуществлении контроля над правильностью лечения больных с онкологическими заболеваниями в других лечебных учреждениях на территории обслуживания;
- ▶ организационно-методическом руководстве онкологическими и другими лечебно-профилактическими учреждениями, а также в координации их деятельности по вопросам ранней диагностики злокачественных новообразований и предраковых заболеваний, лечения и диспансерного наблюдения за больными;
- ▶ разработке ежегодных планов противораковых мероприятий;
- ▶ своевременном освоении и внедрении в практику лечебно-профилактических учреждений современных методов и средств диагностики и лечения онкологических заболеваний;
- ▶ организации и проведении мероприятий по повышению квалификации врачей и среднего медицинского персонала.

В структуру онкологического диспансера вошли хирургическое, гинекологическое, радиологическое, рентгенорадиологическое, поликлиническое, урологическое и детское отделения, а также отделение лекарственной терапии опухолей. На базе поликлиник и поликлинических отделений городских и центральных районных больниц были организованы онкологические отделения и кабинеты, основными задачами которых стали организация противораковых мероприятий, обеспечение амбулаторного обследования населения, своевременного лечения, учета и диспансерного наблюдения за онкологическими больными.

С течением времени количество онкологических диспансеров, отделений и кабинетов значительно увеличивалось. Уже в 1950 г. в стране насчитывалось 143 онкологических диспансера, тогда как в 1940 г. их было 26; число онкологических отделений и кабинетов за тот же период возросло со 185 до 1113.

В борьбе со злокачественными новообразованиями при отсутствии точных знаний этиологии и патогенеза большое значение приобретало их раннее распознавание. По инициативе организационно-методического отдела Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова Приказом Минздрава СССР от 26 мая 1948 г. №312 «О проведении профилактических онкологических осмотров населения» в стране в обязательном порядке начали проводить массовые профилактические осмотры с целью выявления злокачественных новообразований и предраковых заболеваний с формированием групп высокого риска заболевания раком. При этом широко применяли крупнокадровую флюорографию, цитологические, эндоскопические и другие методы диагностики опухолей.

Для борьбы со злокачественными опухолями в стране были организованы новые специализированные научно-исследовательские институты. В 1951 г. в Москве был основан Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии рака, который достаточно быстро занял лидирующие позиции в мировой медицинской науке. В марте 1952 г. руководителем института был назначен выдающийся ученый, организатор и общественный деятель Н.Н. Блохин (1912–1993 гг.; рис 1.3).

Уже в то время было очевидно, что решение вопросов борьбы с онкологическими заболеваниями требует серьезных исследований. Однако фундаментальными и экспериментальными исследованиями практически никто не занимался; только в Научно-исследовательском институте онкологии в Санкт-Петербурге, руководителем которого был проф. Н.Н. Петров, проводили ряд исследований. Задачи, которые ставил перед собой институт, были очень сложными и многокомпонентными и требовали наличия квалифицированных кадров.

Основным направлением научной деятельности института было создание противоопухолевых средств, поиск и синтез которых проводили и в других научных учреждениях страны, но первые клинические испытания были разрешены только Институту экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР.

Период с 1953 по 1964 г. в истории СССР неофициально называют «оттепелью». Это время ознаменовалось реформами и переменами, в том числе и в сфере онкологии. В 1953 г. была введена обязательная повсеместная регистрация онкологических больных среди городского и сельского населения вместо выборочной системы регистрации и учета 1939 г., которая оказалась неполноценной, поскольку предусматривала учет больных только в тех городах, где имелись онкологические учреждения, и не включала регистрацию случаев злокачественных новообразований за пределами онкологических учреждений. Целью системы учета больных со злокачественными опухолями было выявить истинную заболеваемость населения и обосновать лечебно-профилактические мероприятия по борьбе с ними. Информационной основой стали карты диспансерного наблюдения, специальные извещения об установленном случае злокачественного новообразования, выписки из медицинских документов лечебно-профилактических учреждений общей сети и свидетельства о смерти. Именно с этого момента впервые в истории противораковой борьбы статистическое изучение опухолей начали проводить в таком широком масштабе, который позволил сформировать службу онкологической статистики.



Рис. 1.3. Блохин Николай Николаевич (1912–1993)

В это время продолжает свою деятельность Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР под руководством Н.Н. Блохина. Научная деятельность Н.Н. Блохина была оценена не только в нашей стране, он получил широкое признание и среди зарубежных ученых. В 1954 г. Н.Н. Блохин становится членом Исполнительного комитета Международного противоракового союза; в период 1958—1962 гг. был вице-президентом этого комитета, а с 1966 по 1970 г. — президентом и впоследствии оставался почетным президентом. Н.Н. Блохин был также членом Нью-Йоркской, Польской, Германской и других академий наук.

В 1954 г. при активном участии Н.Н. Блохина Президиум ученого совета Минздрава СССР на очередном заседании вынес решение о создании Всесоюзного научного общества онкологов, что не представило больших трудностей, поскольку онкологическая служба в стране на тот момент уже активно функционировала. На объединенном заседании комитета по организации Всесоюзного общества онкологов и комитета онкологии Ученого совета Минздрава СССР, при активном участии А.И. Савицкого, 16 ноября 1954 г. был разработан и передан на утверждение Минздрава СССР Устав Всесоюзного общества онкологов. В соответствии с типовыми установками было принято решение об организации городских и областных обществ онкологов в Москве, Ленинграде, Киеве, Харькове и др. Первое заседание Правления общества состоялось 8 декабря 1954 г. Единогласно председателем был избран А.И. Савицкий, заместителями — Н.Н. Блохин и Л.А. Зильбер (1894—1966 гг.). В первые годы существования Общества большое внимание уделяли теоретическим и экспериментальным проблемам онкологии.

В 1956 г. на сессии АМН СССР Н.Н. Блохин выступил с докладом, в котором описал имеющиеся клинические данные по применению сарколизина. Это событие дало начало истории развития клинической химиотерапии злокачественных опухолей в СССР. При активном участии Н.Н. Блохина в 1956 г. был создан первый сборник инструкций по классификации, определению стадий и лечению злокачественных опухолей. В 1960 г. на сессии АМН СССР Н.Н. Блохин был избран действительным членом АМН СССР и ее президентом.

В 1957—1958 гг. Л.А. Зильбер, Г.Я. Свет-Молдавский (1928—1982 гг.) и их сотрудники установили, что считавшийся ранее видоспецифичным вирус саркомы Рауса способен вызывать опухоли не только у птиц, но и у млекопитающих, тем самым доказав отсутствие строгой видовой специфичности онкогенных вирусов. Открытие в 1962 г. Г.И. Абелевым (1928—2013 гг.) α -фетопротейн-специфического эмбрионального белка в сыворотке крови мышей с химически индуцированной гепатомой и обнаружение в 1963 г. Ю.С. Татариновым (1928—2012 гг.) этого белка в сыворотке крови больного при первичном раке печени положило начало разработке принципиально нового метода иммунологической диагностики первичного рака печени, эмбриональных тератобластом и ряда других опухолей. Л.М. Шабад (1902—1982 гг.) внес значимый вклад в исследования в области этиологии рака и борьбы с ним, создал учение о предраке, выдвинул и экспериментально обосновал идею о возможности образования

эндогенных онкогенных соединений в организме человека, изучил различные факторы внешней среды человека и дал характеристику их относительно содержания канцерогенов.

К началу 60-х годов стала очевидной необходимость совершенствования уровня подготовки кадров. На кафедре онкологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, руководителем которой тогда был Н.Н. Блохин, начали проводить циклы усовершенствования по актуальным вопросам онкологии для врачей-онкологов. К этому времени в стране существовал лишь один доцентский курс онкологии, организованный в 1960 г. при кафедре хирургии Медицинского института г. Душанбе. Постепенно ежегодно стали проводить краткосрочные циклы во многих городах страны — Магнитогорске (1960 г.), Целинограде (1962 г.) и др.

В 1962 г. по предложению Н.Н. Блохина в Москве состоялся очередной конгресс онкологов мира, который стал первым в СССР форумом подобного рода и размаха.

В 1962 г. впервые был издан статистический сборник «Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных новообразований». Система регистрации и учета заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей продолжала свое совершенствование, однако оставалась неполноценной, что было характерно и для других стран. При этом важно отметить, что в СССР, в отличие от большинства других государств, была создана государственная система организации онкологической помощи населению и соответствующая сеть онкологических учреждений, что существенно повышало надежность сбора необходимой информации о больных.

С 60-х годов советское здравоохранение переживало следующие друг за другом периоды подъемов и спадов. Были отмечены показатели заболеваемости и смертности, имеющие тенденцию к нарастанию, стабильно высокие показатели запущенности, причиной которых в первую очередь был недостаточный уровень подготовки кадров по вопросам первичной диагностики опухолей. Учитывая этот факт, вопрос подготовки специалистов-онкологов оставался актуальным.

В 1967 г. была создана самостоятельная кафедра онкологии во Львове, в 1970 г. были организованы курсы онкологии в Тюмени, а в 1972 г. — в Кемерово. С 1974 г. началась организация кафедр и курсов онкологии по всей стране с целью усовершенствования подготовки врачей по вопросам клинической онкологии во всех медицинских институтах и медицинских факультетах университетов. К 1990 г. в СССР функционировало 23 кафедры онкологии. В программу обучения были включены вопросы канцерогенеза, вирусологии, биохимии, иммунологии, медицинской генетики, морфологии опухолей.

В 1971 г. под редакцией Н.Н. Блохина было издано двухтомное руководство «Клиническая онкология», рассчитанное на врачей и студентов медицинских институтов.

В 1972 г. был издан труд А.И. Савицкого «Избранные лекции по клинической онкологии», в котором он обобщил свой многолетний опыт по проблемам ранней диагностики и комбинированного лечения злокачественных опухолей.

В 1973 г. в Уфе состоялся первый Всероссийский съезд научного общества онкологов. На съезде были определены основные задачи развития онкологической службы за счет строительства новых онкологических учреждений, укрепления их материально-технической базы, развития цитологической службы, повышения эффективности профилактических осмотров и др. На съезде обсуждали вопросы канцерогенеза, ранней диагностики рака, методы комплексного лечения, повышения эффективности профилактических осмотров населения, объединения ученых и врачей разных специальностей для повышения эффективности противораковой борьбы.

Всесоюзное научное общество онкологов внесло значительный вклад в формирование онкологической службы. Действительно, впоследствии были построены новые онкологические диспансеры, проведена масштабная работа по укреплению радиологической службы, созданы условия для широкого внедрения в практику онкологических учреждений и общей лечебной сети цитологических методов диагностики. Уже в 1975 г. в стране насчитывалось 250 онкологических диспансеров, тогда как в 1960 г. их было 239, а число онкологических отделений и кабинетов за тот же период возросло с 1801 до 1839.

С 1976 по 1982 г. Московским научно-исследовательским онкологическим институтом (МНИОИ) им. П.А. Герцена руководил член-корреспондент АМН СССР проф. Б.Е. Петерсон (1923–1981 гг.; рис. 1.4). На этом посту он продолжил традиции своих предшественников и проявил себя не только как ученый, но и как замечательный педагог, руководитель и организатор. За годы его руководства были поставлены новые задачи, начаты многочисленные преобразования, вышла в свет монография «Ранняя онкологическая патология». Имея за плечами огромный опыт работы в области онкологии, Б.Е. Петерсон занимался разработкой методов лечения рака желудка, пищевода, легкого и средосте-



Рис. 1.4. Петерсон Борис Евгеньевич (1923–1981)

ния. Он стал основоположником абсолютно новой идеологии в онкологии, включающей: органосохранное, функционально щадящее лечение; необходимость обеспечения должного качества жизни больных; важность сохранения органа и его функции. Несомненная заслуга Б.Е. Петерсона — создание кафедр и курсов онкологии в медицинских вузах и преподавание онкологии как самостоятельной дисциплины. В 1979 г. под редакцией Н.Н. Блохина и Б.Е. Петерсона был издан первый в СССР учебник для студентов медицинских вузов. Многие научные труды Б.Е. Петерсона, ставшие настольными книгами онкологов и хирургов, остаются актуальными и по сей день. Кроме того, Б.Е. Петерсон был председателем правления Всероссийского (1977 г.) и заместителем председателя правления Всесоюзного

(1979 г.) научных обществ онкологов, членом редколлегии журналов «Вопросы онкологии» и «Советская медицина».

Таким образом, период с начала 60-х до начала 80-х годов характеризовался значительными показателями заболеваемости и смертности, а также запущенности злокачественных новообразований, что потребовало большой работы по улучшению качества подготовки врачей, улучшения материально-технического оснащения онкологических учреждений, разработки и внедрения новых методов лечения опухолей, повышения эффективности профилактических осмотров населения.

С 1982 г. МНИОИ им. П.А. Герцена находился под руководством академика Российской академии медицинских наук (РАМН) проф. В.И. Чиссова. В годы его руководства основными направлениями деятельности института оставались дальнейшее развитие и совершенствование комбинированных методов лечения злокачественных опухолей различных локализаций, изучение этиологии и патогенеза опухоли, внедрение в практику новейших достижений науки и техники, организация онкологической службы страны, сотрудничество с зарубежными коллегами. Под его руководством была создана современная техническая база для реализации высокотехнологических методик диагностики, лечения и реабилитации больных. Под руководством В.И. Чиссова стали разрабатывать принципы органосохраняющего и функционально щадящего лечения онкологических заболеваний, в настоящее время внедренные в широкую клиническую онкологическую практику. Одно из приоритетных направлений научных исследований проф. Чиссова — изучение эффекта фотодинамической терапии, который был применен для лечения опухолей кожи, бронхов, желудка, пищевода, прямой кишки. В 1988 г. В.И. Чиссов стал членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1994 г. — академиком РАМН. В 1982 г. он становится главным внештатным онкологом Минздрава СССР/РФ (1982–2013 гг.); на этом посту в полной мере проявились его организаторские способности, особенно в реализации Национальной программы «Онкология». В 1989 г. В.И. Чиссов становится членом Европейского союза противораковых институтов, а в 1993–1995 гг. — экспертом ВОЗ. С 1982 по 1995 г. он заведовал кафедрой онкологии Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова; с 1991 по 2018 г. — кафедрой онкологии и радиотерапии факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова. В 1991 г. за разработку органосохраняющего и функционально щадящего лечения опухолей В.И. Чиссов стал лауреатом Государственной премии РСФСР, в 1996 г. — лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники за разработку и внедрение метода микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей при лечении и реабилитации онкологических больных, а в 2009 г. — лауреатом премии РФ за комплекс научных работ по развитию лазерно-информационных технологий для медицины.

С 1983 г. в Томском институте ядерной физики впервые в стране началось применение нейтронной терапии на циклотроне У-120, а также впервые был разработан метод интраоперационного облучения с использованием малогабаритного бетатрона.

В 1986 г. был организован Томский научный центр АМН СССР, а Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР, основанный в 1979 г., реорганизован в самостоятельный институт — Научно-исследовательский институт онкологии, ставший единственным институтом этого профиля на территории Сибири и Дальнего Востока. Институт занимался вопросами онкологической статистики на территории Сибири и Дальнего Востока, научно-методического руководства учреждениями региона и внедрения научных достижений в практику здравоохранения. Кроме того, в стране была развернута сеть эндоскопических отделений и кабинетов, цитологических лабораторий, внедрены методы эндоскопического, термографического, радиоизотопного и ультразвукового обследования онкологических больных, начали внедрять компьютерную томографию и метод ядерно-магнитного резонанса.

Девяностые годы XX в., оказались, к сожалению, неблагоприятными для развития онкологической службы. Это прежде всего связано с ее недостаточным финансированием, что отрицательно повлияло на доступность и качество медицинской помощи — произошло сокращение коечной мощности службы, уменьшение числа первичных онкологических и смотровых кабинетов, появились проблемы изношенности материально-технической базы диспансеров, дефицита в лекарственном обеспечении. На фоне этого происходил отток медицинских работников из онкологической службы в коммерческие организации, были свернуты программы профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей. Все эти факторы стали благоприятной средой для роста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них.

В 1988 г. директором Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР был назначен академик РАМН, проф. Н.Н. Трапезников (1928–2001 гг.; рис. 1.5). Важнейшей заслугой Н.Н. Трапезникова стало сохранение коллектива клиницистов и экспериментаторов в 90-е годы, когда большинство институтов РАМН и РАН перестало существовать из-за развала экономики и отсутствия



Рис. 1.5. Трапезников Николай Николаевич (1928–2001)

финансирования. В эти тяжелейшие годы не было приостановлено ни одно научное исследование Центра. В 1993 г. при активном участии Н.Н. Трапезникова Онкологическому научному центру РАМН было присвоено имя Н.Н. Блохина. В последние годы акад. Н.Н. Трапезников возглавлял работы по эндопротезированию костей и суставов у больных с опухолями костей. Широкое применение получили эндопротезы коленного и тазобедренного суставов, диафиза бедренной кости, проксимального конца плечевой кости из нового изопластического материала, что позволило обеспечить стабильную фиксацию имплантатов. Были разработаны подходы к органосохраняющему хирургическому лечению первичных и реци-

дивных опухолей костей таза; была показана целесообразность комплексного подхода с использованием органосохраняющих хирургических вмешательств, высокоактивных противоопухолевых препаратов, лучевой терапии, воздействия на иммунный статус организма. Среди внедренных разработок следует отметить метод внесочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза спице-стержневыми аппаратами типа Илизарова для лечения патологических переломов трубчатых костей. В 1999 г. достигнутые в этом направлении результаты были отмечены присуждением авторскому коллективу под руководством Н.Н. Трапезникова Государственной премии РФ в области науки и техники за работу «Разработка и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеогенной саркомы».

В 1993 г. сотрудники лаборатории онкологической статистики Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова при поддержке Комитета по здравоохранению мэрии Санкт-Петербурга создали первый в России Популяционный раковый регистр. В 1996 г. был издан приказ № 420 Минздрава России «О создании Государственного ракового регистра», а в 1999 г. — приказ Минздрава России № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра», подготовленные сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена. Дальнейшую работу по созданию единой системы раковых регистров осуществляли совместно с сотрудниками МНИОИ им. П.А. Герцена, где в соответствии с приказом Минздрава России № 204 от 4 июля 1997 г. был создан Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии.

В 2001 г. директором ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России стал М.И. Давыдов. В 2003 г. он был избран действительным членом РАН, в 2004 г. — действительным членом РАМН, а в 2006 г. — президентом РАМН; последний пост он занимал до 2011 г. Основные направления научной и практической деятельности М.И. Давыдова посвящены разработке и внедрению новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения опухолей легкого, пищевода, желудка, средостения. Он разработал принципиально новую методику внутриплевральных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью. За счет применения медиастинальной и ретроперитонеальной лимфодиссекции были улучшены результаты лечения рака пищевода, легкого, желудка. М.И. Давыдов первым стал проводить операции с пластикой полых вены, легочной артерии, аорты. Он разработал метод комбинированной резекции пищевода с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищом.

М.И. Давыдов создал крупную школу онкологов-хирургов, занимающихся вопросами уточненной диагностики и совершенствования лечения злокачественных опухолей с привлечением самых современных достижений различных направлений экспериментальной и практической онкологии. Деятельность М.И. Давыдова отмечена Государственной премией РФ и званием Заслуженного деятеля науки РФ (рис. 1.6).



Рис. 1.6. Барельеф в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Слева направо: Н.Н. Трапезников, Н.Н. Блохин, М.И. Давыдов

В 2017 г. директором НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стал академик И.С. Стилиди — признанный лидер онкохирургии как в России, так и за рубежом, в совершенстве владеющий всеми типами и объемами операций, в том числе сложными реконструктивными вмешательствами у детей и взрослых, больных новообразованиями торакоабдоминальной локализации. Он усовершенствовал методику операции Льюиса с расширенной лимфодиссекцией и обосновал оптимальный хирургический доступ при различных уровнях поражения внутригрудного отдела пищевода. Академик И.С. Стилиди — автор методики спленосохранной гастрэктомии при раке желудка, введенной в клиническую практику.

В настоящее время НМИЦ им. Н.Н. Блохина — одно из самых крупных онкологических учреждений в мире, ежедневно оказывающее высокотехнологичную онкологическую помощь на уровне лучших мировых стандартов, применяя с этой целью многие инновационные, в том числе уникальные технологии. В настоящее время в центре работают более 3500 человек. В структуру центра входят пять подразделений: Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии, Научно-исследовательский институт канцерогенеза, Научно-исследовательский институт экспериментальной

диагностики и терапии опухолей. НМИЦ им. Н.Н. Блохина — самая крупная педагогической школа в области онкологии в России. На базе центра работают восемь кафедр медицинских академий и университетов. Таким образом, в центре накоплен колоссальный опыт лечения онкологических больных, что позволяет занимать лидирующие позиции в отечественной и мировой онкологии.

МНИОИ им. П.А. Герцена в настоящее время руководит акад. А.Д. Кап-рин. Учреждение специализируется на хирургическом, лучевом, лекарствен-ном, фотодинамическом, комбинированном лечении пациентов с опухолями различных локализаций, разрабатывает и внедряет в практику новые методы диагностики и лечения злокачественных опухолей. МНИОИ им. П.А. Герцена обладает высоким научным потенциалом. Научное звено института занимается не только фундаментальными разработками, но и созданием новых противо-опухолевых препаратов, совершенствованием схем лекарственной терапии. Имея более чем 120-летний опыт работы, институт ведет образовательную дея-тельность по программам аспирантуры и ординатуры, а также дополнительного профессионального образования.

Гордость российской онкологии — Национальный медицинский исследо-вательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова, один из крупнейших научно-лечебных центров России, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь на уровне мировых стан-дартов. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова — учредитель и издатель старей-шего всероссийского научно-практического журнала «Вопросы онкологии». В настоящее время руководителем Центра является член-корреспондент РАН А.М. Беляев. В структуре учреждения — 17 научных подразделений, 20 клини-ческих отделений, 16 вспомогательных клинических отделений, 3 амбулатор-но-диагностических отделения. Коллектив центра насчитывает более 1100 со-трудников.

Еще одним из ведущих научно-практических учреждений является Наци-ональный медицинский исследовательский центр онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону), где оказывается специ-ализированная консультативная помощь, диагностика и лечение жителям 15 территориальных образований Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с общей численностью населения более 26 млн человек, а также жи-телям других регионов Российской Федерации. С 2010 года Центр возглавляет академик РАН О.И. Кит.

Акад. Е.Л. Чойнзонов (Научно-исследовательский институт онкологии Томского НИМЦ РАН»), акад. И.В. Решетов (Институт кластерной онко-логии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) и докт. мед. наук С.И. Абакаров (ФГБУ дополнитель-ного профессионального образования «Российская медицинская академия не-прерывного профессионального образования» Минздрава РФ) разработали технологии спасения жизни при онкологических заболеваниях головы, шеи и лица, которые увеличивают выживаемость пациентов до 95%. Данная работа в 2021 году была удостоена государственной премии РФ в области науки и тех-нологий. Авторы создали уникальные методы, которые позволяют людям, пе-

ренесшим сложнейшие операции, не только жить еще очень долго, но и вести полноценную деятельность. Важно подчеркнуть, что в России создана научная школа в данной области науки и эти передовые методы борьбы с онкологией сегодня доступны во многих регионах страны.

Правительство РФ издало ряд документов по профилактике злокачественных новообразований. Постановлениями Правительства РФ № 790 от 13 ноября 2001 г. и № 280 от 10 мая 2007 г. были утверждены программы «О мерах по развитию онкологической помощи населению Российской Федерации» и «Онкология». В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» была разработана программа мероприятий, направленных на совершенствование организации онкологической помощи населению. С 2011 г. осуществляется программа модернизации здравоохранения, одно из ключевых направлений которой — модернизация онкологической службы страны. Не менее важные нормативные документы, направленные на повышение доступности и эффективности онкологической помощи, — Порядки оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология» (Приказ Минздрава России № 915н от 15 ноября 2012 г.) и «Детская онкология» (Приказ Минздрава России № 560н от 31 октября 2012 г.), а также медико-экономические стандарты оказания медицинской помощи при злокачественных новообразованиях.

С 2013 г. согласно Приказу Минздрава РФ № 1006н от 03 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и № 1011н от 03 декабря 2012 г. «Об утверждении порядка проведения профилактических медицинских осмотров» в России внедрена новая система диспансеризации взрослого населения. Принципиально новая система диспансеризации позволяет не только комплексно оценить состояние здоровья, но и выявить основные факторы онкологического риска, морфологические изменения, предраковые и фоновые заболевания, вносящие существенный вклад в смертность населения, и провести их коррекцию. Кроме того, к настоящему времени разработаны, утверждены приказами Минздрава России и поэтапно внедряются в регионах медико-экономические стандарты оказания специализированной медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями. Значительное внимание стали уделять такому важному виду медицинской помощи пациентам, как паллиативная помощь.

По-прежнему остается актуальной проблема дефицита специалистов, поэтому большое внимание сейчас уделяют вопросам подготовки и переподготовки кадров для онкологической службы, врачей-онкологов, радиологов, специалистов лабораторной диагностики, средних медицинских работников.

Таким образом, комплекс вышеперечисленных мероприятий способствовал модернизации онкологической службы и переходу ее на новый этап развития. Однако следует отметить, что смертность от злокачественных новообразований в России по-прежнему остается высокой, поэтому приоритетная задача онкологической службы на современном этапе ее развития — снижение онкологической смертности населения.

В первом десятилетии XXI в. начался новый этап развития онкологической службы России. Он характеризуется быстрым внедрением в медицинскую практику инновационных технологий диагностики, лечения и реабилитации

онкологических пациентов за счет технической модернизации онкологических диспансеров; увеличением объемов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в специализированных учреждениях; укреплением кадрового потенциала; улучшением выявления злокачественных новообразований на ранней стадии за счет проведения диспансеризации взрослого населения и профилактических медицинских осмотров. Эти мероприятия позволили повысить эффективность деятельности онкологической службы и сократить сроки лечения в условиях стационара.

В 2017 г. Всемирная ассамблея здравоохранения ВОЗ подтвердила свою приверженность профилактике рака и борьбе с ним путем принятия резолюции, предоставляющей странам рекомендации по укреплению здоровья и снижению факторов риска с особым упором на политику борьбы против табака, изложенную в Рамочной конвенции о борьбе против табака и противораковых вакцинах. В 2018 г. ВОЗ объявила о Глобальной инициативе по борьбе с онкологическими заболеваниями у детей, цель которой — достичь к 2030 г. не менее 60% выживаемости детей, больных раком, что означает удвоение глобального показателя излечения детей от рака.

1.3. ВЫДАЮЩИЕСЯ ДЕЯТЕЛИ

История онкологии была бы неполной без упоминания общественного признания деятельности выдающихся ученых-онкологов, хирургов, труды которых отмечены различными премиями (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Онкологи-Герои Социалистического Труда и Герои Труда

Ф. И. О.	Должность	Годы жизни
Савицкий А.И.	Главный онколог СССР (1945–1957 гг.), академик РАН	1887–1973
Петров Н.Н.	Директор Научно-исследовательского института онкологии на базе Ленинградской многопрофильной больницы им. И.И. Мечникова (ныне Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова), академик РАН	1876–1964
Петровский Б.В.	Министр здравоохранения СССР, академик РАН	1908–2004
Блохин Н.Н.	Президент Академии наук СССР, академик РАН	1912–1993
Гулякин М.Ф.	Главный онколог Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко	1918–1999
Порханов В.А.	Главный врач Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского» (Краснодар), академик РАН	род. в 1947

Премия им. В.И. Ленина была утверждена Советом Народных Комиссаров СССР 23 июня 1925 г. За выдающийся вклад в развитие науки, техники, литературы и искусства эту премию стали вручать с сентября 1956 г. В 1961 г. Ленинскую премию вручили группе ученых — Н.М. Амосову, Н.В. Антелаве, Л.К. Богушу, И.С. Колесникову, Б.Э. Линбергу, В.И. Стручкову, Ф.Г. Углову — за разработку и внедрение в широкую медицинскую практику методов

хирургического лечения заболеваний легких. В 1963 г. эту премию присудили Н.Н. Петрову за цикл работ, посвященных вопросам экспериментальной и клинической онкологии и опубликованных в книгах «Динамика возникновения и развития злокачественного роста в эксперименте на обезьянах» (1951 г.); «Руководство по общей онкологии» (1958 г.); «Злокачественные опухоли» в трех томах (1947–1962 гг.).

Сталинскую премию присуждали с 1940 по 1952 г. Лауреатами этой премии стали: Н.Н. Петров (1942 г.) — за цикл работ по онкологии, А.Г. Савиных (1943 г.) — за работы по хирургическому лечению заболеваний средостения; С.С. Юдин (1949 г.) — за работу по восстановительной хирургии пищевода.

В 1966 г. была учреждена Государственная премия СССР (впоследствии — Государственная премия РФ). В 1983 г. Государственной премией СССР был награжден Н.Н. Блохин за исследования эпидемиологии опухолей; в 2001 г. — Р.С. Акчурин, М.И. Давыдов и Б.Е. Полоцкий за работу по хирургическому лечению сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний; в том же году — М.Б. Бычков, А.М. Гарин, В.А. Горбунова, М.Р. Личиницер, Н.И. Переводчикова, Б.О. Толокнов, С.А. Тюляндин, М.А. Гершанович за клиническую разработку и внедрение в медицинскую практику новых эффективных методов лекарственной терапии злокачественных опухолей.

В 2017 году Государственная премия РФ за выдающиеся достижения в области благотворительной деятельности присуждена В.В. Вавилову за развитие паллиативной помощи детям.

В 2018 г. Премия Правительства РФ в области науки и техники была вручена за разработку, производство и внедрение отечественных радиоактивных источников для лучевой терапии в онкологии (А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, В.А. Солодкой, В.А. Титова, А.А. Говердовский, Н.А. Нерозин, В.В. Шаповалов, М.В. Хетеев).

В 2022 г. Премия Правительства РФ в области науки и техники была вручена Давиду Заридзе, члену-корреспонденту Российской академии наук, руководителю отдела клинической эпидемиологии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ивану Стилиди, академику Российской академии наук, директору аппарата управления того же учреждения, Александру Румянцеву, академику Российской академии наук, научному руководителю федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, — за разработку профилактических и клинических методов, направленных на предотвращение заболеваний, снижение смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни граждан.

Высшая степень общественного признания — Нобелевская премия. Более 100 лет этой наградой отмечают наивысшие достижения ученых планеты. В 1909 г. Э. Кохер (Швейцария) стал лауреатом этой премии за исследования

по физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы; в 1912 г. А. Каррель (Франция) — за создание метода культуры тканей. На первый взгляд работы этих ученых не имеют прямого отношения к онкологии, однако это не так. Сегодня основы хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, в том числе при раке, сохраняют принципы, заложенные великим Кохером. Что же касается культуры тканей, то это достижение используют во всех направлениях клинической и экспериментальной медицины, в том числе и в онкологии. Среди других нобелевских лауреатов назовем авторов работ, наиболее приближенных к онкологии. В 1926 г. Й. Фибигер (Дания) был награжден этой высокой премией за «открытие паразита, вызывающего рак»; в 1946 г. Г. Меллер (США) — за разработку метода получения мутации с помощью рентгена; в 1966 г. Ф. Раус (США) — за открытие первого вируса саркомы. В дальнейшем исследования Ф. Рауса были продолжены, и в 1976 г. группа ученых из США во главе с Р. Дульбекко также была награждена Нобелевской премией за изучение вирусов саркомы. В 1984 г. группа ученых — Г. Келер (Германия), С. Мильштейн (Англия) и Н. Эрне (Дания) — была удостоена Нобелевской премии за разработку метода получения моноклональных антител. В 1989 г. Дж. Бишоп и Г. Вармус (США) были награждены премией за открытие первого онкогена вируса саркомы Рауса, а в 1990 г. Д. Томас (США) — за первую пересадку костного мозга. В 2001 г. Нобелевская премия была присуждена У. Ноулзу и его коллегам за разработку технологии синтеза противораковых препаратов на основе хиральных молекул. В том же году высочайшей премии были удостоены Л. Хортуэлл и его коллеги — за новые данные, касающиеся онкогенеза. В 2002 г. Нобелевскую премию присудили С. Бреннер и соавторам за открытие ключевых генов, регулирующих развитие органов и запрограммированную смерть клетки — апоптоз.

Лауреатами Нобелевской премии 2006 г. в области медицины и физиологии стали американские генетики Э. Файр и К. Мело, исследования которых касаются свойств рибонуклеиновой кислоты (РНК): полученные ими результаты могут привести к дальнейшему развитию методов лечения рака и других заболеваний. Лауреатами Нобелевской премии в 2007 г. в области медицины названы М. Капекки (США), М. Эванс (Великобритания) и О. Смитис (США) за открытия в области эмбриональных стволовых клеток у млекопитающих, которые стали надежным научным инструментом для биомедицинских исследований в области онкологии. Обладателями Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2008 г. стали немец Х. Цурхаузен и французы Ф. Барре-Синусси и Л. Монтанье. Премия немецкому ученому, работающему в Центре по исследованию рака в Гейдельберге, была присвоена за открытие ассоциации вируса папилломы человека с раком шейки матки. Х. Цурхаузен первым предположил, что вирус папилломы человека — этиологический агент рака шейки матки.

Лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2018 г. стали Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзе за разработки в области иммуноонкологии. Они разработали принципиально новый подход к терапии рака, отличный от существовавших ранее радиотерапии и химиотерапии, который известен как

«ингибирование контрольных точек». Их исследования посвящены тому, как устранить подавление активности клеток иммунной системы со стороны раковых клеток. Японский иммунолог Тасуку Хондзе из университета Киото открыл рецептор PD-1 на поверхности лимфоцитов, активация которого приводит к подавлению иммунной активности. Джеймс Эллисон из Андерсоновского ракового центра университета Техаса впервые показал, что антитело, блокирующее комплекс CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов, введенное в организм животных с опухолью, приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа. Исследования этих двух ученых привели к появлению нового класса противораковых препаратов на базе антител. Первый такой препарат, ипилимумаб — антитело, блокирующее CTLA-4, был одобрен в 2011 г. для лечения меланомы. Антитело против PD-1, ниволумаб, было одобрено в 2014 г. против меланомы, рака легкого, почки и некоторых других типов рака.

В 2020 г. Э. Шарпантье из Франции и Дж. Дудне из Соединенных Штатов Америки была присуждена Нобелевская премия за разработку технологии редактирования генома CRISPR-Cas9. По своей схожести ее называют «ножницами ДНК», которую можно использовать для редактирования генов животных и человека. Данная технология имеет большие перспективы для генной терапии злокачественных опухолей.

Глава 2

ОНКОЛОГИЯ КАК ОТРАСЛЬ МЕДИЦИНЫ: НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

В Большой российской энциклопедии дано определение: «Онкология — учение об опухолях, предупреждении их роста и лечении». В англоязычных источниках к данному термину относят более широкое понятие: «онкология — отрасль медицины, которая занимается профилактикой, диагностикой и лечением новообразований». Определение онкологическим заболеваниям дал Н.Н. Блохин (1971 г.): «Опухолевые заболевания представляют собой особый вид патологии, широко распространенной в природе, характеризующейся безудержным и относительно автономным ростом и размножением клеток в очаге заболевания. При этом рост опухоли происходит из первичного зачатка без вовлечения в процесс окружающих неизмененных клеток. Однако злокачественная клетка передает свои свойства и способность к росту всем последующим поколениям клеток. При этом отмечается анаплазия тканей, т.е. возврат ее к более примитивному типу. Характерным для злокачественных опухолей является также инфильтративный рост и метастазирование».

Безусловно, в нынешних условиях онкология не ограничивается только биологическими аспектами; все больше растет роль онкологии как целой отрасли медицины, которая оказывает значительное влияние на демографию стран и систему здравоохранения — ее организацию и эффективность. При этом затрагивается и такой большой пласт, как экономические вопросы, поскольку борьба с онкологическими заболеваниями — довольно финансово емкая область. В этом свете помимо фундаментальных вопросов канцерогенеза растет актуальность данных анализа статистических показателей, а также актуальность стратегии борьбы со злокачественными новообразованиями в разных государствах, вопросов подготовки кадров в стремительно меняющемся обществе и при появлении новых знаний в области наук о жизни и смежных дисциплинах.

2.1. АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Канцер-регистр

Медицинская статистика в области онкологии важна как с экономической, так и с политической точки зрения. В своем послании Федеральному собранию

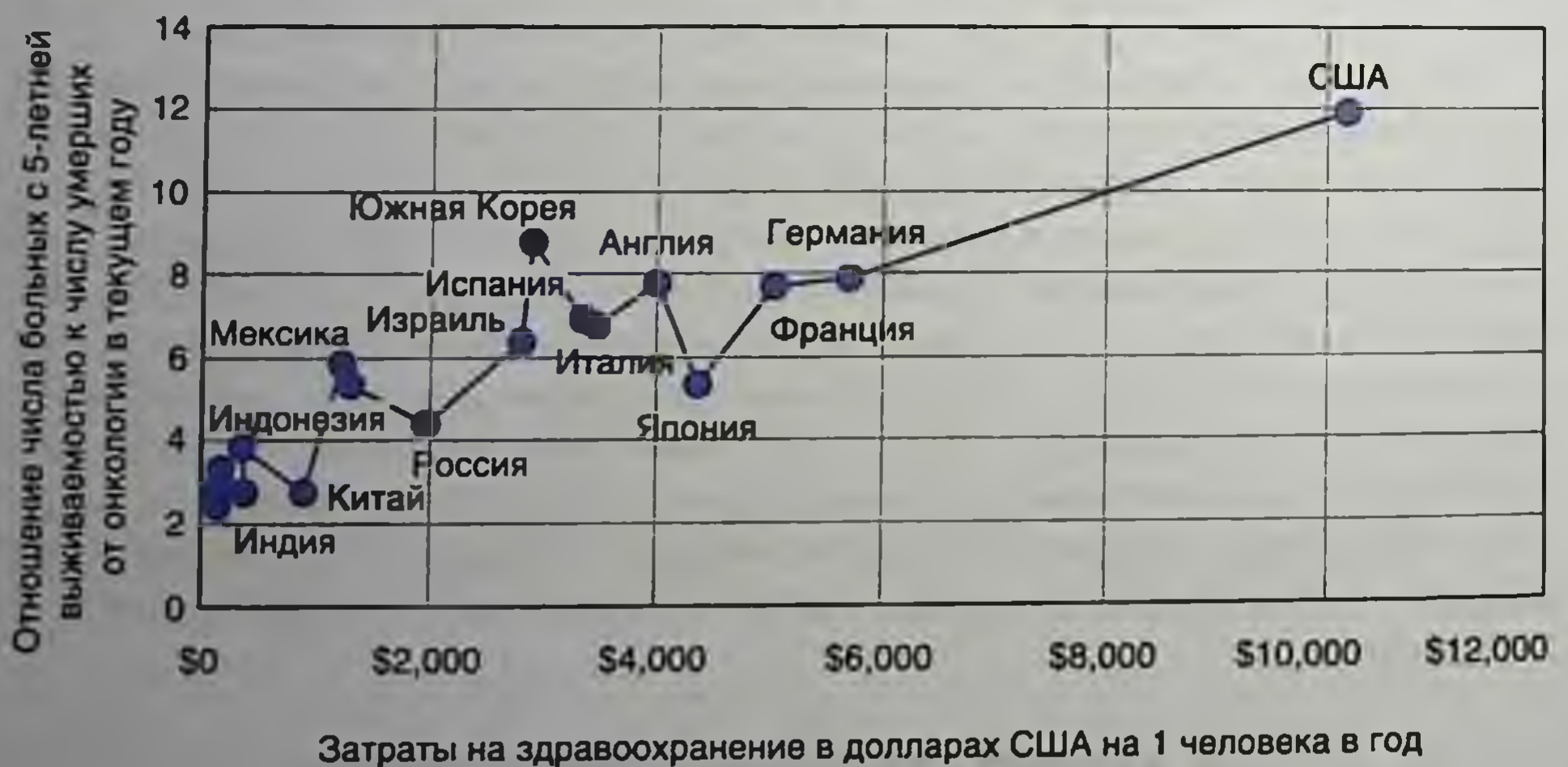
в 2018 г. Президент В.В. Путин обратил внимание на онкологические заболевания, отметив при этом также и гуманитарную компоненту. В экономическом плане онкологические заболевания могут наносить как прямой урон государству, так и косвенный — через искажение статистики. Причем этот урон значителен и включает как людские потери, так и финансовые.

В настоящее время любые события, вне зависимости от того, в какой сфере они происходят, так или иначе рассматривают через призму новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2; 2020 г. стал своего рода демаркационной линией, разделившей нашу жизнь на «до» и «после». Безусловно, это отразилось и на данных канцер-регистров. В данном контексте анализ статистических данных касается в первую очередь периода «до пандемии», поскольку понятно, что пандемия изменит данную картину, а каким именно образом — нам только предстоит узнать в ближайшие годы.

Популяционный раковый регистр, или «канцер-регистр», — система сбора, хранения и анализа информации о злокачественных новообразованиях среди популяции на определенной территории.

Основной базой для разработки и оценки результатов общегосударственных противораковых программ служат данные государственной статистической отчетности, также их используют в научных разработках и при сравнительном анализе показателей онкологической помощи в различных популяциях на международном уровне и среди регионов России.

По показателям затрат на здравоохранение и отношению числа больных с пятилетней выживаемостью к числу умерших от онкологических заболеваний можно наглядно увидеть зависимость результативности медицины в области онкологии от затрат на здравоохранение (рис. 2.1).



Источники: GLOBOCAN 2018, CIA world factbook 2018

Рис. 2.1. Зависимость результативности медицины в области онкологии от затрат на здравоохранение по странам мира до пандемии COVID-19

Сейчас эпидемиологи отмечают увеличение показателей заболеваемости раком во всем мире. При этом следует отметить, что не все страны охвачены высококачественными онкологическими регистрами, только около 15%. В большинстве слаборазвитых стран охват онкологических больных составляет 1–7%. В последнее время наблюдают положительные сдвиги в африканских странах — этот показатель достиг 13%.

По данным Международного агентства по исследованию рака ВОЗ, в 2018 г. в мире зарегистрировано 18,1 млн новых случаев онкологических заболеваний и 9,6 млн случаев смерти от них. Большая часть заболевших раком и умерших от него приходится на Азиатский континент. Следует отметить, что в Китае, Индии в силу недостаточной развитости ранней, доклинической, диагностики выявление онкологических заболеваний зачастую происходит на III–IV стадии, либо больные умирают без постановки онкологического диагноза. Это приводит к занижению данных по заболеваемости раком (т.е. занижению количества поставленных диагнозов) по сравнению с развитыми странами, где доля выявленных больных существенно выше. В Европе, где проживает только 9% мирового населения, диагностируют 23,4% всех случаев заболевания раком в мире и 20% смертей, связанных с онкологическими заболеваниями. В целом в более экономически развитых странах диагноз «рак» ставят чаще, чем в бедных.

В мировой структуре распространенности онкологических заболеваний (с учетом обоих полов) на первом месте находятся рак легкого и рак молочной железы (по 11,6%), на втором — колоректальный рак (10,2%), на третьем — рак предстательной железы (7,1%). Далее следуют рак желудка (5,5%) и рак печени (4,7%). По смертности также лидирует рак легких (18,4%), на втором месте находится колоректальный рак (9,2%), на третьем — рак желудка (8,2%).

При этом заметна значительная глобальная вариабельность наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований. Например, рак предстательной железы — наиболее часто встречаемая опухоль в 105 странах, за ним следуют рак легких (в 37 странах) и рак печени (в 13 странах). Для некоторых опухолей отмечена повышенная распространенность в определенных регионах. Так, рак печени чаще встречается в странах Африки, а рак губы и полости рта — в Южной Азии, особенно в Индии; в Восточной Африке высокая заболеваемость саркомой Капоши, в субэкваториальной Африке — неходжкинской лимфомой.

Рак легких — основная причина смерти в большинстве стран ввиду высокой доли распространенных и запущенных стадий, а также отсутствия адекватного специального и радикального лечения.

Среди женской популяции мира в большинстве стран наиболее часто встречается рак молочной железы: из 180 стран мира — в 154. В остальных 36 государствах самая частая онкологическая патология — рак шейки матки. Как причина смерти женщин на первом месте в большинстве стран также находятся рак молочной железы и рак шейки матки: такая ситуация прослеживается в 105 странах из 180; а в остальных странах на первом месте рак легких.

Практически во всех регионах мира имеется вариабельность рака по полу — заболеваемость раком выше у мужчин, чем у женщин. Если у мужчин в целом заболеваемость составляет 218,6 на 100 тыс., то у женщин — 182,6 на 100 тыс., т.е. на 20% меньше. Есть регионы с крайне высокой заболеваемостью раком

у мужчин. Например, в Австралии зарегистрирован рекордно высокий показатель — 571,2 на 100 тыс. мужчин, тогда как в Западной Африке заболеваемость только 95,6 на 100 тыс. мужчин соответствующей популяции. Следовательно, заболеваемость различается в 6 раз. В женской популяции аналогичная разница заболеваемости была в 4 раза: заболеваемость всеми видами злокачественных новообразований была самой высокой в Австралии и Новой Зеландии — 362,0 на 100 тыс., а самой низкой — в Юго-Центральной Азии — 96,2 на 100 тыс.

Смертность также была различной. Самую высокую смертность у мужчин наблюдали в Восточной Европе (171,0 на 100 тыс.), а самую низкую — в Центральной Америке (67,4 на 100 тыс.). У женщин ситуация со смертностью была следующей: самая высокая смертность отмечена в Меланезии (120,7 на 100 тыс.), а самая низкая — также в Центральной Америке (64,2 на 100 тыс.).

Наиболее распространенные локализации опухолей

Рак легких

Уругвай — одна из стран с самой высокой заболеваемостью раком легких в мире — инициировал в 2005 г. серию всеобъемлющих антитабачных мер. С использованием данных Национального регистра рака Уругвая Р. Алонсо и соавт. провели возрастно-когортный анализ тенденций заболеваемости раком легких за 1990–2014 гг. У мужчин мировая стандартизованная по возрасту заболеваемость снизилась с пика (165,6 на 100 тыс.) в 1995 г. до 103,1 на 100 тыс. к 2014 г., что привело к снижению риска развития рака легких у мужчин, родившихся в 1970 г., на 70% по сравнению с родившимися в начале 1940-х годов. У женщин этот показатель неуклонно повышался: с 18,3 на 100 тыс. в 1991 г. до 30,0 на 100 тыс. в 2014 г., причем последовательное увеличение риска происходило среди поколений женщин, родившихся в 1940–1960 гг. Однако имеются данные о снижении заболеваемости у женщин, родившихся в последнее время. Экстраполяция этих тенденций показывает, что к 2035 г. среднее число новых случаев рака легких у мужчин сократится на 8%, а у женщин — на 69%. Лорте-Тьелент Дж. и соавт. показали, что в разных европейских регионах по-прежнему существуют значительные, но изменяющиеся различия в заболеваемости раком, связанной с употреблением табака. Как правило, высокая заболеваемость среди мужчин снижается, в то время как исходно более низкая заболеваемость среди женщин увеличивается, что приводит к сближению значений. В Дании, Исландии и Швеции заболеваемость раком легких у женщин была выше, чем у мужчин (35–64 года). При раке легких и гортани, где курение служит основным фактором риска, заболеваемость была самой высокой в Центральной и Восточной Европе, Южной Европе и странах Балтики. Несмотря на уменьшение распространенности курения среди женщин, заболеваемость раком легких, гортани и полости рта среди женщин увеличилась в большинстве стран Европы, но в странах Балтики она оставалась стабильной. При этом в Китае заболеваемость раком легких среди женщин тоже высокая. По мнению Джа П., это вызвано повышенным воздействием дыма от сжигания древесного угля в бытовых целях.

Рак молочной железы

Во всем мире в 2018 г. зарегистрировано около 2,1 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) у женщин, что составляет около четверти всех случаев злокачественных опухолей у женщин. Практически во всех странах мира РМЖ — самая частая опухоль и ведущая причина смерти.

Уровень заболеваемости РМЖ исторически был в 4–7 раз выше в США, чем в Китае или Японии. Когда китайские, японские или филиппинские женщины мигрируют в США, риск развития у них РМЖ возрастает в течение нескольких поколений и приближается к тому значению, которое отмечено у европеоидных американок. У женщин азиатского происхождения, родившихся на Западе, риск развития РМЖ был на 60% выше, чем у женщин азиатского происхождения, родившихся на Востоке. Среди тех, кто родился на Западе, риск определялся тем, родились ли их бабушки и дедушки, особенно бабушки, на Востоке или на Западе. Этнически специфичные показатели заболеваемости РМЖ в мигрирующем поколении были явно выше, чем в странах происхождения, в то время как показатели среди американцев азиатского происхождения, родившихся на Западе, приближались к уровню показателей заболеваемости РМЖ европеоидов в США. Следовательно, воздействие западного образа жизни оказало существенное влияние на риск развития РМЖ у азиатских мигрантов, прибывших в США. Бринтон Л.А. и соавт. показали, что повышенная заболеваемость в странах с более высоким уровнем дохода объясняется влиянием репродуктивных факторов риска.

Колоректальный рак

В 2018 г. было зарегистрировано около 1,8 млн новых случаев заболеваний колоректальным раком и 0,8 млн смертей. В целом колоректальный рак занимает третье место по заболеваемости, но второе — по смертности. Заболеваемость колоректальным раком примерно в три раза выше в странах с переходной экономикой по сравнению с другими странами. Согласно прогнозу, к 2030 г. глобальное бремя колоректального рака увеличится на 60% и составит более 2,2 млн новых случаев заболевания и 1,1 млн смертей. Заболеваемость и смертность от колоректального рака во всем мире варьируют (разница в показателях может достигать 10 раз), причем существуют явные различия между странами с разными уровнями развития, что указывает на расширение диспропорций и увеличение бремени в странах с переходной экономикой. Как правило, заболеваемость колоректальным раком и смертность при этом заболевании по-прежнему быстро растут во многих странах с низким и средним уровнем дохода; тенденции к стабилизации или снижению, как правило, наблюдают в высокоразвитых странах, где эти показатели остаются одними из самых высоких в мире.

Также существуют широко распространенные различия в статусе и стратегии скрининга колоректального рака. Их можно объяснить географическими несходствами в распространенности колоректального рака, экономическими ресурсами, структурой здравоохранения и инфраструктурой для поддержки скрининга, такими как способность идентифицировать целевую популяцию в группе риска и доступность регистра. Это заболевание можно рассматривать как маркер социально-экономического развития, и в странах, переживающих

значительный переходный период развития, показатели заболеваемости имеют тенденцию к равномерному росту. Риск развития рака толстой кишки повышен при использовании паттернов, характеризующихся высоким потреблением красного и обработанного мяса, и снижен при использовании паттернов, связанных с фруктами и овощами («здоровый стиль»). Никаких значимых ассоциаций для рака прямой кишки не наблюдается.

Рак предстательной железы

В последние годы во многих странах мира рак предстательной железы (РПЖ) занимает ведущие позиции и входит в тройку наиболее распространенных опухолей человека. Так, в 2018 г. РПЖ заболели 1,3 млн мужчин; примерно 400 тыс. из них умерли. Четко прослеживается, что уровень заболеваемости РПЖ очень высок у афроамериканцев в США (159,6 на 100 тыс.). Также высокий уровень заболеваемости был отмечен на островах Карибского бассейна (71,1 на 100 тыс.) и в районах южнее Сахары в Африке (17,5 на 100 тыс.). Однако количество смертельных случаев от РПЖ в Африке в 5 раз больше, чем среди афроамериканцев, или в 4 раза больше, чем среди мужчин, проживающих на Карибских островах. Существуют различия в уровнях заболеваемости и смертности между мужчинами африканского, азиатского, латиноамериканского и европейского происхождения, что подтверждает генетическую предрасположенность. Тем не менее изучено и доказано влияние и экологических факторов, так как между мужчинами одной и той же расы уровень заболеваемости РПЖ может быть разным.

Рак желудка

Рак желудка также входит в число наиболее распространенных опухолей в мире. Заболеваемость у мужчин почти в два раза выше, чем у женщин. Такая тенденция прослеживается во всем мире. Всего в 2018 г. зарегистрировано более 1 млн случаев рака желудка. Для рака желудка характерна высокая смертность. Заболеваемость раком желудка высока в азиатских государствах.

Хроническое инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* вызывает некардиальный рак желудка и низкодифференцированную мантиноклеточную лимфому из В-клеток. Было показано, что 660 000 случаев рака в мире в 2008 г. были связаны с *H. pylori*, что соответствует 32,4% 2 млн случаев рака, связанных с инфекционными агентами, и 5,2% 12,7 млн всех случаев рака, имевших место во всем мире. Подавляющее большинство онкологических заболеваний, связанных с *H. pylori* (650 000), были опухолями некардиального отдела желудка. *H. pylori* — основной фактор риска развития рака желудка, причем почти 90% новых случаев некардиального рака желудка вызвано этой бактерией.

Особенности эпидемиологии онкологических заболеваний в некоторых странах

Соединенные Штаты Америки

В США отмечено, что смертность от злокачественных новообразований начала снижаться в 1991 г. За 30 лет смертность снизилась почти на 30%. Этот

прогресс обусловлен долгосрочным снижением смертности от четырех локализаций: рак легкого, колоректальный рак, РМЖ, РПЖ. За последнее десятилетие снижение заболеваемости РМЖ и раком толстой кишки у женщин замедлилось, а рост заболеваемости РПЖ остановился. Напротив, в случае рака легкого снижение ускорилось с 3% до 5%. Недавнее снижение смертности от меланомы кожи также было резким после того, как Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств США (FDA), одобрила новые методы лечения метастатической меланомы. Также примечательно, что скорость прироста смертности от рака печени у женщин снизилась, а у мужчин стабилизировалась. Таким образом, замедление темпов развития опухолей некоторых локализаций, поддающихся раннему выявлению, сочетается с заметными улучшениями ситуации с другими распространенными видами рака.

Данные о заболеваемости раком среди населения в США собирают в рамках Программы наблюдения, эпидемиологии и итоговых результатов Национального института рака с 1973 г. и Национальной программы по борьбе с раком Центров по контролю и профилактике заболеваний. Регистры созданы с 1995 г. Некоторые статистические показатели представлены на рис. 2.2 и 2.3.

Прогнозируемые новые выявленные случаи



Прогнозируемое количество смертей

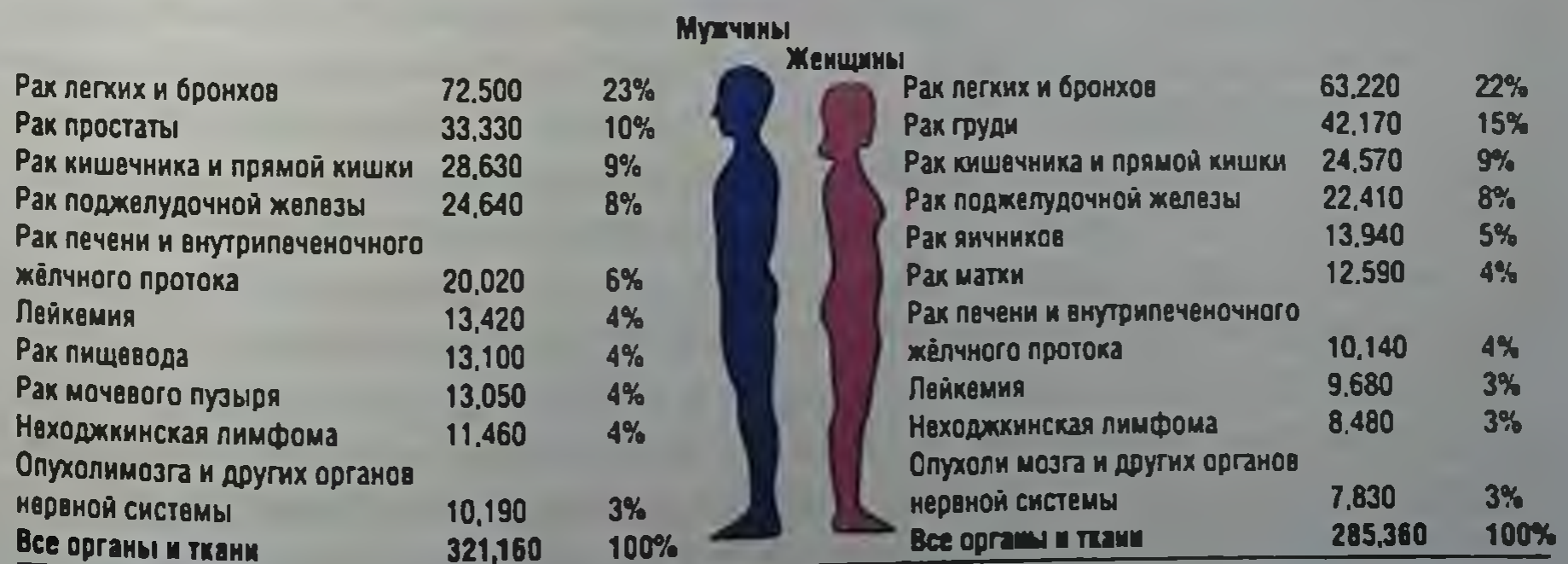


Рис. 2.2. Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний в Соединенных Штатах Америки в 2020 г. (по данным Американского онкологического общества)

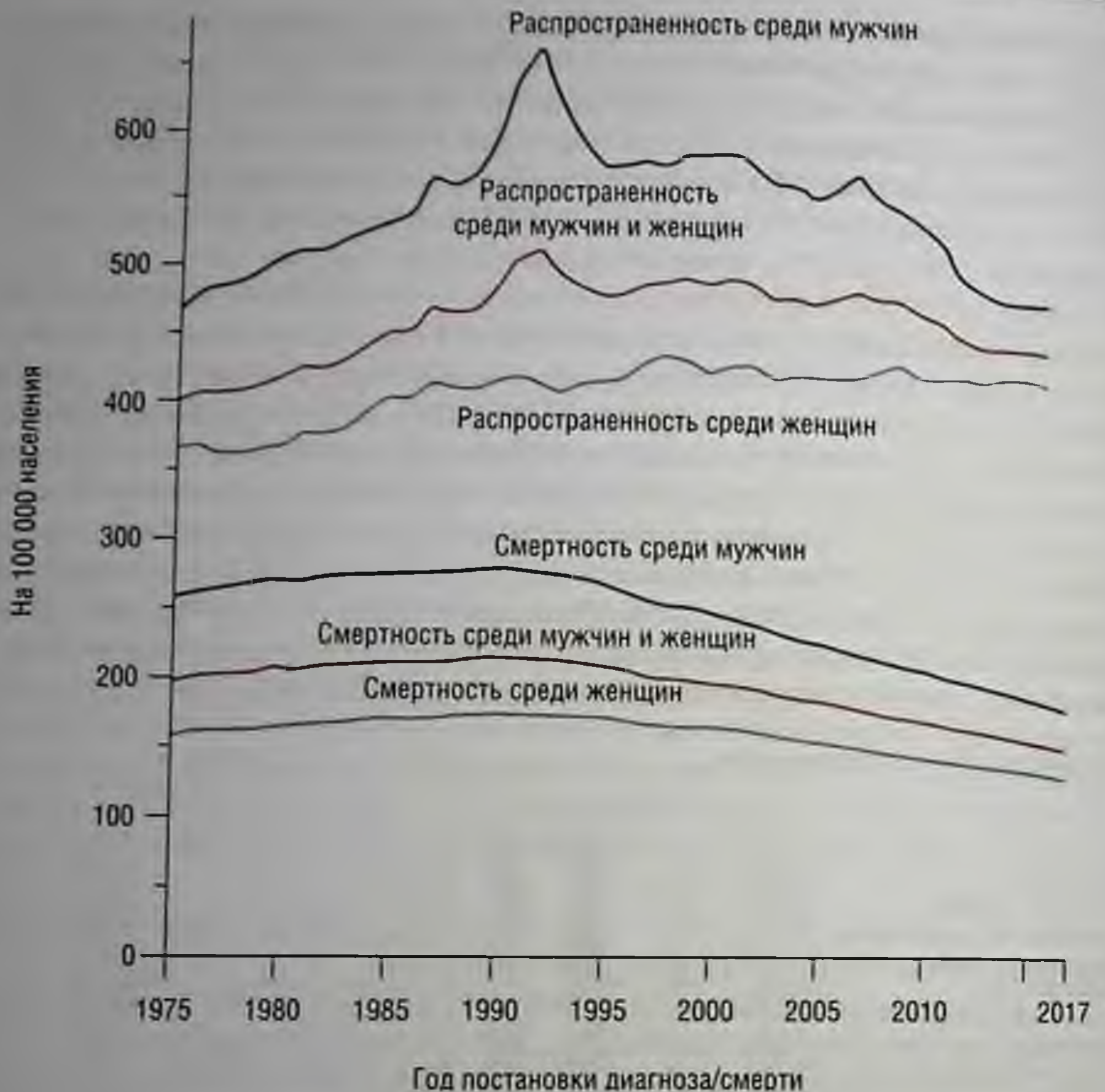


Рис. 2.3. Показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в США по годам (по данным Американского онкологического общества)

Общий уровень заболеваемости РПЖ быстро снизился с 2007 по 2014 г. и стабилизировался к 2016 г. Резкое падение заболеваемости РПЖ объясняется снижением количества тестов на ПСА из-за растущей озабоченности по поводу гипердиагностики. Тем не менее, общее снижение заболеваемости РПЖ маскирует отсроченную заболеваемость, и рекомендации по применению теста на ПСА в качестве скринингового были пересмотрены для мужчин в возрасте 55–69 лет; было отмечено, что «скрининг дает небольшую потенциальную пользу» в виде снижения смертности от РПЖ «у некоторых мужчин».

Общий уровень заболеваемости раком у женщин оставался в целом стабильным в течение последних нескольких десятилетий, поскольку снижение заболеваемости раком легких было компенсировано постепенным снижением уровня заболеваемости раком шейки матки и увеличением или стабильностью показателей по другим локализациям. Незначительный рост заболеваемости РМЖ (примерно на 0,3% в год) с 2004 г. объясняют, по крайней мере частично,

продолжающимся снижением коэффициента фертильности, а также ростом случаев ожирения — факторов, которые также могут способствовать продолжающемуся росту заболеваемости раком тела матки (1,3% в год с 2007 г.).

Заболеваемость раком легких у мужчин продолжает снижаться вдвое быстрее, чем у женщин, что отражает исторические различия в потреблении табака и отказе от него, а также рост распространенности курения среди женщин в некоторых возрастных группах. Однако характер курения не полностью объясняет более высокий уровень заболеваемости раком легких у молодых женщин по сравнению с мужчинами, родившимися примерно в 1960-х годах. В отличие от рака легких, структура заболеваемости колоректальным раком в целом схожа у мужчин и женщин — с быстрым снижением в течение 2000-х годов в результате широкого применения колоноскопии. Примечательно, что снижение общей заболеваемости колоректальным раком маскирует рост среди взрослых в возрасте до 55 лет на 2% в год с середины 1990-х годов. Также продолжает расти заболеваемость раком почки, поджелудочной железы, печени, полости рта и глотки и меланомой кожи.

Для всех вместе взятых стадий пятилетняя выживаемость самая высокая при РПЖ (98%), меланоме кожи (92%) и РМЖ (90%), а самая низкая — при раке поджелудочной железы (9%), печени (18%), легкого (19%) и пищевода (20%). Показатели выживаемости среди чернокожих пациентов ниже, чем среди белых, по всем локализациям, кроме рака почек и поджелудочной железы, для которых они одинаковы. Наибольшие различия между черным и белым населением в абсолютном выражении наблюдают для меланомы (25%) и рака тела матки (22%), рака полости рта и глотки (19%), а также рака мочевого пузыря (14%). Хотя эти различия частично отражают более позднюю стадию заболевания на момент постановки диагноза у чернокожих пациентов, темнокожие также имеют более низкую специфическую для стадии выживаемость для большинства локализаций опухолей. После поправки на пол, возраст и стадию постановки диагноза относительный риск смерти после постановки диагноза рака у чернокожих пациентов на 33% выше, чем у белых. Разница еще больше среди американских индейцев и коренных жителей Аляски, среди которых риск смерти от рака на 51% выше, чем для белых.

Смертность — лучший индикатор прогресса в борьбе со злокачественными новообразованиями, чем заболеваемость или выживаемость, поскольку на нее меньше влияют ошибки, возникающие в результате изменений в методах оценки. Смертность от рака росла на протяжении большей части XX в., в основном из-за быстрого роста смертности от рака легких среди мужчин в результате табачной эпидемии. Сокращение курения, а также расширение возможностей раннего выявления и лечения привели к постоянному снижению уровня смертности от рака с 215,1 на 100 тыс. населения в 1991 г. (пик показателя смертности) до 152,4 на 100 тыс. населения в 2017 г.

Таким образом, непрерывное снижение уровня смертности в США от рака с 1991 г. привело к общему снижению смертности на 29% (2,9 млн человек в абсолютных числах). Этот устойчивый прогресс во многом обусловлен сокращением курения и последующим снижением смертности от рака легких.

Также внесли свой вклад прорывы в лечении, например в отношении гемополитических и лимфоидных злокачественных новообразований как у детей, так и у взрослых, а в последнее время 3 иммунотерапия ингибиторами контрольных точек и таргетная терапия меланомы. Тем не менее, прогресс в отношении рака, который поддается раннему выявлению посредством скрининга, замедляется (например, РМЖ, РПЖ и колоректальный рак), и сохраняются существенные расовые и географические различия в отношении поддающихся профилактике видов рака, таких как рак шейки матки и рак легкого.

Германия

Уже в 1928 г. рак стал второй причиной смерти в Германии, после туберкулеза. Он был назван «врагом номер один», но в связи с утечкой мозгов в тот период, научные исследования не несли никаких результатов. Тем не менее, была начата интенсивная пропаганда раннего выявления РМЖ, рака толстой кишки и злокачественных гинекологических заболеваний. Был создан немецкий реестр рака, с учетом патологии и заболеваемости. Кроме того, в 40-е годы XX в. началась агрессивная антитабачная компания, включающая запрет на рекламу табачных изделий, ограничение курения в общественных местах и разъяснительную работу с населением. Помимо этого, были приняты меры по ограничению профессиональных рисков, связанных с работой с вредными веществами, — асбестом, хроматом и т.д.

В настоящее время рак — по-прежнему вторая причина смерти в Германии, только теперь — после сердечно-сосудистых заболеваний. При этом стоит учитывать, что средняя продолжительность жизни в стране значительно возросла за последние двадцать лет, при постоянном снижении смертности от онкологических заболеваний. До начала 80-х годов от рака умирало более 2/3 больных, сегодня более половины немецких больных с онкологическими заболеваниями достигают стойкой ремиссии.

В целом, исходя из статистических данных за 2020 г. (рис. 2.4), можно констатировать, что эпидемиологические показатели в Германии соответствуют общемировым трендам в развитых странах.



Рис. 2.4. Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний в 2020 г. в Германии (по данным Всемирного обзора онкологических заболеваний)

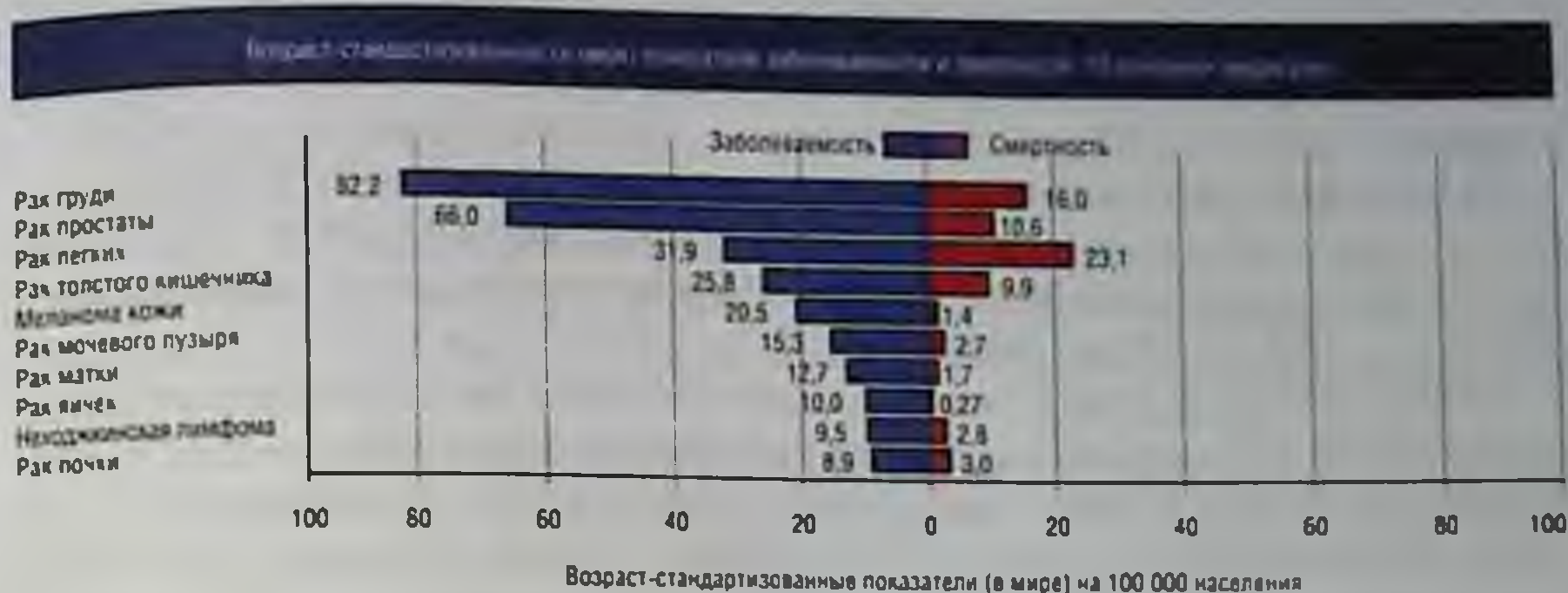


Рис. 2.4. Продолжение

КАЗАХСТАН, УЗБЕКИСТАН, КЫРГЫЗСТАН

Казахстан

Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований за последние 10 лет в Казахстане демонстрирует нестойкие тенденции. С 2011 по 2015 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями всех локализаций в Казахстане («грубый показатель») последовательно нарастала, со 183 до 207,7 на 100 тыс. населения, прирост за этот период составил 13,5%, в среднем по 2,7% в год.

В определенной мере причинами роста заболеваемости стали увеличение продолжительности жизни казахстанцев, улучшение диагностики и учета злокачественных новообразований, повышение качества работы онкологической службы — рост выявляемости патологии за счет внедрения скрининговых профилактических осмотров населения, подготовки кадров.

С 2016 г. наметилась некоторая тенденция снижения уровня заболеваемости, и к 2019 г. показатель снизился на 5,3%, с 206,8 до 195,9 на 100 тыс. населения, среднегодовой темп снижения составил 1,8%.

В 2020 г., на фоне ухудшения эпидемиологической ситуации по коронавирусной инфекции, заболеваемость раком в Казахстане снизилась более значительно — на 11,5%, со 195,9 до 173,4 на 100 тыс. нас. Причины — в вынужденных ограничениях доступности помощи, сокращении объемов скрининговых мероприятий.

В целом за анализируемое десятилетие заболеваемость злокачественными новообразованиями в Казахстане снизилась на 5,2%, с 183,0 до 173,4 на 100 тыс. населения.

В рассматриваемом десятилетии она достаточно стабильна, на I ранговом месте с удельным весом в 2020 г. 13,3% — рак молочной железы — с ростом заболеваемости за десятилетие на 7,2%, с 21,3 до 22,8 на 100 тыс. населения. Максимальный уровень показателя зафиксирован в 2019 г. — 26,6 на 100 тыс. населения.

На II ранговом месте, все годы десятилетия, с удельным весом в 2020 г. 10,4% — рак легкого, трахеи и бронхов — со снижением заболеваемости.

в основном за счет 2020 г., на 14,5%, с 20,9 до 17,9 на 100 тыс. населения. Максимальный уровень показателя зафиксирован в 2015 г. — 22,5 на 100 тыс. населения.

На III месте все годы исследования, с удельным весом 7,7% в 2020 г. — рак желудка, со снижением уровня заболеваемости на 18,2%, с 16,2 до 13,2 на 100 тыс. населения. Максимальный уровень показателя зафиксирован в 2015 г. — 16,5 на 100 тыс. населения.

Последующие ранговые места, по нарастанию, с небольшими колебаниями по годам, в Казахстане занимают рак шейки матки (2020 г. — 5,15%), рак ободочной кишки (5,06%), рак прямой кишки (4,5%), рак пищевода (3,3%) и рак предстательной железы (3,0%). В 2020 г. уровни заболеваемости раком ободочной кишки (+9,1% с 2011 г.) и раком прямой кишки (+4%) превысили заболеваемость раком пищевода, уровень которой за десятилетие снизился на 29,1%.

За период наблюдения (2011–2020 гг.) возросла также заболеваемость населения раком шейки матки — на 1%, с 8,8 до 8,9 на 100 тыс. населения, раком предстательной железы — на 2,8%, с 5,0 до 5,1 на 100 тыс. населения.

Узбекистан

В 2019 г. в Республике Узбекистан впервые в жизни выявлено 24 648 случаев злокачественных новообразований (ЗН), в том числе 10 511 у пациентов мужского пола и 14 137 у пациентов женского пола соответственно.

Показатель заболеваемости злокачественными опухолями на 100 тыс. населения Республики Узбекистан составил 74,1, что на 5,4% выше, чем в 2018 г., и на 29,7% выше, чем в 2009 году. В структуре заболеваемости ЗН за 2019 г. лидирующие позиции сохраняют рак молочной железы, желудка и шейки матки с показателями заболеваемости 11,2; 5,7; и 5,6 на 100 тыс. населения соответственно.

Основной объем контингента больных, состоявших на диспансерном учете в 2019 г., формировался из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,4%), кожи (8,6%), шейки матки (8,5%), тела матки (4,7%), яичника (4,1%), головного мозга (3,9%), желудка (3,8%), почек (3,2%), неходжкинских лимфом (3,1%), злокачественных лимфом (2,9%), костей и суставов (2,7%), бронхов и легких (2,4%) (суммарно 67,5%). Больные с меланомой составляют 1%. 40 613 пациента, или 39,4% (2018 г. 39,0%) всех больных со злокачественными новообразованиями, находившихся под наблюдением онкологических учреждений, состояли на учете 5 лет и более.

Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют с опухолями молочной железы (22,4%), новообразованиями кожи (10,7%), шейки матки (8,8%), тела матки (5,9%), яичника (4,2%), злокачественными лимфомами (3,5%), неходжкинскими лимфомами (3,5%), головного мозга (3,2%), костей и суставов (3,1%), желудка (3,1%), почек (3,0%) (суммарно 76,7%).

Степень распространенности опухолевого процесса является одной из важных составляющих прогнозов онкологических заболеваний. В 2019 г. 48,1% злокачественных новообразований были диагностированы в I–II стадиях заболевания (2015 г. — 40,4%), 27,1% — в III стадии (2015 г. — 39,4%) и 14,2% — в IV стадии

(2015 г. — 16,0%), т.е. показатель запущенности за последние 5 лет снизился на 1,8%.

Наиболее высокий удельный вес опухолей IV стадии зафиксирован в следующих регионах: Ташкентская область (25,8%), Сырдарьинская область (24,4%), Республика Каракалпакстан (21,1%), Бухарская область (18,3%).

Показатель запущенности (IV ст.) максимален при следующих новообразованиях: рак пищевода — 17,4%, рак желудка — 24,4%, рак предстательной железы — 20,5%.

Достаточно высокие показатели запущенности отмечены при злокачественных новообразованиях наружных локализаций (III и IV ст.): меланома — 25,1%, рак шейки матки — 28,4%.

Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза из взятых на учет в предыдущем году, составила 19,6% (в 2015 г. — 23,2%, в 2016 г. — 22,3% в 2017 г. — 22,4%, в 2018 г. — 20,7%). В течение последних 5 лет наблюдается динамическое уменьшение данного показателя.

Кыргызстан

В Кыргызской Республике, как и во многих странах, неинфекционные заболевания являются основной причиной нетрудоспособности, заболеваемости и преждевременной смертности населения.

В период с 2000 по 2020 г. в республике увеличилось абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями: если в 2000 г. было зарегистрировано 4461, то к концу 2020 г. их число возросло до 5377.

Показатели заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний стабильны. Если в 2008 г. число новых случаев составило 86,1 на 100 тыс. населения, то в 2020 г. — 81,7. По причине смертности от всех заболеваний злокачественные новообразования занимают второе место после болезней органов кровообращения. Показатель смертности в 2008 году составил 54,9 на 100 тыс. населения, в 2020 г. — 53,7.

В 2020 г. наибольшее количество пациентов со злокачественными новообразованиями зарегистрировано в Чуйской области — 113,4 на 100 тыс. населения, далее в Иссык-Кульской области — 100,0 на 100 тыс. населения, Нарынской области — 99,3 и г. Бишкек — 98,4.

Из общего числа больных злокачественными новообразованиями мужчины составили 2551, женщины — 3162. Так, 56,1% больных приходится на возрастную группу 35–64 года.

В структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения I место занимает рак желудка (15,2 на 100 тыс. населения), II место — рак легкого (10,9 на 100 тыс. населения), III место — рак печени и внутрипеченочных желчных протоков (6,0 на 100 тыс. населения), IV место — рак предстательной железы (3,7 на 100 тыс. населения).

Заболеваемость среди женского населения распределилась несколько иначе: I место занимает рак молочной железы (18,5 на 100 тыс. населения), II место — рак шейки матки (13,0 на 100 тыс. населения), III место — рак желудка (6,1 на 100 тыс. населения), IV место — рак яичников (4,8 на 100 тыс. населения).

В Кыргызской Республике, в сравнении со странами с лидирующей экономикой, показатели запущенности высокие, большинство больных выявляется в III стадии, что обуславливает высокую годовую летальность.

Показатели запущенности (IV ст. заболевания) составляет 29,7%, по г. Бишкеку — 14,8%. Наиболее высокие показатели при раке легкого — 43,1% и желудка — 41,9%. По наружным локализациям запущенными считаются III и IV стадии: рак прямой кишки — 72,7%, предстательной железы — 71,7%, шейки матки — 46,6% и молочной железы — 38,8%.

Представленные показатели свидетельствуют о недостаточной осведомленности населения о факторах риска, профилактике рака и низкой онкологической настороженности врачей первичного звена, являются основным показателем эффективности работы всей системы здравоохранения в вопросах профилактики и ранней диагностики.

Российская Федерация

По данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2019 г. в РФ впервые выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (291 497 и 348 894 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%.

К периоду начала пандемии в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 928 338 пациентов. Совокупный показатель распространенности составил 2676,6 на 100 тыс. населения. Диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологически в 94,3% случаев (в 2009 г. — в 84,5%), наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза наблюдали при опухолях поджелудочной железы (70,6%), печени (73,8%), трахеи, бронхов, легкого (82,7%), почки (88,0%), костей и суставных хрящей (91,3%). Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям: I стадия — 32,3%; II — 25,1%; III — 17,6%; IV — 19,8% (в 2009 г. IV стадия — 22,5%) (табл. 2.1).

Ведущие локализации в общей (с учетом и мужчин, и женщин) структуре онкологической заболеваемости: кожа (13,1%, с меланомой — 15,0%), молочная железа (11,6%), трахея, бронхи, легкое (9,4%), ободочная кишка (7,1%), предстательная железа (7,1%), желудок (5,7%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,0%), лимфатическая и кровеносная ткань (4,8%), тело матки (4,2%), почка (3,9%), поджелудочная железа (3,1%), шейка матки (2,7%), мочевого пузыря (2,7%), яичник (2,2%).

Первые места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России распределены следующим образом: опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,3%), предстательной железы (15,7%), кожи (10,6%, с меланомой — 12,2%), желудка (7,1%), ободочной кишки (6,8%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (5,6%), лимфатической и кровеносной ткани (5,1%), почки (4,7%), мочевого пузыря (4,6%), поджелудочной железы (3,3%), пищевода (2,2%). Значимую по удельному весу группу у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 25,8% всех злокачественных новообразований.

Таблица 2.1. Динамика заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями до пандемии COVID-19

Локализация, нозологическая форма	Годы											Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %	
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019			
Оба пола (стандартизованные показатели на 100 000 населения, мировой стандарт)														
Все новообразования	227,37	231,06	228,07	227,55	229,22	235,24	241,35	242,61	246,58	246,77	249,54	1,04	11,05	
Губа	1,42	1,35	1,14	1,09	1,02	0,99	0,94	0,88	0,81	0,78	0,74	-6,42	-47,47	
Полость рта	3,45	3,49	3,52	3,49	3,59	3,67	3,86	3,96	3,95	4,11	4,12	2,01	22,59	
Глотка	2,26	2,21	2,05	2,15	2,15	2,24	2,37	2,37	2,40	2,50	2,58	1,77	19,59	
Пищевод	3,16	3,22	3,15	3,08	3,09	3,07	3,18	3,17	3,21	3,18	3,19	0,13*	1,28*	
Желудок	17,17	16,82	15,79	15,20	15,00	14,77	14,50	14,09	13,88	13,55	13,11	-2,55	-22,38	
Ободочная кишка	13,50	13,69	13,64	13,67	13,75	14,24	14,72	14,90	15,34	15,58	16,07	1,82	20,21	
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	10,70	10,88	10,71	10,80	10,69	10,98	11,31	11,25	11,37	11,63	11,80	0,98	10,39	
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	2,86	2,79	2,73	2,62	2,77	2,87	3,14	3,20	3,35	3,31	3,46	2,56	29,78	
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1,24	1,34	1,29	1,23	1,25	1,28	1,25	1,30	1,37	1,28	1,31	0,35*	3,53*	
Поджелудочная железа	6,30	6,35	6,12	6,18	6,13	6,5	6,78	6,98	6,96	7,02	7,18	1,63	17,96	
Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	0,43	0,42	0,43	0,42	0,43	0,43	0,43	0,43	0,44	0,41	0,41	-0,19*	-1,90*	
Гортань	3,09	3,13	3,02	3,05	2,95	2,84	2,90	2,97	2,89	2,91	2,77	-0,95	-9,00	

Окончание табл. 2.1

Локализация, нозологическая форма	Годы											Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
Трахея, бронхи, легкое	25,33	25,18	24,04	23,55	23,54	23,46	24,15	23,77	24,11	23,64	22,68	-0,69	-6,64
Кости и суставные хрящи	1,04	1,03	1,01	1,01	0,90	0,89	0,89	0,88	0,86	0,83	0,87	-2,32	-20,58
Меланома кожи	3,75	3,95	3,99	3,97	4,00	4,13	4,39	4,45	4,67	4,73	4,89	2,60	30,37
Кожа (без меланомы)	24,41	25,82	25,74	25,18	25,14	26,29	26,75	26,75	27,50	27,46	28,82	1,33	14,39
Соединительная и другие мягкие ткани	1,79	1,80	1,80	1,73	1,69	1,68	1,73	1,79	1,78	1,75	1,70	-0,29	-2,81
Почка	8,70	8,78	9,06	8,99	9,39	9,70	9,77	10,09	10,35	10,01	10,14	1,77	19,60
Мочевой пузырь	5,65	5,85	5,69	5,80	5,80	5,84	6,17	6,26	6,45	6,41	6,29	1,36	14,71
Головной мозг и другие отделы ЦНС	4,02	4,14	4,08	4,07	4,25	4,31	4,62	4,49	4,46	4,45	4,29	1,05	11,11
Щитовидная железа	4,52	4,55	4,87	4,91	4,85	5,07	5,47	5,93	6,00	6,36	6,76	4,13	53,45
Лимфатическая и кровеносная ткань	13,00	13,00	12,53	12,66	12,78	13,06	13,59	13,93	14,07	14,16	14,41	1,34	14,42

* Различия статистически незначимы.

РМЖ (21,2%) — ведущая онкологическая патология среди женского населения, далее следуют злокачественные новообразования кожи (15,2%, с меланомой — 17,2%), тела матки (7,8%), ободочной кишки (7,3%), шейки матки (5,0%), лимфатической и кроветворной ткани (4,7%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (4,4%), желудка (4,4%), яичника (4,1%), трахеи, бронхов, легкого (3,8%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,8%), при этом опухоли половых органов составляют 17,6% всех злокачественных новообразований у женщин.

Удельный вес злокачественных новообразований органов пищеварения у женщин (23,0%) ниже аналогичного показателя (31,3%) у мужчин. У мужчин высокий удельный вес приходится на опухоли органов дыхания (19,4%), у женщин доля этих опухолей в 5 раз ниже (4,2%).

Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,0%): у мужчин — 20,4%; у женщин — 15,9%.

Различия в возрастной структуре заболеваемости мужского и женского населения проявляются отчетливо после 30 лет. Удельный вес злокачественных новообразований в возрасте 30–49 лет в группе заболевших женщин (14,0%) выше, чем в группе заболевших мужчин (8,0%).

В возрастной группе 60 лет и старше диагностируют 72,3% случаев заболевания в мужской и 66,7% в женской популяциях.

Доля злокачественных новообразований у детей (0–14 лет) среди заболевших мужского пола составляет 0,60% (1736 случаев), среди заболевших женского пола — 0,41% (1446 случаев). Доля злокачественных новообразований у детей (0–17 лет) среди заболевших мужского пола составляет 0,70% (2029 случаев), среди заболевших женского пола — 0,50% (1730 случаев). Удельный вес злокачественных новообразований у подростков (15–19 лет) составляет 0,18% (1131 случай).

У всех заболевших в возрасте до 30 лет наиболее часто развиваются гемобластозы (31,7%), злокачественные опухоли головного мозга и других отделов нервной системы (9,6%), щитовидной железы (9,5%), кожи с меланомой (5,4%), шейки матки (5,2%), соединительной и других мягких тканей (3,7%), яичника (3,4%), молочной железы (3,3%), почки (3,2%).

В возрастной группе 30–59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (16,4%), кожи с меланомой (10,7%), трахеи, бронхов, легкого (8,0%), шейки матки (6,2%), кроветворной и лимфатической ткани (5,5%), тела матки (5,3%), ободочной кишки (4,7%), почки (4,6%), желудка (4,4%).

В структуре заболеваемости людей пожилого возраста (60 лет и старше) преобладают опухоли кожи с меланомой (17,0%), трахеи, бронхов, легкого (10,2%), молочной железы (9,8%), ободочной кишки (8,2%), желудка (6,3%).

Удельный вес гемобластозов в структуре заболеваемости людей молодого возраста (0–29 лет) выше у мужчин (38,9%), чем у женщин (25,9%), что связано прежде всего с высокой распространенностью у молодых женщин злокачественных опухолей щитовидной железы (13,6%), шейки матки (9,3%), головно-

го мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС; 7,4%), яичника (6,2%), молочной железы (5,9%), кожи с меланомой (5,9%).

Структура распространенности злокачественных новообразований у мужчин в возрасте 30–59 лет принципиально отличается от структуры распространенности женщин того же возраста. У мужчин доминируют новообразования трахеи, бронхов, легкого (15,5%), кожи с меланомой (11,0%), почки (7,2%), лимфатической и кроветворной ткани (7,0%), желудка (6,8%). У женщин — опухоли молочной железы (27,5%), шейки матки (10,5%), кожи с меланомой (10,5%), тела матки (9,0%), яичника (6,0%).

В возрастной группе 60 лет и старше у мужчин доминируют опухоли предстательной железы (19,3%), трахеи, бронхов, легкого (16,6%), кожи с меланомой (12,9%), желудка (7,4%), ободочной кишки (7,4%); у женщин — опухоли кожи с меланомой (20,7%), молочной железы (18,5%), ободочной кишки (8,9%), тела матки (7,4%), желудка (5,3%).

В 2019 г. в России умерли 1 798 307 человек (в 2018 г. — 1 828 910). Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований составило 294 400 (в 2018 г. — 293 704; в 2009 г. — 290 737); из них мужчин было 53,6%, женщин — 46,4%. В мужской и женской популяциях за последние 5 лет не наблюдается статистически значимого изменения абсолютного числа умерших от злокачественных новообразований. При этом от злокачественных новообразований умерли 715 детей в возрасте 0–14 лет, 842 — в возрасте 0–17 лет; 236 — в возрасте 15–19 лет.

До пандемии COVID-19 (2019 г.) в структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимали второе место (16,4%; в 2018 г. — 16,1%) после болезней системы кровообращения (46,8%; в 2018 г. — 46,8%), опередив травмы и отравления (7,7%; в 2018 г. — 7,9%). При этом в начале 2000-х годов травмы и отравления были на втором месте, однако с 2006 г. они стали существенно уступать смертности от новообразований, переместившись на третье место. Удельный вес злокачественных новообразований в структуре смертности мужского населения составил 17,6% (в 2018 г. — 17,3%); женского — 15,2% (в 2018 г. — 14,8%).

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,0%), желудка (9,3%), ободочной кишки (8,0%), молочной железы (7,4%), поджелудочной железы (6,7%), лимфатической и кроветворной ткани (5,6%), прямой кишки (5,6%) (табл. 2.2). Структура смертности от злокачественных новообразований мужского и женского населения имеет существенные различия. Более 1/4 (25,5%) случаев смерти мужчин обусловлены раком трахеи, бронхов, легкого, далее следуют опухоли желудка (10,1%), предстательной железы (8,4%), ободочной кишки (6,5%), поджелудочной железы (6,1%), прямой кишки (5,4%), лимфатической и кроветворной ткани (5,1%), губы, полости рта и глотки (4,9%), печени (3,8%).

В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (15,9%). Далее следуют новообразования ободочной кишки (9,7%), желудка (8,3%), поджелудочной железы (7,3%),

Таблица 2.2. Динамика смертности населения России от злокачественных новообразований до пандемии COVID-19

Локализация, нозологическая форма	Годы										Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %	
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018			2019
Оба пола (стандартизованные показатели на 100 000 населения, мировой стандарт)													
Все новообразования	125,21	123,95	120,19	117,66	116,79	114,59	114,79	112,78	108,97	108,56	106,79	-1,57	-14,43
Губа, полость рта, глотка	4,07	4,13	4,10	4,07	4,13	4,09	4,16	4,27	4,02	4,14	3,97	-0,06*	-0,60*
Пищевод	2,92	2,82	2,86	2,69	2,69	2,72	2,74	2,69	2,67	2,65	2,66	-0,83	-7,94
Желудок	14,73	14,16	13,27	12,55	12,24	11,86	11,33	10,90	10,26	9,94	9,52	-4,30	-34,75
Тонкий кишечник	0,47	0,46	0,48	0,44	0,45	0,45	0,45	0,45	0,42	0,42	0,41	-1,27	-11,83
Ободочная кишка	8,40	8,34	8,12	8,07	8,06	7,93	8,13	7,98	7,75	7,73	7,69	-0,82	-7,82
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	6,77	6,68	6,37	6,44	6,35	6,09	6,17	5,93	5,76	5,66	5,60	-1,91	-17,29
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	3,60	3,55	3,51	3,46	3,54	3,62	3,76	3,69	3,63	3,66	3,74	0,55	5,65
Поджелудочная железа	6,48	6,53	6,35	6,48	6,35	6,54	6,59	6,80	6,58	6,59	6,92	0,56	5,73
Гортань	2,10	2,06	1,92	1,89	1,83	1,76	1,70	1,66	1,65	1,58	1,55	-3,08	-26,35
Трахея, бронхи, легкие	22,54	22,43	21,34	20,81	20,70	20,26	20,23	19,94	19,13	19,08	18,43	-1,90	-17,22
Кости и суставные хрящи	0,83	0,78	0,76	0,71	0,65	0,58	0,60	0,56	0,51	0,48	0,47	-5,92	-44,64
Меланома кожи	1,52	1,57	1,47	1,47	1,48	1,51	1,50	1,49	1,48	1,44	1,37	-0,72	-6,96

Окончание табл. 2.2

Локализация, нозологическая форма	Годы											Среднегодовой темп прироста, % ⁿ	Прирост, % ^o
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
Кожа (без меланомы)	0,63	0,65	0,59	0,58	0,54	0,52	0,53	0,51	0,49	0,48	0,46	-3,31	-28,01
Мезотелиальные и мягкие ткани	1,59	1,49	1,53	1,48	1,36	1,39	1,43	1,40	1,39	1,41	1,43	-1,03	-9,70*
Почка	3,78	3,68	3,59	3,43	3,42	3,36	3,27	3,34	3,12	3,10	3,08	-2,03	-18,29
Мочевой пузырь	2,68	2,57	2,53	2,38	2,36	2,25	2,22	2,11	2,05	2,00	1,99	-3,12	-26,65
Мозговые оболочки, головной и спинной мозг, а также дру- гие отделы ЦНС	3,49	3,53	3,55	3,54	3,61	3,50	3,65	3,63	3,46	3,61	3,44	0,01*	0,05*
Лимфатическая и кроветворная ткань	6,97	6,76	6,47	6,34	6,45	6,39	6,63	6,51	6,41	6,39	6,40	-0,56	-5,40

* Различия статистически незначимы

трахеи, бронхов, легкого (7,1%), лимфатической и кроветворной ткани (6,1%), прямой кишки (5,8%), яичника (5,5%), тела (5,0%) и шейки (4,7%) матки.

Структура смертности от злокачественных новообразований в различных возрастно-половых популяционных группах имеет принципиальные различия. В младших (0–29 лет) возрастных группах доминирует смертность от злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (29,5%), головного мозга и других отделов ЦНС (20,8%), мезотелиальных и мягких тканей (9,4%), костей (6,8%). Существенна роль рака шейки матки и яичника как причины смерти женщин моложе 30 лет (8,0 и 4,4% соответственно).

В возрастной группе 30–39 лет основные причины смерти у мужчин — опухоли лимфатической и кроветворной ткани (16,8%), головного и спинного мозга (12,7%), желудка (9,5%), трахеи, бронхов, легкого (8,4%); у женщин — шейки матки (24,0%), молочной железы (19,4%), лимфатической и кроветворной ткани (8,5%), желудка (6,5%).

У мужчин в возрасте 40–49 лет структура смертности выглядит следующим образом: опухоли трахеи, бронхов, легкого (18,1%), губы, полости рта и глотки (10,5%), желудка (10,2%), лимфатической и кроветворной ткани (7,8%). У женщин в возрасте 40–49 лет основная причина смерти — злокачественные опухоли молочной железы (23,5%), шейки матки (16,3%), яичника (8,0%), желудка (6,6%).

В возрасте 50–59 лет в структуре смертности у мужчин первые три места занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (27,2%), желудка (9,4%), губы, полости рта и глотки (7,9%). У женщин причиной смерти чаще становятся опухоли молочной железы (21,1%) и яичника (8,0%), далее идут опухоли шейки матки (7,4%), трахеи, бронхов, легкого (7,1%).

В возрастной группе 60–69 лет у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (30,2%) и желудка (10,0%) на третье место выходят опухоли предстательной железы (6,4%), на четвертое — опухоли поджелудочной железы (6,1%); у женщин — опухоли молочной железы (16,7%), ободочной кишки (8,5%), трахеи, бронхов, легкого (8,0%), поджелудочной железы (3,8%).

После 70 лет у мужчин в структуре смертности лидируют опухоли трахеи, бронхов, легкого (22,1%), предстательной железы (14,5%), желудка (10,6%), ободочной кишки (8,7%); у женщин — опухоли молочной железы (13,1%), ободочной кишки (12,5%), желудка (9,9%), поджелудочной железы (8,4%).

За последнее десятилетие также увеличился средний возраст умерших — с 66,1 до 67,6 лет: у мужчин — с 65,1 до 66,6 лет; у женщин — с 67,2 до 68,9 лет.

Сводные стандартизованные данные по заболеваемости, смертности и их приросте за период 2009–2019 гг. представлены в табл. 2.3 и 2.4. Для наглядности показатель заболеваемости ранжирован по трем категориям:

- I категория — 0–10 на 100 тыс. населения (низкий уровень);
- II категория — 10–20 на 100 тыс. населения (переходный уровень);
- III категория — более 20 на 100 тыс. населения (высокий уровень).

Также введен еще один условный показатель — отношение заболеваемости к смертности.

Таблица 2.3. Заболеваемость и смертность среди женского населения России в 2019 г.

Локализация опухоли, нозологическая форма	Заболеваемость в 2019 г.	Прирост заболеваемости за 10 лет, %	Категория по заболеваемости	Смертность в 2019 г.	Прирост смертности за 10 лет, %	Соотношение «заболеваемость / смертность»
Пищевод	1,1	13,75	I	0,83	-1,47*	1,33
Желудок	8,77	-22,2	I	6,00	-36,65	1,46
Ободочная кишка	14,46	16,18	II	6,56	-11,36	2,20
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	9,43	7,28	I	4,20	-21,25	2,25
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	2,12	17,41	I	2,32	-1,42*	0,91
Поджелудочная железа	5,68	25,08	I	5,27	8,27	1,08
Гортань	0,41	18,72	I	0,17	0,54*	2,41
Трахея, бронхи, легкое	7,97	20,44	I	5,49	-0,75*	1,45
Кости и суставные хрящи	0,78	-13,99	I	0,35	-42,17	2,23
Меланома кожи	5,06	26,65	I	1,19	-8,88	4,25
Кожа (без меланомы)	28,97	17,86	III	0,32	-36,06	90,53
Мезотелиальные и мягкие ткани	1,57	-1,34*	I	1,19	-8,55*	1,32
Молочная железа	53,34	21,61	III	13,59	-20,69	3,92
Шейка матки	15,38	19,55	II	5,01	-1,68*	3,07
Тело матки	18,75	23,93	II	3,94	-11,07	4,76
Яичник	11,02	4,38	II	4,89	-15,59	2,25
Почка	7,46	17,58	I	1,68	-21,57	4,44
Мочевой пузырь	2,26	25,42	I	0,59	-25,47	3,83
Мозговые оболочки, головной и спинной мозг и др. части ЦНС	3,77	13,25	I	2,94	0,48*	1,28
Лимфатическая и кроветворная ткань	12,88	16,93	II	5,13	-6,62	2,51

* Различие статистически незначимо.

Таблица 2.4. Показатели заболеваемости и смертности среди мужского населения России в 2019 г.

Локализация опухоли, нозологическая форма	Заболеваемость в 2019 г.	Прирост заболеваемости за 10 лет, %	Категория по заболеваемости	Смертность в 2019 г.	Прирост смертности за 10 лет, %	Соотношение «заболеваемость / смертность»
Пищевод	6,29	3,75	I	5,4	-11,29	1,16
Желудок	20,04	-23,27	III	15,22	-34,24	1,32
Ободочная кишка	18,96	23,49	II	9,69	-5,50	1,96
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	15,76	10,83	II	7,99	-15,88	1,97
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	5,44	34,52	I	5,85	8,00	0,93
Поджелудочная железа	9,31	11,49	I	9,26	2,70*	1,01
Гортань	6,22	-12,37	I	3,62	-29,60	1,72
Трахея, бронхи, легкое	45,42	-13,41	III	38,79	-21,63	1,17
Кости и суставные хрящи	1,01	-25,51	I	0,62	-48,33	1,63
Меланома кожи	4,86	36,37	I	1,66	-5,57	2,93
Кожа (без меланомы)	29,38	7,93	III	0,69	-20,33	42,58
Мезотелиальные и мягкие ткани	1,93	-4,74*	I	1,76	-11,41	1,10
Предстательная железа	43,48	49,6	III	12,09	6,33	3,60
Почка	13,92	18,87	II	5,22	-17,23	2,67
Мочевой пузырь	12,78	8,36	II	4,47	-29,62	2,86
Мозговые оболочки, головной и спинной мозг и др. части ЦНС	4,95	8,84	I	4,10	-1,17*	1,21
Лимфатическая и кроветворная ткань	16,57	10,93	II	8,25	-4,92*	2,01

* Различие статистически незначимо.

Представленный подход не является общепринятым, но довольно наглядно демонстрирует неоднородность стандартизованных статистических показателей как по заболеваемости, так и по смертности, а также по полу. Соотношение же показателей заболеваемости и смертности косвенно служит индикатором успешности диагностических и лечебных мероприятий для той или иной локализации, нозологической формы опухоли, а также ее биологической «агрессивности».

Резюмируя данные глобальных эпидемиологических наблюдений, можно констатировать, что в мире есть выраженная неравномерность распространения онкологических заболеваний по регионам и по основным локализациям опухолей. Знание основных закономерностей распространения злокачественных опухолей в определенных регионах способствует своевременному проведению профилактических мероприятий, направленных на снижение уровней заболеваемости и выяснение этиологических причин и возможных патогенетических аспектов развития рака.

Пандемия COVID-19

Казалось бы, изменения статистических показателей в 2020 г. имеют положительную динамику. Национальная стратегия по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. стала давать свои плоды? Расширение видов и технологий диагностики и лечения онкозаболеваний, увеличение количества центров амбулаторной помощи, обновление материально-технической базы в специализированных онкологических учреждениях, внедрение научных разработок в сфере онкологии — все эти факторы, безусловно, должны оказывать положительное влияние на онкологическую помощь. Однако 2020 г. стал годом тяжелой нагрузки на всю систему здравоохранения. Огромная часть медицинских работников была задействована в борьбе с COVID-19. Были свернуты все скрининговые программы по ранней диагностике рака в рамках диспансеризации населения. Это привело к снижению показателей выявляемости онкологических заболеваний на ранней стадии.

Кроме того, среди пациентов онкологического профиля с коронавирусом, подтвержденным в ходе диагностики с помощью полимеразной цепной реакции, смертность от COVID-19 составила 18% (по результатам исследования Института онкологии «Хадасса Москва»), что в 4 раза выше, чем среди больных коронавирусной инфекцией, не имеющих основного онкологического диагноза. При этом основной причиной смерти у таких больных зафиксирован COVID-19.

Таким образом, статистические показатели по онкологической заболеваемости претерпели изменения в 2020 г. не столько в силу прорыва в области лечения рака, сколько в силу масштабного влияния пандемии COVID-19 на организацию оказания онкологической помощи.

Претерпели существенные сдвиги не только статистические показатели, но и сам процесс оказания онкологической помощи.

Во-первых, повышенный риск заражения SARS-CoV-2 как у пациентов, так и у медицинского персонала сделал обязательным применение специальных

средств защиты (ношение масок и перчаток, в том числе пациентами; противочумных костюмов медицинским персоналом при оказании помощи онкобольным, инфицированным коронавирусом), введение контроля температурного режима на входе в медицинские организации, взятие мазка из носоглотки на полимеразную цепную реакцию, обязательное проведение компьютерной томографии легких при госпитализации, введение социального дистанцирования. Данные меры защиты существенно уменьшили возможности оказания онкологической помощи в сравнении с периодом «до пандемии».

Во-вторых, во избежание перегрузки системы здравоохранения с целью сберечь критически важные ресурсы, особенно медицинские кадры, пришлось изменить логистические потоки больных, ввести их «сортировку» по приоритетности оказания медицинской помощи. Врачи-онкологи должны были определить, каким больным необходимо обязательное личное посещение поликлиники или больницы; каким больным возможно отсрочить посещение врача-онколога, а какие больные (при наличии технической возможности) могут получить консультацию посредством телемедицины, консультации по телефону. Те, кто нуждался в незамедлительной онкологической помощи, эту помощь получали. Но больные с низкими рисками перерождения доброкачественных опухолей в злокачественные, низкими рисками роста и метастазирования опухолей, бессимптомные и стабильные пациенты вынуждены были отложить госпитализацию, прервать или перенести курсы химио-, лучевой или лекарственной терапии до улучшения эпидемиологической обстановки.

В-третьих, диагностические исследования в этот период свели к минимуму и выполняли только с целью принятия решения о назначении лечения. Стало желательным всю необходимую диагностику завершить в течение одного дня. При необходимости многократных обследований и циклов лечения, их следовало уложить по времени в одно пребывание в лечебном учреждении.

В-четвертых, при планировании хирургического вмешательства онкологи оценивали, что опаснее для пациента: отсрочка операции или внутренний риск заражения пациента вирусом SARS-CoV-2. Предпочтение при назначении лечения стали отдавать медикаментозному, а не хирургическому лечению.

В-пятых, врачи и другой медицинский персонал старше 65 лет были вправе оформить больничный лист с сохранением заработной платы на период локдауна, а это привело к уменьшению профессионалов среди практикующих клинических специалистов. Кроме того, если хотя бы у одного из сотрудников медицинской организации возникало подозрение на инфицирование вирусом SARS-CoV-2, на вынужденную самоизоляцию уходила целая бригада медиков, контактировавшая с заболевшим коллегой.

Первая волна пандемии не стала последней, поэтому трансформации в области оказания онкологической помощи, которые уже стали повседневной реальностью, нужно совершенствовать. Длительное неокказание плановой помощи онкологическим больным может привести к ухудшению их состояния и формированию отдаленных неблагоприятных исходов, а несвоевременная

диагностика рака — к снижению эффективности назначенного в последующем лечения и повышению вероятности летального исхода. В вышеупомянутом исследовании Института онкологии «Хадасса Москва» у 11% из пациентов, отложивших или прервавших лечение основного онкологического заболевания в связи с пандемией, были зафиксированы рецидивы.

Пандемия COVID-19 стала серьезной проблемой для врачей-онкологов, существенно ограничив возможности по оказанию комплексной онкологической помощи, ориентированной на пациента, с учетом его физического и душевного здоровья, убеждений и ценностей. Поддерживающая терапия больных раком и паллиативная помощь оказались не в приоритете. Люди, больные раком, а также те, кто находится в стадии ремиссии, испытывают огромный страх перед своим диагнозом, а на фоне пандемии к этому страху присоединились тревога и страх заболеть COVID-19, не получить вовремя доступ к соответствующей онкологической помощи.

Последствия пандемии новой коронавирусной инфекции для всего спектра онкологической помощи будут долгосрочными. Предположительно, количество смертельных исходов в ближайшие годы резко увеличится, в том числе по причине пропущенных в 2020 г. обследований, отложенного лечения, задержек в диагностике, сокращения объемов терапии. Пандемия COVID-19 высветила аспекты клинических протоколов, которые можно упростить, модернизировать и адаптировать, чтобы продолжать безопасно оказывать онкологическую помощь при сохранении целостности исследований.

2.2. СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ ОКАЗАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В отчете Научно-исследовательского института здоровья международной сети компаний PwC указаны восемь факторов, которые могут помочь решить большое количество проблем, существующих в системах здравоохранения многих стран.

1. Умение рационально использовать новые технологии, в частности, применять искусственный интеллект (ИИ) для решения некоторых задач. ИИ может выполнять рутинные задачи вместо медицинских сотрудников. Например, делопроизводство, планирование и бухгалтерский учет. ИИ обладает потенциалом для принятия решений благодаря встроенным базам данных.
2. Создание четких руководств для применения ИИ в области здравоохранения и определение основных направлений, где может быть задействован ИИ.

Сегодня пациенты уже используют услуги виртуальной медицины посредством различных приложений и гаджетов. Однако из-за отсутствия определенных указаний со стороны медицинских работников потенциал ИИ для лечения применяют не в полной мере. Например, в Германии для решения этой проблемы стали активнее обращаться к телемедицине, а в Австралии развивают специальную платформу по лечению пожилых людей на дому.

3. Фокусирование внимания на состоянии здоровья пациента, основываясь на его медицинских данных. Здесь необходимо учесть пять основных моментов.
 - Создание комфортных условий для пациента, в том числе удобных часов для посещения врача, получения результатов анализов без повторной записи и т.д.
 - Эффективное взаимодействие между врачом и пациентом.
 - Индивидуальный подход.
 - Качество оказываемых медицинских услуг, включая различные анализы, приемы терапевта, назначение проверенных препаратов, применение современных технологий.
 - Предоставление льгот пациентам.
4. Реформы в области клинических исследований также важны для современных мировых систем здравоохранения. В частности, необходимо:
 - распространять повсеместно информацию о существующих клинических исследованиях;
 - применять электронные платформы для взаимодействия с пациентами во время клинических исследований;
 - использовать электронные медицинские карты для установления числа пациентов, нуждающихся в медицинской диагностике.
5. Использование технологий для большего распространения дистанционных медицинских услуг и сокращения издержек. Сюда относят в том числе использование многосторонних подходов для сокращения затрат. Например, применение цифровых технологий для решения некоторых задач позволит нанимать меньше персонала в медицинские учреждения.
6. Создание ценных медицинских технологий. Применение нового медицинского оборудования не должно вызывать затруднений у пациентов. Разработчики новых медицинских технологий должны создавать устройства, обеспечивающие обратную связь между врачом и пациентом. Такие технологии посредством передачи данных о состоянии здоровья пациентов упрощают работу врачей и обеспечивают большую интеграцию самих пациентов.
7. Обеспечение кибербезопасности. Так как многие медучреждения пользуются интернет-ресурсами, современными технологиями, базами данных с электронными медицинскими картами пациентов, то необходимо пересмотреть системы безопасности, обеспечивающие сохранность всех этих ресурсов и гарантирующие устранение рисков утечки данных. Для увеличения кибербезопасности можно, например, ограничить доступ к некоторым ресурсам и устройствам, а также обновить системы безопасности на всех электронных устройствах, хранящих и передающих конфиденциальную информацию о состоянии здоровья пациентов.
8. Социальные детерминанты, непосредственно влияющие на здоровье людей. К ним относят образование, уровень дохода, качество питания и условия проживания людей.

Таким образом, существенный вклад в развитие систем здравоохранения наряду с новыми технологиями диагностики и лечения вносит всеобъемлющая цифровизация. Это качественный переход на новую структуру оказания медицинской помощи, которая значительно упростит ее реализацию; однако при этом такая структура формирует новые сложные задачи для всех стран без исключения, в первую очередь инфраструктурные.

Национальная стратегия по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период до 2030 г.

Онкология — стратегическая государственная проблема, приоритетный раздел современной медицины, содержащий наиболее наукоемкие и передовые технологии.

Анализ мировых и российских тенденций диагностики и лечения показывает, что перспективы преодоления неблагоприятной ситуации в онкологии связаны с решением следующих основных задач биомедицинского профиля:

- ▶ разработка новых методов скрининга и ранней диагностики злокачественных новообразований с учетом современных подходов геномики, транскриптомики и протеомики;
- ▶ разработка технологий персонализированной медицины для адекватного подбора лекарственной терапии и мониторинга заболевания;
- ▶ разработка отечественных препаратов для лечения социально значимых онкологических заболеваний на основе критических биомедицинских технологий;
- ▶ разработка эффективных способов доставки лекарственных препаратов в опухоли.

Ключевой документ, определяющий развитие онкологической помощи в РФ, — Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г. В документе определены приоритеты, цели и основные направления государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленные на снижение общей смертности от онкологических заболеваний, в том числе преждевременной смерти людей трудоспособного возраста, а также на профилактику и снижение уровня инвалидизации при онкологических заболеваниях на основе обеспечения раннего выявления, повышения доступности и качества медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, высокотехнологичную специализированную помощь, медицинскую реабилитацию и паллиативную медицинскую помощь, с целью сохранения и укрепления национального человеческого капитала на долгосрочный период. Национальная стратегия основана на положениях и нормах Конституции РФ, международных договоров РФ в области международного права; федеральных законов от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», от 28 июня 2014 г. № 172-ФЗ «О стратегическом планировании в Российской Федерации», иных федеральных законов; Концепции долгосрочного социально-экономического

развития РФ на период до 2020 г., утвержденной распоряжением Правительства РФ от 17 ноября 2008 г. № 1662-р; Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г., утвержденной распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р; Прогноза долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 г. и прогноза демографического развития РФ до 2035 г., Стратегии развития здравоохранения РФ и других актов Президента и Правительства РФ.

Основные принципы Национальной стратегии следующие.

- ▶ Принцип преемственности: национальная стратегия разработана с учетом результатов и этапов реализации ранее принятого документа стратегического планирования — государственной программы «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294.
- ▶ Принцип прозрачности (открытости): широкое многостороннее обсуждение проекта документа.
- ▶ Принцип реалистичности: возможность достижения целей и решения задач в установленные сроки с учетом ресурсных ограничений и рисков.
- ▶ Программно-целевой принцип: определение приоритетов и целей национальной стратегии согласуется по целям и срокам реализации с государственными программами РФ и государственными программами субъектов РФ. В национальную стратегию включены четыре принципа борьбы против рака ВОЗ: профилактика, раннее выявление, диагностика и лечение, включая реабилитацию, а также паллиативная медицинская помощь.
- ▶ Национальная стратегия опирается на основные принципы охраны здоровья в РФ: соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий; доступность и качество медицинской помощи, приоритет профилактики онкологических заболеваний и приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи.

Научная платформа медицинской науки «Онкология»

Еще один документ, определяющий развитие онкологической помощи в РФ, — Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г., которая включает научную платформу «Онкология». Под научной платформой подразумевают интегрированную программу исследований по приоритетным направлениям и критическим технологиям развития медицинской науки, направленную на создание инновационных продуктов и технологий, реализуемую ведущими научными коллективами и исследователями. Реализация программ научной платформы позволит сконцентрировать финансовые и организационные усилия на исследованиях, обеспечивающих максимальный эффект в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Координацию деятельности научных коллективов, поиск и создание недостающих компетенций, анализ тенденций развития научной платформы должны осуществлять головные институты — ведущие научные центры.

Цель платформы — разработка и внедрение современных технологий, направленных на повышение эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований в РФ.

Задачи платформы:

- ▶ выявление системных факторов, обуславливающих неэффективность доступной терапии, в частности методов ядерной медицины;
- ▶ снижение влияния системных факторов, обуславливающих неэффективность доступной терапии, включая радиотерапию;
- ▶ разработка и внедрение концепции «сравнительного исследования» в группах идентично пролеченных пациентов любых новых терапевтических или экспериментальных подходов к лечению онкологических заболеваний;
- ▶ создание национальных исследовательских групп по координации и проведению «сравнительных исследований», по апробации новых методов скрининга, диагностики и лечения злокачественных новообразований, в том числе с использованием методов ядерной медицины;
- ▶ создание банков биологического материала, полученного в рамках «сравнительных исследований» для обеспечения экспериментальных исследований при реализации платформы;
- ▶ поиск, выявление и изучение индивидуальных субъективных особенностей пациентов, обуславливающих низкую эффективность лечения (неэффективность препаратов, развитие резистентности, отбор больных);
- ▶ поиск новых мишеней для ранней, предиктивной диагностики, скрининга и диспансеризации, верификации диагноза, создания новых противоопухолевых препаратов;
- ▶ разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения.

Мероприятия, направленные на реализацию научной платформы (градация по видам исследования)

Фундаментальные исследования

На основании анализа мировой литературы и информации ведущих интернет-сайтов по проблемам онкологии установлено, что перспективы преодоления неблагоприятной ситуации в онкологии связаны с решением следующих основных задач биомедицинского профиля.

- ▶ Разработка и внедрение в практику новых методов диагностики и лечения ресурсоемких социально значимых злокачественных новообразований, включая методы ядерной медицины и скрининга, с учетом результатов систематического анализа мировых и национальных многоцентровых исследований и стандартов.
- ▶ Проведение эпидемиологических исследований, формирование и заполнение национального канцер-регистра, создание привязанного к информационным ресурсам канцер-регистра, а также банка биологических образцов однотипно пролеченных больных.
- ▶ Создание национальных исследовательских групп по координации и проведению сравнительных исследований по разработке и апробации новых

методов скрининга, диагностики и лечения ресурсоемких социально значимых злокачественных новообразований, включая методы ядерной медицины.

- ▶ Изучение молекулярных механизмов, позволяющих опухолевым клеткам избегать терапевтического действия современных лекарственных средств.
- ▶ Проведение исследований по разработке и валидации современных биомедицинских перспективных методов скрининга и диагностики злокачественных опухолей, новых противоопухолевых препаратов, методик лучевого и хирургического лечения злокачественных новообразований, поиску перспективных мишеней для противоопухолевой терапии, разработке методов персонализированного лечения, в том числе с использованием методов ядерной медицины.

Отсутствие полноценных регистров не позволяет надеяться на адекватную оценку эффективности внедрения тех или иных инновационных методов в практику, а также полноценного исходного анализа сложившейся ситуации. Без наличия стандартизированной терапии попытки выявления предсказательных и прогностических факторов (в том числе молекулярных) при анализе биологических образцов представляются нецелесообразными.

В связи с этим проблемы создания стандартов скрининга, диагностики и лечения злокачественных новообразований, а также оценки их эффективности должны быть решены на самом первом этапе.

Для решения этих проблем были отобраны проекты, объединенные общей целью создания кооперативных мультицентровых групп по отдельным социально значимым нозологическим формам злокачественных новообразований, в которые включены медицинские учреждения со всей территории РФ. В результате выполнения данных работ будут разработаны и оформлены протоколы лечения и созданы кооперативные группы по таким нозологическим формам, как РМЖ, рак простаты, рак кишечника, меланома, опухоли головного мозга, опухоли сердца. Основной акцент при развитии таких исследований сделан на объединении усилий ранее раздробленных организаций, что должно существенным образом повысить статистическую достоверность результатов, полученных на группах идентично пролеченных больных.

Логичным продолжением таких работ будут результаты эпидемиологических исследований и прогноз онкологических радиационных, экологических и производственных рисков для населения России в условиях широкого охвата населения. В результате будут выделены регионы и производства с наиболее неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, что послужит основой для оптимизации схем диспансеризации и профилактических мероприятий.

Решение задач разработки и валидации новых методов скрининга и диагностики не только опосредует повышение эффективности лечения, но и позволяет существенным образом снизить затраты на лечение.

Мировой рынок молекулярных тестов в онкологии за последние 10 лет увеличился в 20 раз и достиг 1 млрд долларов, увеличиваясь ежегодно в среднем

на 6%. Половина всех выполненных тестов касается тестирования РМЖ, следующую позицию занимает колоректальный рак (20%).

Основные направления, заложенные в программу исследований по платформе, включают следующие работы (но не ограничиваются ими).

- ▶ Разработка методик персонализированного лечения на основе молекулярно-генетического профилирования опухоли, диагностика и мониторинг рака легкого, РПЖ и других новообразований, основанные на анализе внеклеточных циркулирующих нуклеиновых кислот («жидкая биопсия»), в том числе эпигенетическом анализе, в том числе для целей оптимизации таргетной терапии. Разработка и внедрение молекулярно-генетических подходов к выявлению и идентификации хромосомных перестроек, транслокаций, детекции химерных генов; полногеномный анализ эпигенетических изменений при предраковых заболеваниях и раках различной локализации; идентификация длинных некодирующих РНК экзосом. Разработка и создание панелей на основе микроРНК и соматических мутаций для диагностики, типирования и прогноза онкологических заболеваний человека. Разработка методов ранней диагностики устойчивости и чувствительности опухолевых клеток к лекарственной терапии. На основе результатов этих фундаментальных работ будет создан научный задел для разработки и внедрения в практическое использование диагностических наборов для ранней, предиктивной и верификационной диагностики злокачественных опухолей.
- ▶ Использование открытых в РФ генов и их белковых продуктов, в частности протеинкиназ, с аномальной экспрессией в злокачественных опухолях в качестве молекулярных мишеней и предиктивных параметров. Анализ летучих хемосигналов, связанных с опухолями, и перспективы их практического применения. Изучение перестроек, полиморфизмов, аномальной экспрессии генов врожденного и приобретенного иммунного ответа (цитокинов и их рецепторов, стресс-индуцированных молекул иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора) в качестве мишеней, позволяющих провести выбор стратегии лечения, прогноза риска развития осложнений и мониторинга минимальной остаточной болезни у пациентов со злокачественными новообразованиями позволит разработать и зарегистрировать в установленном порядке в качестве изделий медицинского назначения наборы реагентов для молекулярной диагностики в условиях клиничко-диагностических лабораторий. Результаты поиска молекулярных маркеров-предикторов риска развития тяжелых осложнений лучевой и химиотерапии у пациентов молодого возраста и подростков (генерализованные и внутрибольничные инфекции, остеонекроз, кахексия) позволят предсказать риск развития и предотвратить не менее тридцати процентов таких осложнений. Данные исследования будут базироваться на биологическом материале и биомедицинских параметрах, полученных с использованием групп однотипно пролеченных больных. Таким образом, все получаемые результаты должны быть валидными с точки зрения доказательной медицины.

Однако адекватно оценить эффективность внедрения новых методов и практику без создания полноценного регистра онкологических заболеваний невозможно.

Формирование национального канцер-регистра (РМЖ, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, РПЖ, рак яичников, меланома, рак почки, гепатоцеллюлярный рак печени) и создание привязанного к информационным ресурсам канцер-регистра, банка биологических образцов однотипно пролеченных больных приведет к накоплению репрезентативных коллекций биологического материала по разным нозологическим формам злокачественных новообразований.

Изучение биологических свойств нормальных и стволовых клеток, биологии развития процессов гемопоэза и иммуногенеза, анализ функционального состояния кроветворной и иммунной системы в норме и при патологических состояниях, моделирование биологических свойств нормальных и опухолевых клеток при помощи генноинженерных и нанобиотехнологических объектов позволит получить не только важные результаты фундаментальных исследований, но и создавать современные модельные системы для высокоэффективного анализа новых лекарственных субстанций и их прототипов. Планируется получение новых экспериментальных модельных систем для поиска и анализа новых средств и технологий лечения злокачественных опухолей.

С использованием разрабатываемых тест-систем, а также на основе протоколов мультицентровых исследований будут апробироваться молекулярные и биоинформационные технологии, основы персонифицированной и регенеративной медицины в онкологии. Новые прототипы лекарственных средств и средств направленной доставки лекарственных средств, такие как антигликановые антитела человека для лечения РМЖ, изучение возможности блокирования работы или сборки теломеразы для таргетной терапии онкозаболеваний, оценка эффективности мультимодульных нанотранспортеров, поиск новых молекулярных мишеней для терапевтического воздействия на опухоли, изучение и совершенствование методов лучевой и комбинированной (эндоваскулярной) терапии злокачественных новообразований приведут к разработке прототипов и лабораторных образцов новых лекарственных субстанций, препаратов и медицинских изделий.

Проведение исследований по разработке и валидации современных биомедицинских перспективных методов скрининга и диагностики злокачественных опухолей, разработка методов мультипараметрической диагностики колоректального рака на ранних стадиях заболевания с использованием протеотипических пептидов, разработка и создание панелей на основе микроРНК, новых противоопухолевых препаратов, методик лучевого лечения злокачественных новообразований, поиск перспективных мишеней для противоопухолевой терапии, разработка методов персонализированного лечения приведут к снижению смертности от отдельных нозологических форм опухолей более чем на 20% в перспективе до 2025 г.

Изучение и совершенствование методов радиотерапии и комбинированной (эндоваскулярной) терапии злокачественных новообразований в ходе сравнительных исследований результатов лечения больных с лимфомой, опухолями

головы и шеи, раком легких позволит повысить качество оказания помощи данным группам пациентов.

Изучение клинико-морфологических характеристик и принципов лечения новых разновидностей семейных злокачественных новообразований позволит охарактеризовать способы отбора групп пациентов с повышенным риском злокачественных новообразований.

Анализ геномных основ патогенеза и таргетной терапии миелопролиферативных неоплазий позволит сформулировать стратегию повышения эффективности терапии таких пациентов.

Разработка методов селективной элиминации злокачественных клеток микробными рибонуклеазами приведет к разработке принципиально новой группы лекарственных субстанций для терапии злокачественных опухолей.

Разработка молекулярно-генетических подходов к выявлению и идентификации хромосомных перестроек (слитых генов) у детей с лейкозами даст возможность внедрения в практическое использование нового набора для молекулярной диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

Исследование молекулярных механизмов действия белка γ B-1 на раковые клетки приведет к разработке теста на агрессивность злокачественных новообразований.

Изучение молекулярных основ лейкемогенеза при заболеваниях системы крови позволит оптимизировать существующие схемы диагностики и терапии.

Поиск факторов, определяющих резистентность к противоопухолевой терапии и новых мишеней для противоопухолевой терапии за счет оценки характеристик остаточной опухоли (после проведения стандартного лекарственного лечения) послужит основой для создания соответствующего набора реагентов.

Результатом работы по разработке однотипных алгоритмов использования противоопухолевой терапии и комбинированного лечения с целью создания базы для последующего проведения национальных клинических испытаний будет набор протоколов лечения и коллекция биологических образцов, полученных от указанных пациентов.

Разработка платформы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и селектированных клеточных популяций для индивидуализированной терапии злокачественных и врожденных болезней крови приведет к внедрению новых методов лечения инкурабельных пациентов, в том числе с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, пациентов пожилого возраста, пациентов с первичными и наследственными иммунодефицитными состояниями.

Изучение динамики микробиоты кишечника и анализ корреляций с риском развития бактериемии у пациентов с онкологическими заболеваниями позволят получить фундаментальные знания о механизмах развития инфекции у таких пациентов, а также разработать подходы к эффективной антибактериальной терапии.

Изучение механизмов периферической толерантности и ускользания опухоли от иммунного надзора, анализ иммуносупрессивных состояний у пациентов после химиотерапии и трансплантации костного мозга позволит получить данные для разработки протоколов лечения таких пациентов.

Исследования будут проводиться на основе геномных, постгеномных, протеомных, клеточных, бионженерных, биомиджинговых и биоинформационных технологий.

Прикладные исследования

Прикладные исследования в рамках научной платформы медицинской науки «Онкология» включают следующие мероприятия.

- ▶ Разработка автоматизированной системы оценки эффективности персонализированной терапии таргетными противораковыми препаратами.
- ▶ Исследование свойств мультимодульных нанотранспортеров для целей персонализированной терапии.
- ▶ Создание терапевтических средств нового поколения для адресного ингибирования злокачественного роста раковых клеток.

Клинические (включая эпидемиологические) исследования

Клинические исследования в рамках научной платформы медицинской науки «Онкология» включают следующие мероприятия.

- ▶ Разработка и клиническая апробация комплексного подхода молекулярно-генетического профилирования с целью индивидуализации лекарственной (химно-) и лучевой терапии на примере колоректального рака.
- ▶ Эпидемиологические исследования и прогноз онкологических радиационных рисков для населения России в условиях однократного, хронического и медицинского облучения.
- ▶ Создание канцер-регистров по нозологическим формам, включенным в сравнительные исследования.

Биобанки, большие данные и персонализированная онкология

В рамках обсуждения вопросов развития онкологии как отрасли медицины, невозможно не затронуть темы биобанкинга, больших данных и персонализированного подхода к пациенту.

Биобанки — платформа для инновационных биомедицинских исследований, в значительной степени способствующая развитию трансляционной и персонализированной медицины. Биобанки вошли в список «десяти идей, которые меняют мир прямо сейчас», опубликованный в журнале «Time» в 2009 г., что подчеркивает их важную роль в разработке новых лекарственных препаратов. Они также создают ресурсную базу для будущих научных исследований по изучению влияния генетических факторов, факторов окружающей среды, образа жизни и других на заболеваемость и смертность.

По определению Организации экономического сотрудничества и развития биобанк — «совокупность биологического материала и связанных с ним данных и информации, хранящихся в организованной системе». Прижившийся в русском языке термин «биобанкинг» (от англ. biobanking) означает хранение не только биологических образцов, но и всех данных, используемых для анализа этих образцов и понимания канцерогенеза, его прогноза и разработки новых методов лечения (т.е. данных, полученных с помощью методов биоин-

форматики, цитомики, геномики, протеомики, метаболомики, протеомики, фармакогеномики и транскриптомики).

Термином «большие данные» (англ. big data) обозначают структурированные и неструктурированные данные огромных объемов, эффективно обрабатываемые с помощью горизонтально масштабируемых программных инструментов, появившихся в конце 2000-х годов, и альтернативных традиционных систем управления базами данных. С появлением больших данных важность биобанков в области исследований рака возросла. По всему миру существует множество репозитория, в которых образцы сгруппированы по расе, популяционным особенностям, типу, стадии и локализации опухолевого процесса и т.д. В этих репозиториях также зарегистрированы информация о конкретных симптомах пациента, эпидемиологические данные, экологические и профессиональные факторы, особенности образа жизни, социальные данные.

Идеальная стратегия лечения онкологических заболеваний должна быть основана на заранее определенной чувствительности к противоопухолевым агентам и иметь возможность одновременного действия через различные противоопухолевые механизмы. Традиционный подход в определении тактики лечения, основанный на клинических данных, довольно универсален. Безусловно, такой подход оправдан с точки зрения повышения доступности терапии и ее стоимости, но, как показывает практика, опухоли одной локализации и одного, казалось бы, морфологического типа, у разных пациентов «ведут себя по-разному» (имеют разную скорость прогрессирования, потенциал к метастазированию и т.д.), а самое главное — по-разному реагируют на стандартную терапию: некоторые пациенты полностью выздоравливают, а другие возвращаются с рецидивом. Причина кроется в биологии опухоли, в широкой вариабельности молекулярно-генетического профиля и состояния иммунной системы. Секвенирование генома человека в 2001 г. проложило новый путь в исследованиях рака — к улучшению молекулярного профилирования с помощью геномных и протеомных исследований. Это позволило расширить наше понимание механизмов канцерогенеза от клеточного до субклеточного и молекулярного уровней. Новые данные, которые мы постоянно получаем из научных лабораторий по всему миру, помогают расширять возможности персонализированных подходов в лечении онкологических заболеваний, уже неоднократно доказавших свою эффективность.

Биобанки должны защищать личность и права пациента с помощью кодов или анонимности для обеспечения конфиденциальности, однако при этом должна сохраняться возможность повторной идентификации биологического образца. При этом становятся актуальными вопросы кибербезопасности хранимых цифровых данных. Защита личных данных, сохранение конфиденциальности — основные обязанности биобанка; вся информация, хранимая в биобанках, должна быть защищена от злонамеренного использования.

Таким образом, онкологические биобанки — сложные системы, в которых наряду с физическим присутствием биологических образцов имеется четко систематизированная информационная база связанных с ними данных. Биобанки создают во всем мире для разработки методов профилактики, прогнозирования, диагностики и лечения онкологических заболеваний, они становятся

неотъемлемой частью персонализированной медицины. Биобанкинг определенно расширяет возможности проведения научных исследований в области онкологии, ускоряя процесс получения новых знаний.

Подготовка кадров

Качество медицинской помощи оценивают по трем основным компонентам: структурному, технологическому и результативному. Первый из перечисленных компонентов предполагает учет и анализ таких характеристик, как финансы и материально-технические ресурсы, кадровый потенциал отрасли здравоохранения и их соответствие полученным (ожидаемым) результатам.

Ведущая роль кадров, а также их значимость в деятельности отрасли связана с тем, что объемы финансового и материально-технического обеспечения системы здравоохранения при создании соответствующих условий формируются и воссоздаются быстрее, чем ее кадровый потенциал. Восстановление, стабилизация и эффективное использование кадров реально осуществимы лишь по истечении нескольких лет и даже десятилетий. При этом стоит отметить, что мы живем в стремительно меняющемся обществе, что нельзя не учитывать при формировании подходов к подготовке кадров. Объем и усложнение информации также вносят лепту: меняется интенсивность обучения, на первый план выходит непрерывное образование.

По данным международного проекта «Глобальное будущее образования» предпосылками к современной трансформации образования служат:

- ▶ сложности социально-экономического развития («сложное общество»);
- ▶ взаимоисключающие факторы — глобализация и санкции;
- ▶ цифровизация и автоматизация.

Эти тенденции в свою очередь формируют следующие основные направления современной трансформации образования:

- ▶ непрерывное образование в течение всей жизни (рис. 2.5);
- ▶ переход к персонализированному обучению (рис. 2.6).

Интенсивность

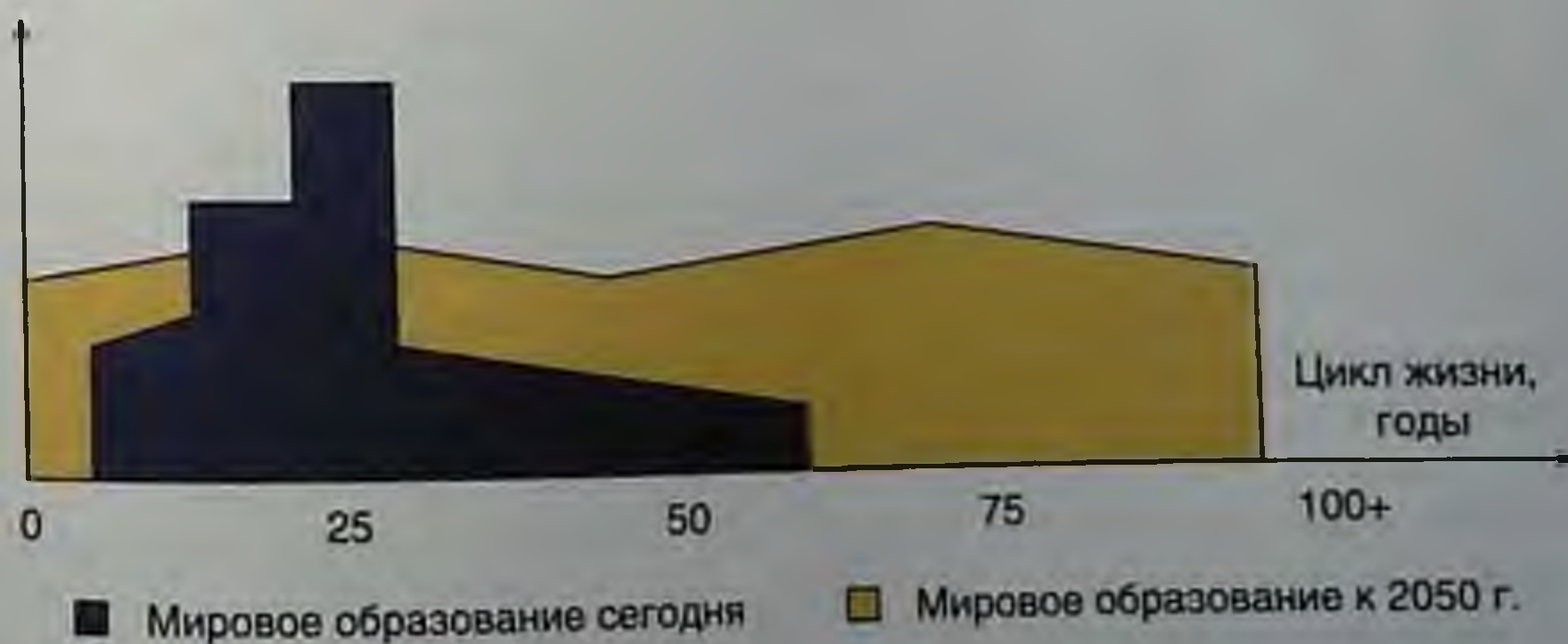


Рис. 2.5. Непрерывное образование (по данным международного проекта «Глобальное будущее образования», 2018 г.)



Рис. 2.6. Экосистема персонализированного обучения (по данным международного проекта «Глобальное будущее образования», 2018 г.)

В РФ подготовку врачей-онкологов регламентирует профессиональный стандарт. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования — совокупность требований, обязательных при реализации основных профессиональных образовательных программ высшего образования (программ подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Онкология»).

Получение образования по программе ординатуры допустимо только в организациях, осуществляющих образовательную деятельность. При этом допустима только очная форма обучения. Образовательная организация вправе применять электронное обучение и дистанционные образовательные технологии при реализации программы ординатуры, за исключением практической подготовки обучающихся, осуществляемой в соответствии с порядком организации и проведения практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, фармацевтического образования, утвержденным приказом Минздрава России от 3 сентября 2013 г. № 620н (зарегистрирован Минюстом России 1 ноября 2013 г., регистрационный № 30304), а также государственной итоговой аттестации.

При обучении людей с ограниченными возможностями здоровья электронное обучение и дистанционные образовательные технологии должны предусматривать возможность приема и передачи информации в доступных для них формах. Реализация программы ординатуры возможна с использованием сетевой формы. Образовательная деятельность по программе ординатуры осуществляется на государственном языке РФ, если иное не определено локальным нормативным актом образовательной организации.

Виды профессиональной деятельности, к которым готовятся выпускники, освоившие программу ординатуры:

- ▶ профилактическая;
- ▶ диагностическая;
- ▶ лечебная;

- ▶ реабилитационная;
- ▶ психолого-педагогическая;
- ▶ организационно-управленческая.

Выпускник, освоивший программу ординатуры, должен решать следующие профессиональные задачи.

- ▶ Профилактическая деятельность:
 - предупреждение возникновения заболеваний среди населения путем проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий;
 - проведение профилактических медицинских осмотров, диспансеризации, диспансерного наблюдения;
 - сбор и медико-статистический анализ информации о показателях здоровья населения различных возрастных и половых групп.
- ▶ Диагностическая деятельность:
 - диагностика заболеваний и патологических состояний пациентов на основе владения пропедевтическими, лабораторными, инструментальными и иными методами исследования;
 - диагностика неотложных состояний;
 - диагностика беременности;
 - проведение медицинской экспертизы.
- ▶ Лечебная деятельность:
 - оказание специализированной медицинской помощи;
 - участие в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства;
 - оказание медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе участие в медицинской эвакуации.
- ▶ Реабилитационная деятельность:
 - проведение медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения.
- ▶ Психолого-педагогическая деятельность:
 - формирование у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.
- ▶ Организационно-управленческая деятельность:
 - применение основных принципов организации оказания медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях;
 - организация и управление деятельностью медицинских организаций и их структурных подразделений;
 - организация проведения медицинской экспертизы;
 - организация оценки качества оказания медицинской помощи пациентам;
 - ведение учетно-отчетной документации в медицинской организации и ее структурных подразделениях;
 - создание в медицинских организациях и их структурных подразделениях благоприятных условий для пребывания пациентов и трудовой деятельности медицинского персонала с учетом требований техники безопасности и охраны труда;
 - соблюдение основных требований информационной безопасности.

Выпускник, освоивший программу ординатуры, должен обладать следующими универсальными компетенциями:

- ▶ готовностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;
- ▶ готовностью к управлению коллективом, умением толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия;
- ▶ готовностью к участию в педагогической деятельности по программам среднего и высшего медицинского образования или среднего и высшего фармацевтического образования, а также по дополнительным профессиональным программам для людей, имеющих среднее профессиональное или высшее образование в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения.

Выпускник, освоивший программу ординатуры, должен обладать следующими профессиональными компетенциями.

- ▶ Профилактическая деятельность:
 - готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и/или распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;
 - готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными;
 - готовность к проведению противоэпидемических мероприятий, организации защиты населения в очагах особо опасных инфекций, при ухудшении радиационной обстановки, стихийных бедствиях и иных чрезвычайных ситуациях;
 - готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья взрослых и подростков.
- ▶ Диагностическая деятельность:
 - готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.
- ▶ Лечебная деятельность:
 - готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании онкологической медицинской помощи;
 - готовность к оказанию медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе к участию в медицинской эвакуации.
- ▶ Реабилитационная деятельность:
 - готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении.

- ▶ Психолого-педагогическая деятельность:
 - готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих.
- ▶ Организационно-управленческая деятельность:
 - готовность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных подразделениях;
 - готовность к участию в оценке качества оказания медицинской помощи с использованием основных медико-статистических показателей;
 - готовность к организации медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе медицинской эвакуации.

2.3. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОЛОГИИ

На рубеже двух тысячелетий медицинская наука вступила в период взрывного роста. Особенно большие успехи достигнуты в лечении заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми. Этому способствовали политические и демографические факторы, такие как глобализация экономики, прирост населения и его старение в развитых странах, а также открытия в области исследования генома в конце 1990-х и начале 2000-х годов. В данном разделе представлены некоторые научные данные, необходимые для развития эрудиции студентов.

Скрининг новых соединений в качестве возможных лекарственных средств

В настоящее время большинство патологических процессов, таких как воспаление, канцерогенез и сахарный диабет, можно объяснить изменением передачи сигналов в клетках определенных тканей. В частности, широко изучены внутриклеточные сигнальные пути в опухолевых клетках. Были выявлены онкогены и антионкогены (гены-супрессоры опухолей). Большинство этих генов кодируют сигнальные белки клетки. Также для развития опухоли имеет значение микросреда. Клетки микросреды, такие как макрофаги и связанные с опухолью фибробласты, обладают специфическими клеточными путями передачи сигналов, способствующими росту опухолевых клеток. Следовательно, улучшить результаты лечения онкологических заболеваний можно, научившись контролировать конкретные пути передачи сигналов в организме.

Есть несколько способов контролировать трансдукцию клеточного сигнала: редактирование генов; введение специфических белков (таргетная терапия); химиотерапия с использованием низкомолекулярных соединений. Химиотерапия имеет несколько преимуществ, связанных с этическими проблемами и нежелательными иммунными реакциями. Более того, ингибиторы сигнальной трансдукции с низким молекулярным весом можно подвергать скринингу аналогично антибиотикам, цитостатикам и ингибиторам ферментов природного происхождения.

В настоящее время противоопухолевые препараты в основном представлены цитотоксическими средствами. При этом ученые возлагают большие надежды в успехе лечения онкологических заболеваний именно на таргетные препараты, избирательно влияющие на клеточные пути передачи сигналов, которые уже сейчас заняли свою нишу в лекарственной терапии онкологических заболеваний.

Скрининг биологически активных метаболитов

Система биологического анализа включает измерение активности ферментов, изучение клеточной морфологии, оценку роста, апоптоза и дифференциации клетки. Ферментный и клеточный анализы — наиболее популярные методы, используемые при скрининге.

После скрининга соединений, выделенных из растений или микроорганизмов, на предмет наличия биологической активности начинается поиск механизма этой активности с использованием различных методов хроматографии, а также определение структуры молекулы с помощью ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии. После определения структуры химическое вещество изучают на предмет различных видов биологической активности, включая токсичность для клеток и животных. Если это возможно, разрабатывают технологию синтеза данного соединения. Если оригинальное или производное соединение обладает терапевтической активностью, оно поступает в дальнейшую многоступенчатую разработку, в конечном счете попадая в медицинский оборот в качестве лекарственного средства.

Вторичные метаболиты — низкомолекулярные соединения, продуцируемые микроорганизмами или растениями, которые не являются необходимыми для жизни продуцирующих их организмов. Биологически активные метаболиты — вторичные метаболиты, обладающие определенной биологической активностью. Удельная биологическая активность должна проявляться при сравнительно низких концентрациях или дозах. Пенициллин, стрептомицин, доксорубин, паклитаксел и такролимус — типичные примеры биологически активных метаболитов. Таким образом, биологически активные метаболиты по-прежнему служат отличными источниками кандидатов в лекарственные средства.

Многие ученые с середины XX в. пытались выделить новые соединения из растений и почвенных микроорганизмов. Новые химические вещества предпочтительнее для разработки, поскольку их легче запатентовать. Однако с каждым годом все сложнее найти новые неизученные соединения. Помимо скрининга новых соединений из растений и почвенных микроорганизмов, в настоящее время «в моде» скрининг соединений из морских организмов. В частности, ожидается, что глубоководные морские организмы станут многообещающим источником новых биоактивных метаболитов.

Примеры аналитических систем для скрининга противоопухолевых агентов

Скрининг ингибиторов тирозиновых протеинкиназ

Многие онкогенные продукты, такие как Erb-B (EGFR), Src и Abl, обладают тирозин-специфичной протеинкиназной активностью. Следовательно, ингибиторы тирозиновых протеинкиназ можно использовать в качестве в про-

тивоопухолевых агентов. Например, специфичный ингибитор тирозиновой протеинкиназы Vcg-Abl иматиниб широко используют для лечения хронического миелолейкоза.

Скрининг анти-KRAS соединений

KRAS — один из важных онкогенов в этиологии онкологических заболеваний. Он часто мутирует и активируется при солидных опухолях. Пример анти-KRAS соединений — конофиллин. Конофиллин был выделен из экстракта листьев *Ervatamia microphylla*. По результатам исследований *in vivo* конофиллин подавляет рост опухоли KRAS-NRK у мышей. Позже было установлено, что молекулярной мишенью конофиллина служит белок AEL6ip1. Функциональное значение этого белка еще не изучено.

Скрининг и молекулярный дизайн NF-κB-ингибиторов

NF-κB — фактор транскрипции, способствующий экспрессии многих воспалительных цитокинов и антиапоптозных белков. Более 25 лет академические и промышленные лаборатории изучают множественную роль NF-κB при онкологических заболеваниях, а также потенциальную возможность коррекции его экспрессии. Среди наиболее успешных разработок встречаются как ингибиторы, так и модуляторы белков сигнального пути, в котором участвует NF-κB, фармакологическая активность которых направлена на ингибирование протеасом, активацию IKK, деградацию IκBα, снижение ДНК-связывающей активности NF-κB, ингибирование IKKβ. Существует множество соединений, эффективность которых экспериментально доказана, однако сложность прохождения доклинических и клинических исследований молекул-кандидатов в том, что сигнальный путь NF-κB задействован в большом количестве жизненно важных процессов, протекающих в нормальной клетке, поэтому клиническое применение ингибиторов NF-κB до сих пор ограничено ввиду их малой эффективности и высокого уровня побочных эффектов. В 2000 г. К. Умегава и его коллеги на основе антибиотика эпоксикиномицина В разработали новый ингибитор NF-κB — дегидроксиметилэпоксикиномицин (DHMEQ). В отношении DHMEQ проведено множество экспериментальных исследований (в базе данных PubMed проиндексировано более 100 работ), в которых *in vitro* и *in vivo* досконально разобран механизм ингибирования NF-κB, установлена противовоспалительная и противоопухолевая активности молекулы, а также доказана эффективность DHMEQ в отношении стволовых раковых клеток.

Раковые стволовые клетки

По данным современных исследований считается, что опухолевая ткань состоит из большого количества опухолевых клеток и небольшого количества раковых стволовых клеток (1–3%). В результате лечения основная масса опухолевых клеток удаляется и/или становится нежизнеспособна. Однако, если при этом остается даже небольшое количество раковых стволовых клеток, из них могут формироваться рецидивные опухоли. Таким образом, раковые стволовые клетки могут стать основной мишенью в лечении онкологических заболеваний.

Масс-микроскопия

В августе 2014 г. был представлен уникальный инструмент молекулярной визуализации методом масс-спектрометрии MALDI (от англ. matrix assisted laser desorption/ionization — матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) — визуализирующий масс-микроскоп iMScope TRIO.

Масс-спектрометрия (синонимы: масс-спектроскопия, масс-спектрография, масс-спектральный анализ, масс-спектрометрический анализ) — метод исследования и идентификации вещества, позволяющий определять концентрацию различных компонентов в нем (изотопный, элементный или химический состав). Основой для измерения служит ионизация компонентов, позволяющая физически различать компоненты на основе характеризующего их отношения массы к заряду и, измеряя интенсивность ионного тока, проводить отдельный подсчет доли каждого из компонентов (получать масс-спектр вещества).

В отличие от традиционной масс-спектрометрии, которая не позволяет определять локализацию целевых соединений в образце, методы молекулярной визуализации с использованием масс-спектрометров MALDI обеспечивают получение важной информации о пространственном распределении молекул в исследуемых тканях или других образцах.

Визуализирующий масс-микроскоп iMScope TRIO — комбинация оптического микроскопа, гибридного масс-спектрометра и системы ионизации при атмосферном давлении MALDI/LDI. С помощью этого прибора в ходе одного исследования можно получить и совместить три принципиально разных изображения образца: оптическое (в проходящем/отраженном свете), флуоресцентное, а также полученное путем обработки результатов масс-спектрометрического анализа. Важную информацию о структуре молекул содержат данные результатов последовательной фрагментации (до десяти раз) целевых соединений. Такие широкие возможности делают iMScope TRIO незаменимым инструментом для самых сложных исследований в области молекулярной визуализации.

iMScope TRIO находит применение в исследовательских лабораториях университетов, фармацевтических компаний, медицинских исследовательских организаций, предприятий пищевой, электронной и химической промышленности. Приведем некоторые примеры использования iMScope TRIO:

- ▶ идентификация маркеров конкретных заболеваний на основе различий в распределении характерных молекул в здоровой и больной тканях;
- ▶ фармакокинетические исследования *in vivo* — изучение пространственного распределения, накопления и метаболизации лекарственных средств в тканях;
- ▶ изучение механизмов распределения наркотических и токсичных соединений в тканях и взаимодействия токсинов с тканями организма;
- ▶ контроль содержания и локализации тех или иных ингредиентов в продуктах питания;
- ▶ высокоэффективный контроль поверхности готовых изделий электронной и химической промышленности, поиск и идентификация микровключений.

Онколимфология

Логистика метастазирования

Изучение первичной опухоли было всегда доминирующей задачей при планировании фундаментальных и клинических исследований в онкологии. В последние годы происходит отчетливое смещение научных интересов в сторону изучения метастатических свойств раковой клетки. На первый взгляд, это неэффективный с точки зрения биологии процесс (только 0,01% циркулирующих опухолевых клеток способны формировать метастатические очаги в отдаленных органах), однако именно метастатический каскад определяет прогрессию рака. Метастазирование опухоли может происходить при помощи различных механизмов, в том числе с помощью прямой местной инвазии тканей или диссеминации в полостях. Отдаленные метастазы возникают непосредственно после попадания в кровеносную систему и распространения через нее. Несмотря на большое количество исследований процессов метастазирования, остается масса не решенных до конца вопросов: когда начинают образовываться метастазы, какова полная логистика распространения метастатических клеток, от чего зависит их тропность к тем или иным тканям и длительность периода латентного течения, что служит предпосылками для диссеминации, как одна клетка может индуцировать такой каскад последовательных или параллельных процессов, как можно остановить или предотвратить метастазирование.

Хотя в процесс метастазирования, как правило, вовлечены и кровеносная, и лимфатическая системы, исследования с использованием доклинических экспериментальных систем, а также клинические данные позволяют предположить, что начальным терминалом распространения метастазов служит лимфатическая система. Действительно, во многих случаях опухолевые метастазы в регионарных лимфатических узлах становятся первым шагом в распространении опухоли и их наличие служит одним из наиболее важных маркеров прогноза для пациента.

Исторически сложилось так, что лимфатические сосуды считали пассивными участниками в процессе метастазирования, просто транзитным путем к лимфатическим узлам. Открытие нескольких ключевых специфических лимфатических молекулярных маркеров и повышение доступности экспериментальных систем *in vivo* и *in vitro* для изучения функций лимфатических сосудов обозначили их гораздо более сложную и активную роль в метастазировании опухолей.

Лимфатические сосуды в первую очередь участвуют в регуляции гомеостаза тканевой жидкости, сорбции антигенов и других макромолекул из периферических тканей, а также в движении иммунных клеток, таких как антиген-презентирующие дендритные клетки, с периферии в лимфатические узлы. Лимфатическая сосудистая сеть в отличие от кровеносной системы не имеет центрального насоса, а движение лимфы происходит в основном за счет ритмических сокращений лимфангионов. Важно отметить, что отсутствие центральной движущей силы в лимфатических сосудах обеспечивает минимальное напряжение в транспортной сети для клеток и их оптимальное выживание.

Лимфатические капилляры выстланы слоем эндотелиальных клеток и, в отличие от кровеносных сосудов, не окружены перицитами или гладкомышечными клетками. Кроме того, для стенок лимфатических капилляров характерно неплотное расположение эндотелиальных клеток, а также сетчатая структура базальной мембраны. Существование «черепицеобразных» (англ. — button-like) переходов между клетками эндотелия делает стенку капилляров проницаемой для интерстициальной жидкости и белков, а также клеток иммунной системы.

Лимфатические капилляры связаны с окружающими их тканями при помощи филаментов. Филаменты обеспечивают открытие обычно закрытых капилляров при увеличении тканевого давления, что позволяет богатой белком и иммунными клетками внутритканевой жидкости (первичной лимфе) перейти в лимфатическую систему. Далее лимфа стекается в лимфатические сосуды, которые в конечном итоге сливаются в более крупные, окруженные базальной мембраной и имеющие клапаны, предотвращающие ретроградный ток лимфы. Вся лимфа проходит через несколько последовательных лимфатических узлов и стекается в грудной лимфатический проток, а затем попадает в системный кровоток.

Неолимфангиогенез и метастазирование

Неолимфангиогенез в норме имеет место только в процессе эмбриогенеза. В постнатальном периоде неолимфангиогенез встречается при определенных патологических состояниях, таких как воспаление, регенерация тканей и рост опухоли. Наиболее изучен процесс распространения и прорастания новых лимфатических сосудов из уже существующих; процесс образования новых лимфатических сосудов из циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественниц остается малоизученным.

Относительно недавнее определение ряда ключевых лимфатических молекулярных маркеров и факторов, способствующих росту лимфатических сосудов, расширило наше понимание физиологических и патологических процессов, характерных для лимфатических сосудов. Основным белком, регулирующим неолимфангиогенез, — VEGFR-3. VEGFR-3 активируется при связывании с фактором роста эндотелия сосудов VEGF-C или с родственным белком, VEGF-D. Экспрессия этих лимфангиогенных факторов, как правило, происходит при злокачественных процессах, что способствует созданию благоприятных условий для генерации новых лимфатических сосудов. Результаты исследований клинического течения и экспериментальных моделей РМЖ указывают на увеличение плотности интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов при злокачественном процессе, а также их ассоциацию с метастазами и снижение выживаемости. Агенты, нейтрализующие VEGF-C и VEGF-D или блокирующие VEGFR-3, подавляют развитие новых лимфатических сосудов, лимфатическую гиперплазию и метастазирование опухоли в экспериментальных моделях рака. Важно отметить, что низкая экспрессия VEGFR-3 коррелирует с меньшим количеством метастатически пораженных лимфатических узлов и с более высокими показателями выживаемости пациентов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что лимфатические сосуды способствуют метастазированию, предоставляя транспортный путь

для распространения опухолевых клеток. В отличие от кровеносных сосудов, лимфатические сосуды имеют «преимущества» для обеспечения транспорта метастатических клеток, такие как: 1) сетчатая структура базальной мембраны и наличие «черепицеобразных» переходов; 2) низкая скорость тока; 3) более высокая (в 1000 раз) концентрация гиалуроновой кислоты, обеспечивающая мощную клеточную защиту. Таким образом, лимфатическая система обеспечивает выживаемость транспортируемых клеток. Этим можно объяснить преимущественно лимфогенное распространение РМЖ, меланомы, РПЖ, а также опухолей головы и шеи.

При РМЖ чаще происходит инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды, нежели в кровеносные. Любая сосудистая инвазия признана в качестве неблагоприятных прогностических индикаторов. Тем не менее, в ранних исследованиях не проводили различий между инвазией в лимфатические сосуды (ИЛС) и инвазией в кровеносные сосуды (ИКС) в связи с отсутствием специфических лимфатических маркеров. Открытие специфических лимфатических маркеров, таких как LYVE-1, Prox1 и podoplanin/D2-40, позволило четко разграничить ИЛС и ИКС. С помощью этих маркеров в сочетании с двойным иммуноокрашиванием было получено множество доказательств возможности более легкой ИЛС по отношению ИКС для клеток рака молочной железы. Об этом свидетельствует ряд независимых исследований с участием значительного числа пациентов. Одно из крупнейших исследований, проведенных к настоящему времени (n=1408), показало наличие раковых клеток в лимфатических сосудах в 34,2% всех случаев; в кровеносных сосудах — в 4,2% случаев. В другом исследовании среди 177 пациентов с инвазивным РМЖ ИЛС была обнаружена в 96,4% всех случаев, в то время как ИКС наблюдали только в 3,5%.

Ассоциация инвазии в кровеносные сосуды с метастазами при раке молочной железы и ее влияние на выживаемость пациентов

Наличие ИЛС коррелирует с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также с прогнозом выживаемости. В одном из исследований метастатически пораженные сторожевые лимфатические узлы были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС и только у 30% пациентов без ИЛС. Тесная связь между ИЛС и метастазами в подмышечные лимфатические узлы также показана в другом крупном исследовании (n=850), в котором метастатически пораженные лимфатические узлы были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС и только у 19% пациентов без ИЛС.

Некоторые исследования определили наличие ИЛС и ИКС как плохой прогностический признак, но в большинстве исследований ИЛС связывают только с низкими показателями выживаемости. Это не означает, что ИКС и гематогенное метастазирование не играют существенной роли в смертности от РМЖ. Очевидно, что основной причиной смерти от рака служат не сами по себе метастазы в лимфатические узлы, а отдаленные метастазы, которые нарушают функции жизненно важных органов, таких как легкие, кости, мозг и т.д. Тем не менее, ассоциация ИЛС с неблагоприятным прогнозом при РМЖ предполагает, что местная ИЛС в конечном итоге приводит к ИКС, которая может воз-

никнуть в лимфатических узлах. При РМЖ ИЛС встречается чаще, чем ИКС, что свидетельствует о том, что ИЛС имеет большую прогностическую силу для исхода заболевания по сравнению с ИКС. В совокупности эти исследования демонстрируют большую распространенность ИЛС по сравнению с ИКС при раке молочной железы. Эти данные также свидетельствуют о том, что как уже существующие, так и вновь образованные опухоль-ассоциированные лимфатические сосуды являются основным средством регионарного метастазирования.

Принято считать, что сторожевые лимфатические узлы — первый узел, получающий лимфу от опухоли, потенциально содержащую метастатические клетки. Метастазы в сторожевых лимфатических узлах обнаруживают у 20–35% пациентов с ранними стадиями РМЖ. Опухолевые клетки из метастатически пораженных сторожевых лимфатических узлов в дистальные лимфатические узлы распространяются у 30–35% пациентов. Наличие метастазов в сторожевых лимфатических узлах в значительной степени влияет на время безрецидивного течения и общую выживаемость пациентов. Распространенность метастатического поражения лимфатических узлов усугубляет прогноз. Таким образом, распространение опухолевых клеток при РМЖ преимущественно происходит лимфогенным путем.

Важный вопрос: индуцируется ли неолимфангиогенез непосредственно опухолью? Для ответа на этот вопрос были проанализированы исследования, касающиеся трех основных параметров, определяющих опухолевый неолимфангиогенез:

- ▶ экспрессии лимфогенных факторов VEGF-C и VEGF-D;
- ▶ наличия деления лимфатических эндотелиальных клеток с определенными пролиферативными маркерами Ki-67 или PCNA;
- ▶ увеличения плотности лимфатических сосудов.

В ряде исследований экспрессия VEGF-C и VEGF-D коррелировала с индукцией лимфангиогенеза, наличием метастазов в лимфатических узлах и выживаемостью пациентов. Но имеются исследования, по результатам которых экспрессию VEGF-C обнаруживали в большинстве исследованных опухолей, а корреляции с ИЛС и метастазами в лимфатических узлах не было. Эти расхождения могут быть связаны с неоднородностью анализируемых групп пациентов, а могут свидетельствовать о существовании других факторов, помимо VEGF-C и VEGF-D, влияющих на индукцию неолимфангиогенеза.

Обнаружение делящихся лимфатических эндотелиальных клеток (ЛЭК) приобрело центральное значение в спорах о том, происходит ли лимфангиогенез при РМЖ, и действительно ли лимфогенное метастазирование осуществляется через уже существующие или вновь сформированные лимфатические сосуды. Эти споры существуют, потому что ни сам факт наличия пролимфогенных факторов, ни частое метастазирование в лимфатические узлы не составляют адекватного доказательства существования опухоль-индуцированного формирования новых лимфатических сосудов. Ответ на данный вопрос пытались найти с помощью двойного окрашивания, используя антитела к специфическим лимфомаркерам (LYVE-1 или D2-40) в комбинации с антителами к маркерам пролиферации, таким как Ki-67 (MIB-1) или PCNA. Этот метод имеет значи-

тельное преимущество перед ранее используемой гистологической оценкой для определения делящихся ЛЭК. Однако в большинстве исследований до сих пор используют колориметрическое окрашивание, которое уступает иммунофлюоресцентному в плане различения индивидуально окрашенных структур. В результате интерпретация положительной реакции перекрывающихся лимфатических маркеров/Ki-67 может зависеть от того, считают окрашенные клетки пролиферирующими ЛЭК или делящимися опухолевыми клетками, проникшими в лимфатические сосуды.

Дополнительные трудности в определении пролиферирующих ЛЭК вызывают:

- ▶ относительно низкий уровень сосудистой формации в устоявшихся опухолях;
- ▶ низкая плотность и гетерогенность лимфатических опухолевых сосудов в сравнении с кровеносными опухолевыми сосудами;
- ▶ вариабельность разрастания новых сосудов в разных точках по ходу родительского лимфатического сосуда, причем последнее невозможно обнаружить при плоскостной (двумерной) оценке.

Более того, формирование новых лимфатических сосудов может происходить в отсутствие эндотелиального митотического деления, если они происходят из предшествующих или неэндотелиальных клеток путем трансдифференцировки.

При таких технических и биологических ограничениях неудивительно, что несколько исследований потерпели неудачу при обнаружении маркеров Ki-67 или PCNA на структурах, меченных LYVE-1 или D2-40. Авторы данных исследований заключили, что активный лимфоангиогенез отсутствует при РМЖ, а лимфатическое метастазирование происходит либо через неопределенные внесосудистые маршруты, либо путем инвазии в уже существующие лимфатические сосуды, находящиеся вблизи границы опухолевой стромы. Это объяснение в целом возможно, так как ничто не может предотвратить инвазию опухолевых клеток в существующие лимфатические сосуды, если в данной опухолевой среде не сформированы новые лимфатические сосуды. Однако по данным некоторых других исследований также имеет место опухоль-индуцированный неолимфангиогенез. Частота выявления была тесно связана с высокой лимфатической плотностью ($p=0,001$), метастазами в лимфатические узлы и выживаемостью. Независимые исследования выявили схожую фракцию пролиферирующих ЛЭК в перитуморальных лимфатических образованиях, а также идентифицировали пролиферирующие ЛЭК как независимый прогностический фактор метастазирования в лимфатические узлы. Исследования, которые сравнивали пролиферирующие ЛЭК при воспалительном и невоспалительном РМЖ, выявили, что последний имеет как высокий уровень Ki-67 в лимфатических образованиях (80% против 50%), так и повышенную медиану пролиферирующих ЛЭК. Активный неолимфангиогенез также обнаружили в позитивных сторожевых лимфатических узлах, которые показали значимо большую медиану пролиферирующих ЛЭК ($p < 0,001$), чем не пораженные метастазами лимфатические узлы. Более того, высокая частота Ki-67-меченных лимфатических образований в позитивных сторожевых лимфатических узлах была тесно связана ($p=0,01$) с метастазами в подмышечной области, подтверж-

дая, что опухоль-индуцированный нелимфангиогенез вызывает диссеминацию как из первичной опухоли, так и из вторичных метастатических очагов. Несмотря на это, исключая очень высокую активность нелимфангиогенеза при воспалительном РМЖ, относительно низкая фракция пролиферирующих ЛЭК (2–6%) и некоторое несоответствие между высокой плотностью лимфатических сосудов и низким содержанием пролиферирующих ЛЭК при других типах РМЖ, дает возможность полагать, что в лимфогенном метастазировании принимают участие как новые, так и существующие лимфатические сосуды.

Изначально количественное определение плотности лимфатических сосудов при лимфангиогенезе казалось простой задачей. Ожидали, что количественный анализ интратуморальных, перитуморальных и неопухолевых лимфатических сосудов должен решить вопрос об индукции лимфангиогенеза аналогично определению плотности кровеносных сосудов в качестве надежного индикатора опухоль-индуцированного ангиогенеза. Однако технически количественное определение плотности лимфатических сосудов оказалось более сложной задачей, чем определение плотности кровеносных сосудов, из-за естественной неоднородности распределения лимфатических сосудов. Дополнительная сложность связана с тем, что, в отличие от кровеносных сосудов, лимфатические сосуды способствуют распространению метастатических клеток, но не пролиферации опухолевых клеток и увеличению массы опухоли. Вследствие этого, при иммуногистохимическом анализе микроанатомическое увеличение плотности лимфатических сосудов можно пропустить, хотя это увеличение уже может быть достаточным для метастазирования опухоли у пациента. В результате находки и интерпретация исследований в отношении редко встречающихся интратуморальных лимфатических сосудов или при сравнении гетерогенных по плотности лимфатических сосудов с более упорядоченными по распределению опухолевыми кровеносными сосудами подпитывают споры о том, происходит ли лимфангиогенез при РМЖ.

Основными доказательствами, подтверждающими предположение, что нелимфангиогенез не индуцируется опухолью, считают обнаружение снижения интратуморальной плотности лимфатических сосудов или отсутствие интратуморальных лимфатических сосудов по сравнению с нормальной тканью молочной железы. Те же исследования, однако, свидетельствуют о значительном увеличении ($p=0,0001$) перитуморальной плотности лимфатических сосудов там, где некоторые лимфатические сосуды содержали опухолевые эмболы. Аналогичные результаты также были получены в независимом исследовании ($n=180$); по результатам этого исследования интратуморальные лимфатические сосуды были обнаружены только в 12% случаев, а перитуморальные — в 94%. Перевес в сторону развития перитуморальных лимфатических сосудов также был отмечен в исследовании 177 случаев инвазивного РМЖ: внутри- и перитуморальные лимфатические сосуды были обнаружены в 41% и 100% случаев соответственно. Существует широкий спектр мнений в отношении прогностического значения интратуморальной плотности лимфатических сосудов. Консенсус достигнут только в том, что увеличение перитуморальной плотности лимфатических сосудов может быть достаточным фактором для транзита опу-

холевых клеток в лимфатические узлы даже при отсутствии интратуморальных лимфатических сосудов.

Таким образом, точка в вопросе определения главного индуктора неоплазматического ангиогенеза не поставлена.

Принципиально важное значение для понимания некоторых вопросов метастазирования имеет предположение, что опухолевые клетки, в дополнение к пассивной миграции в лимфатические сосуды, могут использовать физиологические аттрактанты SDF-1 (также известный, как CXCL12) и CCL21. Эту гипотезу подтверждают несколько линий доказательств. Во-первых, в значительном количестве случаев РМЖ (30–70%) наблюдали экспрессию CXCR4 и/или CCR7 — рецепторов SDF-1 и CCL21 соответственно. Экспрессия CXCR4 и CCR7 сильно коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах. Во-вторых, SDF-1 экспрессируется на высоком уровне в тканях, которые часто служат мишенями для метастазов при РМЖ, в том числе в лимфатических узлах, легких, печени, костном мозге; показано, что выдержки из этих тканей стимулируют миграцию опухолевых клеток молочной железы. В-третьих, стимулирование CXCR4 или CCR7 соответствующими лигандами увеличивает миграцию и инвазию культивируемых клеток РМЖ. В-четвертых, на экспериментальной модели РМЖ было показано, что антагонисты или нейтрализаторы этих рецепторов значительно сокращают количество регионарных и отдаленных метастазов. В совокупности эти исследования свидетельствуют о том, что CXCR4- или CCR7-положительные опухоли молочной железы могут проявлять повышенный потенциал метастазирования. Таким образом, раковые клетки помимо пассивного транспорта используют дополнительные физиологические рычаги, способствующие их инвазии в лимфатическое русло.

В ряде экспериментов было показано, что при афункциональности интратуморальных лимфатических сосудов возможна функциональная состоятельность перитуморальных лимфатических сосудов, а также возможность наличия лимфогенных метастазов без интратуморальной лимфатической васкуляризации. Это также подтверждается экспериментальными исследованиями меланомы B16-F10, экспрессирующей VEGF-C, в которых в 40% случаев была показана функциональность перитуморальных, но не интратуморальных лимфатических сосудов. В отдельном исследовании с использованием флуоресцентного красителя, который вводили проксимальнее имплантированной в ногу мышей меланомы B16-F10, было выявлено 23-кратное увеличение лимфатического оттока до подколенного лимфатического узла по сравнению с лимфатическим оттоком у мышей, которым опухоль не имплантировали. Исследование клеток опухоли молочной железы MDA-MB-231 с использованием флуоресцентных методов показало, что опухоль способна расширять лимфатическую сеть, а также транспортировать с ее помощью метастатические клетки.

Ранее основными факторами лимфогенного метастазирования считали доступ опухолевых клеток к лимфатическим сосудам и скорость тока жидкости в них. Однако есть еще один важный фактор — индукция опухолью неоплазматического ангиогенеза и увеличение тока лимфы вокруг лимфатических узлов. Этот процесс, называемый «лимфатической васкуляризацией лимфатических узлов».

обнаружили с использованием нескольких моделей опухолей и воспаления на животных, а также подтвердили в результате клинических наблюдений.

Лимфатическую васкуляризацию лимфатических узлов обнаружили при исследовании модели меланомы B16-F10, когда опухолевые клетки имплантировали в конечность мышей C57BL/6. Ток лимфы через дренирующей опухоль подколенный лимфатический узел увеличился в 9 раз ($p < 0,0001$) по сравнению с током лимфы через лимфатический узел, не дренирующей опухоль. Примечательно, что лимфатическую васкуляризацию лимфатических узлов наблюдали до обнаружения в этом лимфатическом узле метастатических поражений. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях. Эти исследования показали, что дренаж лимфатических сосудов при опухолях увеличивается, а не уменьшается, как это было предложено ранее. Таким образом, анализ исследований, касающихся транспорта опухолевых клеток через лимфатические сосуды, образованные при нелимфангиогенезе, свидетельствует о возможности транспорта опухолевых клеток через вновь образованные сосуды.

Лимфогенное метастазирование зависит не только от индуцированных лимфатических сосудов, хотя, несомненно, увеличение количества лимфатических сосудов значительно увеличивает потенциал ИЛС. ИЛС затрагивает как уже существующие, так и новые сосуды, но в некоторых случаях при раке молочной железы ИЛС происходит без образования новых сосудов только за счет уже существующих сосудов.

Наиболее важно понять, прекращают ли метастатические клетки свою миграцию, достигнув лимфатических узлов, или продолжают распространяться по всему телу. Метастазы в лимфатические узлы сами по себе не опасны для жизни, их можно удалить хирургическим путем; к смерти пациентов при РМЖ и других солидных опухолях приводят только отдаленные метастазы в кости и внутренние органы.

Существуют два противоположных мнения по этому вопросу. Представители одной научной школы считают, что метастазы в лимфатические узлы просто отражают агрессивность опухоли, не оказывая влияния на метастазирование в отдаленные органы. Это предположение основано в основном на данных клинических испытаний, показывающих отсутствие различий в выживаемости пациентов, перенесших лимфаденэктомию. Вторым аргументом в пользу этой гипотезы основан на концепции, что метастатические клетки органоспецифичны и адаптированы к лимфатической циркуляции, а клетки, поражающие лимфатическую систему, не могут развиваться в других местах. Противники этой точки зрения утверждают, что, хотя первичные опухоли могут распространяться независимо от метастазов в лимфатических узлах, последние в значительной степени способствуют метастазированию, выступая в роли колоний, продуцирующих новые метастатические клетки.

Однако вопрос пользы лимфаденэктомии при лечении РМЖ остается спорным. Во-первых, отсутствие терапевтического значения лимфаденэктомии в основном основано на исследованиях, проведенных в 1980-2000 гг., когда РМЖ диагностировался на более поздних стадиях заболевания. Во-вторых, в более ранних исследованиях наличие метастазов в лимфатических узлах

в первую очередь определяли гистологическим методом, который не позволяет обнаружить 20–50% микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в сравнении с иммуноокрашиванием антицитокератином. Действительно, пересмотр препаратов лимфатических узлов с использованием окрашивания антицитокератином выявил микрометастазы в 20% случаев, что продемонстрировало различия в безрецидивной и общей выживаемости в группах с проведенной лимфаденэктомией и без нее. В-третьих, недавние клинические испытания показали значительное преимущество проведения у пациентов с меланомой одномоментной лимфаденэктомии даже при небольших опухолях, что ставит под сомнение ранее сделанные выводы. В-четвертых, с использованием экспериментальной модели меланомы также было показано значительное увеличение выживаемости мышей с небольшими опухолями, у которых была проведена одномоментная лимфаденэктомия сторожевых лимфатических узлов. То же исследование показало, что опухолевые клетки как первичной опухоли, так и сторожевых лимфатических узлов имеют равный метастатический потенциал колонизации отдаленных органов. Наконец, большая часть исследований о биологии опухоли прямо противоречит мнению, что лимфатические узлы служат последней инстанцией для метастатических клеток. Несколько последних исследований представляют доказательства в поддержку активной роли лимфатической системы в отдаленном метастазировании РМЖ.

Особенности стадирования по критерию N

Современные методы исследования не всегда позволяют адекватно оценить степень метастатического распространения опухоли, поэтому дооперационное, интраоперационное и послеоперационное верифицирование и определение стадии опухоли остается важной научно-практической задачей.

В высокоразвитых странах с высоким уровнем оказания помощи онкологическим больным критериями адекватного определения стадии опухоли по лимфатическим узлам считают максимальное, стопроцентное изучение всех узлов, дренирующих опухоль.

В качестве модельного примера можно привести послеоперационную диагностику лимфатических узлов при РМЖ. Оценку состояния регионарных лимфатических узлов при РМЖ проводят в три этапа.

- ▶ I этап — дооперационный. Достоверность может достигать 50–60% за счет использования современных неинвазивных технологий, в том числе радиоизотопных.
- ▶ II этап — интраоперационный. В этом случае многое зависит от технологии выполнения регионарной лимфатической диссекции — «слепой» или «зрячей». При осуществлении так называемой слепой лимфатической диссекции, когда с молочной железой удаляют жировую клетчатку подмышечной области, на этапе операции достаточно сложно достоверно определить стадию процесса по критерию N (от англ. nodus — узел). В этой ситуации окончательное исследование препарата проводят после завершения хирургического вмешательства. При втором варианте, с использованием «зрячей» технологии, достоверность возрастает до 90%. Выделение

лимфатических узлов и сосудов в ране становится возможным благодаря применению современных технологий ультразвуковых диссекций. Визуальная оценка лимфатической системы подмышечной области, а также других зон метастазирования РМЖ, дополненная интраоперационной морфологической верификацией узлов, позволяет не только объективно определить стадию опухоли, но и выполнить лимфосохраняющую операцию при РМЖ.

- ▶ III этап определения стадии опухоли по критерию N — послеоперационный. В настоящее время в большинстве лечебных учреждений, которые занимаются терапией больных РМЖ, выделение лимфатических узлов из препарата проводят обычным рутинным способом — с помощью ножниц, скальпеля и пинцета. Минимальное число лимфатических узлов, необходимое для послеоперационного исследования, в разных странах варьирует. Так, в Японии оно составляет примерно 30, в европейских странах — около 20, в России — 10–12. Очевидно, что чем больше узлов взято на исследование, тем точнее можно определить стадию рака и тем больше возможностей для формирования факторов прогноза и индивидуализации лечения больного.

Известные и широко применяемые методы определения стадии РМЖ по критерию N *ex vivo* (механические) не позволяют выделить все зональные лимфатические узлы, которые удаляют при операции мастэктомии, поэтому не все узлы подвергают гистологическому исследованию, неадекватно исследуют лимфатические сосуды, вены и нервы.

Ганцев Ш.Х. и соавт. предложили технологию ультразвуковой деструкции тканей для анатомического препарирования без ущерба лимфатическому аппарату, позволяющую удалять только жировую ткань и обнажать зональный фрагмент лимфатической системы, нервы, вены и артерии, сохраняя архитектуру лимфатической карты аксиллярной области (рис. 2.7). В результате ряда исследований были подобраны оптимальные характеристики подаваемой сонолипоструктором (инструмент, широко применяемый в медицинской косметологии для липосакции) энергии, которые позволили выделять 100% всех лимфатических узлов исследуемой области. Также одно из преимуществ технологии — ее применимость *in vivo*.

Субкапсульный нелимфомикроангиогенез

Современная тенденция онкохирургии — органосохраняющий объем вмешательства при удалении опухоли. При этом повышается важность знаний о микроархитектонике анатомических структур в норме и патологии. Согласно многочисленным публикациям, касающимся строения капсулы лимфатического узла, в норме эта капсула представлена соединительнотканной структурой с большим количеством коллагеновых и малым количеством эластических волокон. Кроме соединительнотканых элементов в ней расположены отдельные пучки гладкомышечных волокон. Эндотелий приносящих сосудов лимфатических узлов без перерыва переходит в эндотелиоподобные клетки синусов, а последние в свою очередь без перерыва продолжают в эндотелиальные



Рис. 2.7. Анатомические структуры аксиллярного лимфатического аппарата, выделенные методом сонолиподеструкции

клетки выносящих лимфатических сосудов. Таким образом, лимфа из приносящих лимфатических сосудов узла попадает в разветвленную сеть синусов, а из воротного синуса выходит в выносящие лимфатические сосуды. Именно поэтому лимфодинамику на уровне каждого лимфатического узла можно рассматривать как отдельную «портальную лимфатическую систему».

В ходе выполнения цветной лимфографии был установлен факт деления лимфатических сосудов первого уровня на сосуды второго, а в ряде случаев и третьего уровня, и их отношения к капсуле лимфатического узла. Так, в ходе эксперимента было установлено, что лимфатические сосуды первого уровня на уровне капсулы лимфатического узла, не достигая ее на несколько миллиметров, начинают деление на сосуды второго уровня. Дальнейший путь лимфатического сосуда до места впадения в лимфоидную дольку и его деление на данном уровне проходит в составе капсулы.

Представленные данные показывают, что при раке с метастазами в лимфатические узлы афферентные лимфатические сосуды внутрикапсульно и подкапсульно дают начало еще нескольким микрососудам.

В ходе дальнейших исследований были установлены степени нарушения лимфатической перфузии лимфоидной дольки и, соответственно, метастатического блока афферентного лимфатического сосуда. Так, при полном метастатическом блоке лимфатического сосуда во время проведения антеградной цветной лимфографии наблюдают распространение красителя в обход заблокированного сосуда, по коллатералям.

В контрольной группе факт наличия коллатерального лимфообращения не был зарегистрирован ни в одном случае, что свидетельствует о компенсаторных механизмах лимфооттока, благодаря лимфангиогенезу и открытию несуществующих в норме лимфатических сосудов, при метастатическом блоке основного лимфатического сосуда.

Гистологическое исследование капсулы лимфатического узла при обнаружении метастатического блока лимфатических узлов II–III степени выявило наличие в капсуле большого количества лимфатических микрососудов, что говорит о патологической трансформации капсулы, а именно о процессах не-олимфомикроангиогенеза в капсуле лимфатического узла.

Таким образом, затруднение лимфатической перфузии лимфатического узла при раке с метастазами ведет к компенсаторной реакции в виде развития сети коллатерального лимфообращения, характеризующейся патологической трансформацией (нелимфомикроангиогенезом) капсулы лимфатического узла.

Данные процессы приводят к лимфатическому шунтированию, а соответственно и к распространению метастазов в обход заблокированного лимфатического узла. Выраженность нелимфомикроангиогенеза может указывать на степень метастатического поражения лимфатического узла и рассматриваться как фактор прогноза лимфогенного метастазирования.

Отобразить степень нарушения перфузии лимфатического узла в экспериментальных условиях при метастазах рака позволил метод антеградной цветной лимфографии (рис. 2.8). С помощью данного метода удалось не только определить степень нарушения перфузии лимфатического узла, но и увидеть



Рис. 2.8. Подкапсулярная антеградная цветная лимфография афферентного лимфатического сосуда при метастазах рака в лимфатические узлы, блок 2-й степени (подкапсулярного синуса и частичное поражение афферентных лимфатических сосудов). Симптом ампутации на нескольких лимфатических сосудах, значительное снижение перфузии, $\times 30$

структуру лимфонодулярного соустья, а также получить сведения о лимфатической перфузии лимфатического узла в норме и при метастазах рака в лимфатический узел.

Процесс развития метастаза приводит к постепенному оседанию опухолевых клеток и их фиксации к эндотелию лимфатических капилляров и сосудов, что ведет к тотальному нарушению перфузии лимфатического узла за счет блока как основных афферентных лимфатических сосудов, так и вновь образованных.

Заканчивается процесс развития метастаза полной блокадой опухолевыми клетками основного афферентного лимфатического сосуда. Возникает симптом «ампутации» всех лимфатических сосудов, обеспечивающих «сброс» лимфы в дольку лимфатического узла. Как видно из представленных данных, лимфонодулярный переход имеет сложную структуру, прослеживается не единичное впадение афферентного лимфатического сосуда в подкапсульный синус, а его древовидное деление по всей поверхности лимфоидной дольки, не выходя за ее пределы, с прободением капсулы в концевых отделах.

Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез)

Вторичные (периферические) лимфоидные органы — неотъемлемая часть инициализации и реализации адаптивных иммунных реакций. Эти органы создают условия для взаимодействия антигенспецифических лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток из очагов инфекции или воспаленных тканей.

Вторичные лимфоидные органы стратегически размещены в строго определенных местах организма, в совокупности образуя сложную сеть, обеспечивающую непрерывное иммунное наблюдение внутренних органов, слизистых оболочек и крови. Отдельно взятые вторичные лимфоидные органы имеют высокоорганизованную конфигурацию (структуру, форму), способствующую взаимодействию клеток иммунной системы и формированию иммунного ответа.

Процесс формирования вторичных лимфоидных органов генетически обусловлен и происходит в период эмбриогенеза. Хотя лимфатические узлы и пейеровы бляшки формируются пренатально, органогенез лимфоидной ткани слизистых оболочек, такой как бронхиальная лимфоидная ткань, реализуется постнатально. Таким образом, существует континуум лимфоидной ткани, от основных (элементообразующих) лимфатических структур, предопределенных (детерминированных) во время онтогенеза, до высокопластичных, индуцируемых и переходных (неустойчивых) лимфатических структур, возникающих в более поздний (постнатальный) период жизни организма.

Следует отметить, что органогенез вторичных лимфоидных тканей может повторно реализовываться в организме взрослого человека во время лимфоидного неогенеза. Эти эктопические лимфоидные структуры формируются в воспаленных тканях как часть определенного патологического процесса — онкологического заболевания, аутоиммунной реакции, инфицирования или отторжения аллотрансплантата.

Третичные лимфоидные структуры (ТЛС) — эктопические лимфоидные агрегаты, появляющиеся в результате нелимфогенеза, возникающего при хро-

ническом воспалении. В частности, ТЛС обнаруживают в опухолях, где они генерируют локальные и системные противоопухолевые реакции.

Термин «третичные лимфоидные структуры» может относиться к структурам различной организации — от простого скопления лимфоцитов до сложных сегрегированных структур, в значительной степени напоминающих вторичные лимфоидные органы. Формирование ТЛС начинается от простых агрегатов В- и Т-лимфоцитов до образования высокоупорядоченных лимфоидных фолликулов. Результаты нелимфогенеза зависят как от характера заболевания, вызвавшего этот процесс, так и от особенностей иммунного ответа.

Роль третичных лимфоидных структур в иммунных реакциях

Проведенные исследования проливают свет на функции ТЛС при различных заболеваниях и их роль в прогрессировании патологического процесса или разрешения заболевания. Данные одних ученых подтверждают взаимосвязь между присутствием опухолеспецифических (опухолеассоциированных) ТЛС и благоприятным прогнозом у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, что позволяет предположить участие ТЛС в эффективных локальных противоопухолевых иммунных реакциях. Однако определяющих доказательств в пользу содействия ТЛС иммунным процессам *in vivo* на данный момент нет, а имеющиеся в настоящее время сведения носят главным образом коррелятивный характер.

Следует особо подчеркнуть, что клиническая значимость ТЛС колеблется от разрушительной до защитной, что свидетельствует о необходимости более четкого понимания организации и функции этих структур, которые отличаются в зависимости от конкретной ситуации, до проведения клинического таргетинга.

Различия вторичных лимфоидных органов и третичных лимфоидных структур

Ряд авторов описывают феномен нелимфогенеза с образованием групп лимфоидных узелков (фолликулов), являющихся прообразом лимфатических узлов.

Значительное различие между лимфатическими узлами и ТЛС в том, что лимфатические узлы заключены в капсулу, а ТЛС — это скопление иммунных и стромальных клеток в пределах органа или ткани. Принципиально важно, что, в отличие от вторичных лимфоидных органов, развитие которых — генетически обусловленный процесс индивидуального развития, ТЛС образуются в ответ на хронические раздражители, индуцируемые воспалительным процессом. Более того, хотя вторичные лимфоидные органы образуются в предопределенных специфических анатомических зонах, ТЛС образуются, как правило, в нелимфоидных органах и обладают динамичностью развития и широкой вариативностью проявления, т.е. могут временно существовать и исчезать после устранения антигена. Развитие ТЛС описано практически во всех органах в условиях хронического воспаления, включая сердце, почки, легкие, кишечник, сосудистую систему, ЦНС и костный мозг.

Патоморфологи при определении ТЛС используют специфические критерии. Согласно этим критериям ТЛС содержат обособленные участки Т- и В-лимфо-

цитов, в них присутствуют фибробластические ретикулярные клетки и адгезины (молекулы клеточной адгезии, участвующие в хоминге лимфоцитов) периферических узлов, а также наружные эндотелиальные венулы в Т-клеточной области и фолликулярные дендритные клетки. Доказано, что подобно лимфатическим узлам, ТЛС имеют лимфатические сосуды, хотя на данный момент роль этих сосудов и их сходство с афферентными и эфферентными лимфатическими сосудами лимфатических узлов не изучены. Недавно группа исследователей под руководством Фридман предложила ряд критериев, отличающих полноценные ТЛС.

Возможно, наблюдаемая разнородность архитектуры и организации ТЛС отражает стадию заболевания, на которой проведена биопсия, и поэтому является выборочным исследованием на различных стадиях развития, зрелости и/или разрешения ТЛС. Кроме того, некоторые ученые считают, что потенциальное функциональное сходство ТЛС с вторичными лимфоидными органами, вероятно, более значимо по сравнению с точной анатомической структурой: данные структуры связаны либо с отрицательным исходом, либо с защитными клиническими эффектами у людей. Вышесказанное наталкивает на мысль о том, что ТЛС могут порождать функциональные адаптивные иммунные реакции, влияющие на прогрессирование заболевания.

Первоначально ТЛС описывали в контексте неопухолевых хронических воспалительных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания, инфекции и идиопатические заболевания. Неопластические злокачественные новообразования по многим свойствам сходны с хроническим воспалением. Тем не менее злокачественные опухоли отличаются от хронического воспаления по одному существенному признаку, который, как считают некоторые ученые, может предотвратить образование ТЛС: высокоиммуносупрессивное микроокружение опухоли. Однако, согласно последним исследованиям независимых ученых по всему миру, ТЛС различной степени организации встречается у пациентов с различными видами первичных и метастазирующих опухолей.

Лимфоидный неогенез (неолимфогенез)

Феномен неолимфогенеза при раке впервые описан в работах Ш.Х. Ганцева. Неолимфогенез — формирование новых лимфатических узлов упрощенного строения при утрате функций ранее существовавших узлов из-за их метастатического поражения опухолью. Авторы данного обзора детально изучили процесс формирования постнатально индуцированных лимфатических узлов у человека. Вновь образованные лимфатические узлы имеют типичное, но упрощенное гистологическое строение и отличаются единым афферентным и эфферентным лимфатическим сосудом.

Дальнейшие исследования доказали, что постнатально сформированные лимфатические узлы могут служить источником биологических сигналов, активирующих противоопухолевые реакции иммунитета и подавляющих распространение метастазирующих злокачественных клеток. Так, сравнение профиля РНК, содержащихся в ткани гистологически нормальных и третичных лимфатических узлов, которые были обнаружены при исследовании операцион-

ного материала у больных РМЖ, показало в постнатально индуцированных лимфатических узлах повышенную экспрессию генов, кодирующих рецепторы XCR1 и CYFIP2, цитокины TNFSF14 и CCL16, а также сниженную экспрессию лигандов хемокинов CXCL5 и CXCL12.

Стимуляцией неолимфогенеза можно добиться увеличения числа лимфатических узлов на примере формирования перевиваемых опухолей (меланома В16, опухоль Эрлиха и др.) у экспериментальных белых мышей. Есть предположения, что индукцию неолимфогенеза можно использовать для протезирования функции иммунной системы, а воздействие на состояние этих структур с использованием лекарственных средств или методов биотерапии может послужить основой для создания новых подходов к лечению онкологических больных.

Таким образом, лимфоидный неогенез, возникающий на фоне распространенных форм злокачественных новообразований, — очень сложный процесс, который можно рассматривать как адаптационный ответ на опухоль и ее развитие. Факты, приводимые различными исследователями, свидетельствуют о том, что эти явления могут приводить как к усилению противоопухолевого иммунитета, так и к иммуносупрессии, способствующей прогрессированию заболевания. Интерес ученых к процессам неогенеза ежегодно возрастает, что, безусловно, приближает нас к пониманию природы возникновения новообразованных лимфоидных структур и механизмов эффективного иммунного опосредованного контроля опухоли.

Перитонеальный канцероматоз

Перитонеальный канцероматоз — одна из самых актуальных проблем современной онкологии; значимость этого заболевания объясняется низкой общей выживаемостью и негативным прогнозом. По данным многоцентрового проспективного исследования естественной истории развития перитонеального канцероматоза EVOCAPE-1, медиана общей выживаемости больных с перитонеальным канцероматозом составила 3,1 мес, средняя общая продолжительность жизни — 6,0 мес. Недостаточная эффективность существующих методов противоопухолевой терапии во многом связана с существенными пробелами в понимании механизмов морфо- и патогенеза канцероматоза брюшины. В большинстве литературных источников под перитонеальным канцероматозом понимают распространение опухолевых клеток по поверхности брюшины (имплантационная теория), но этот механизм не объясняет развитие данного состояния при наличии первичной опухоли вдали от брюшной полости (например, при раке легкого или РМЖ). Другие варианты диссеминации опухолевых клеток (например, лимфогенный) подразумевают системный характер этого процесса, что не согласуется с общепринятым в России патогенезом канцероматоза брюшины, а это, в свою очередь, подталкивает к пересмотру общепринятых стандартов лечения данного состояния при раке. В связи с этим возникает необходимость изучения данной категории пациентов для уточнения патогенетических механизмов распространения опухолевых клеток от первичного очага на поверхность брюшины, при котором выход опухолевых клеток

на ее поверхность реализуется посредством серозно-лимфатических люков брюшины, являющихся частью лимфатической системы в целом.

Серозно-лимфатические люки — субсерозные полости, т.е. камеры с оформленными коллагеново-волоконистыми стенками, в которых расположены расширенные лимфатические капилляры. Тонкая стенка люка, обращенная в сторону серозной полости, описана как диафрагма люка, представленная мезотелием, перфорированной базальной мембраной и поверхностным волнистым коллагеновым слоем. Отдельные пучки коллагеновых волокон этого слоя, консолидируясь, образуют трабекулы, участвующие в конструкции серозно-лимфатических люков. Лимфа внутри лимфатического сосуда отделена от серозной полости стенкой лимфатического капилляра с ее прерывистой базальной мембраной, разряженным слоем поверхностного волнистого коллагенового слоя и одним рядом мезотелиальных клеток на перфорированной базальной мембране. Такие серозно-лимфатические люки и определяют специфическую резорбирующую функцию брюшины данных областей. При выраженном перитонеальном канцероматозе анатомические образования «люков» полностью разрушены за счет прорастания в них раковых клеток, а у подпокровных рельефообразующих структур появляются признаки воспаления и отека (рис. 2.9). При детальном изучении поверхности диафрагмальной



Рис. 2.9. Поверхность диафрагмальной брюшины в зоне выраженного канцероматоза: 1 — серозно-лимфатические люки с крупными опухолевидными разрастаниями в просветах этих люков (а, б, в). Пленочный препарат. Импрегнация аммиачным раствором нитрата серебра. Падающее отраженное освещение. Масштабный отрезок — 50 мкм

и тазовой брюшины в объемном изображении при помощи трехмерной световой микроскопии серозно-лимфатические люки при выраженном канцероматозе сильно видоизменены: они становятся открытыми, отсутствуют элементы диафрагмы люка (мезотелий, базальная мембрана и поверхностный волнистый коллагеновый слой), просветы люков заполнены опухолевидными разрастаниями.

Опухолевидная инфильтрация брюшины при раке характеризуется определенной мозаичностью по распространению на поверхность брюшины и по форме самих разрастаний, зависящей от проекции серозно-лимфатических люков на поверхность брюшины.

Иммуногистохимический анализ диафрагмальной брюшины при канцероматозе с использованием моноклональных антител D2-40, связывающихся с лимфатическими капиллярами, позволил на молекулярном уровне идентифицировать серозно-лимфатические люки разного размера с опухолевыми клетками в просветах, располагающиеся преимущественно в подпокровных слоях брюшины. В качестве морфологического подтверждения злокачественного процесса в просветах люков проводили иммунофенотипирование метастазов в брюшину моноклональными антителами к панцитокератину (PanCK).

Трехмерная световая микроскопия позволила оценить состояние серозно-лимфатических люков париетальной брюшины, а также изучить морфологические особенности глубоколежащих рельефообразующих структур и изменение микрорельефа при раке, что было невозможно при традиционной световой оптической микроскопии. С помощью трехмерного изображения удалось визуализировать пространственную организацию процесса перитонеального канцероматоза с акцентом на состояние серозно-лимфатических люков.

Более полно изучить морфологию серозно-лимфатических люков брюшины в норме и при канцероматозе удалось при помощи растровой электронной микроскопии. С помощью этого метода на ультраструктурном уровне в функционирующих серозно-лимфатических люках были выявлены филаменты — тонкие нитевидные структуры диаметром до 1 мкм. Предполагают, что филаменты принимают активное участие в изменении формы люка, что может влиять на функциональный статус данной анатомической единицы.

Более детальное изучение серозно-лимфатических люков брюшинного покрова при канцероматозе, являющихся частью лимфатической системы и участвующих по альтернативной (лимфогенной) теории в диссеминации опухолевых клеток при раке, позволило предположить наличие таких люков в разном функциональном состоянии в зависимости от степени выраженности канцероматоза. Средний диаметр люка тазовой брюшины — $2,52 \pm 0,07$ мкм, а диафрагмальной — $23,43 \pm 0,41$ мкм. При этом люк самого крупного диаметра был выявлен в диафрагмальной области (85,23 мкм); самого мелкого — в тазовой (0,13 мкм). Количество люков в тазовой брюшине в 1,8 раз больше, чем в диафрагмальной, что считают важной регионарной особенностью серозного покрова данной области. Были установлены различия в размерах и выделены два типа люков, имеющие свои физиологические особенности и регулирующие микролимфообращение.

В основе такого деления лежит диаметр люка, а функциональным критерием служит его функциональная принадлежность. Предполагают, что через

люки первого типа происходит выделение перитонеальной жидкости, а через люки второго типа — ее всасывание. Можно полагать, что при блоке люков первого типа возможно увеличение диаметра люков второго типа, что логично рассматривать как один из патогенетических механизмов перераспределения лимфатического тока.

Выявленные регионарные особенности строения люков брюшины свидетельствуют об их отличиях в резорбционной функциональной нагрузке в разных областях серозного покрова. Можно полагать, что серозно-лимфатические люки участвуют в регуляции внутрибрюшного давления и лимфодинамики как в норме, так и при перитонеальном канцероматозе. При оценке брюшинного покрова диафрагмальной области при выраженном канцероматозе методом растровой электронной микроскопии были визуализированы кластеры опухолевых клеток в просветах люков (рис. 2.10).

Предполагают, что раковые клетки, располагающиеся вблизи люков брюшины, — это финальный этап нарушения микролимфоциркуляции в брюшине на уровне серозно-лимфатических люков, предполагающий выход опухолевых клеток непосредственно на поверхность брюшины с последующим образованием канцероматозных узлов. В соответствии с движением лимфы от органов брюшной полости в грудной лимфатический проток и до места его впадения в венозные сосуды для удобства изучения вопроса перитонеального канцероматоза была предложена классификация лимфатического оттока в брюшной полости по уровням (рис. 2.11). Для развития перитонеального канцероматоза



Рис. 2.10. Сканограмма участка париетальной брюшины (диафрагмальная область) при канцероматозе. В центре рисунка виден крупный серозно-лимфатический люк с опухолевыми клетками

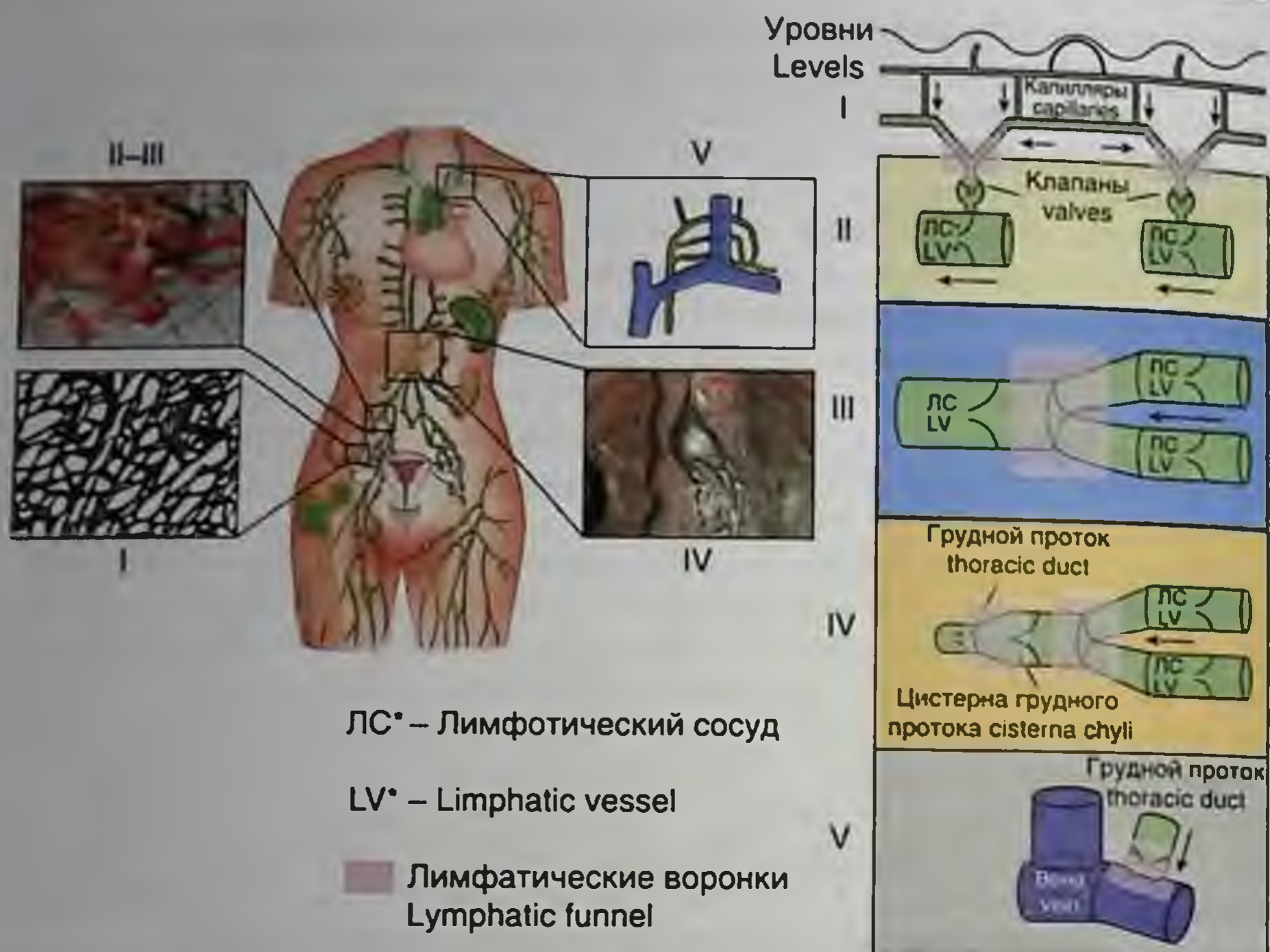


Рис. 2.11. Уровни лимфатического оттока от органов и систем органов брюшной полости (Ш.Х. Ганцев, 2013–2016)

принципиально важно нарушение лимфатического оттока в брюшной полости на уровне внеорганных лимфатических сосудов, лимфатических узлов звеньев оттока лимфы, лимфатических сосудов забрюшинного пространства.

Данная классификация, исходящая из анатомических предпосылок, позволяет изучать распространение раковых клеток поэтапно на каждом из вышеназванных уровней, в зависимости от локализации опухоли. Описанная теория развития перитонеального канцероматоза, не исключая имплантационный характер поражения брюшины при раке, позволяет по-иному рассматривать процесс метастазирования рака органов брюшной полости, а также более детально понять механизмы развития перитонеального канцероматоза и разработать соответствующие методы для его предотвращения, а также лечения уже развивающегося процесса. Результаты исследования имеют прикладное значение, особенно для онкологии при канцероматозе.

Искусственный интеллект

ИИ — быстроразвивающийся раздел информатики, посвященный разработке алгоритмов и программ, способных решать интеллектуальные задачи, т.е. задачи, для которых не существует алгоритмов решения, гарантированно приводящих к правильному результату. В настоящий момент в этой области

знаний получены значительные результаты, показывающие, что компьютеры способны решать ряд интеллектуальных задач на уровне, близком к человеческому. В частности, речь идет о таких задачах, как распознавание изображений, речи, перевод с одного языка на другой. Эти результаты позволяют рассматривать ИИ как инструмент, способный принести значительную практическую пользу во многих сферах, в том числе и в области медицины и здравоохранения.

История создания искусственного интеллекта

Приведем тезисно историю появления искусственного интеллекта.

► До изобретения компьютеров.

- Руководство по созданию гомункула Парацельса (XVI в.)
- Создание кукол, умеющих исполнять различные мелодии, писать буквы (XVIII в.)
- Изобретение машины, способной выполнять арифметические операции (Чарльз Беббидж, XIX в.)
- Изобретение машины, способной выполнять простейшие логические операции (Уильям Стенли Джевонс, XIX в.)

► После изобретения компьютеров.

- Термин «искусственный интеллект» введен Джоном Маккарти в 1956 г.
- Нейрокибернетический подход. Система, способная мыслить, может быть построена по образу и подобию мозга. В 1958 г. Розенблат продемонстрировал машину «Марк-1», способную распознавать печатные буквы.
- Логический подход. Выявление и применение в интеллектуальных системах различных логических и эмпирических приемов. В 1956 г. Ньюэлл и Саймон разработали программу «Логик-теоретик».

► ИИ в медицине.

- Интерпретация медицинских изображений.
- Создание планов лечения.
- Анализ сердечного ритма.
- Медицинский бот-консультант.
- Роботы-помощники для ухода за престарелыми.
- Управление приемом медицинских препаратов.
- Человекоподобные манекены для обучения.
- Создание лекарств.

С начала XXI в. мировые лидеры в области информационных технологий проявляли значительный интерес к разработкам, связанным с использованием ИИ для решения медицинских задач. Так, компания IBM запустила несколько исследовательских проектов, связанных с использованием суперкомпьютера Watson для диагностики и совершенствования схем лечения различных заболеваний, в том числе рака. Компания Microsoft недавно заявила о запуске проекта Microsoft Healthcare NExT, основным направлением которого будет борьба с онкологическими заболеваниями. Компания Google реализует целый ряд проектов медицинской направленности: «умные линзы», в которые будет встроен чип, анализирующий состояние окружающей среды и организма но-

сителя и предоставляющий информацию об угрозах здоровью; распознавание медицинских изображений; Baseline Study — проект сбора генетической и молекулярной информации для составления подробной карты организма и предсказания будущих заболеваний.

В настоящее время в развитых странах, в частности в США и Великобритании, интерес к возможностям ИИ проявляется на высоком государственном уровне. В 2017 г. английские ученые опубликовали доклад под названием «Искусственный интеллект в национальной системе здравоохранения Великобритании», в США в декабре 2017 г. группа ведущих американских технологических ученых JASON опубликовала отчет «Искусственный интеллект для здоровья и здравоохранения». В обеих работах обсуждается использование ИИ для обеспечения высококвалифицированной медицинской помощи широким слоям населения.

Задачи и методы искусственного интеллекта

Можно выделить несколько задач ИИ, представляющих значительный интерес с точки зрения их приложения к решению медицинских проблем.

- ▶ **Распознавание образов.** Это специфический класс задач, исходными данными для которых служит набор изображений. Необходимо создать программу, способную определить, есть ли определенный объект на изображении и где он расположен. Наглядный пример успешного решения медицинской проблемы с помощью ИИ — диагностика диабетической ретинопатии по цифровой фотографии сетчатки глазного дна. В области распознавания образов в основном применяют искусственные нейронные сети — метод ИИ, основная идея которого состоит в построении системы, подобной по своему строению головному мозгу человека.
- ▶ **Машинное обучение, или обучение по прецедентам.** Общая постановка задачи машинного обучения состоит в том, чтобы по большому набору частных случаев наблюдения объектов реконструировать зависимость между их характеристиками. Например, по базе данных пациентов требуется создать систему, способную спрогнозировать результат лечения в зависимости от индивидуальных характеристик пациента и его заболевания. Область машинного обучения весьма широка и включает большое количество разных методов, начиная от методов математической статистики до нейронных сетей.
- ▶ **Экспертные системы.** Идея экспертных систем состоит в создании программы, имитирующей работу квалифицированного эксперта некоторой предметной области при принятии решений. Этот подход также весьма применим в медицинской сфере: например, требуется создать систему, способную провести опрос пациента и на основании его ответов определить риск развития определенного заболевания. В отличие от предыдущей задачи, исходными данными здесь служит группа медицинских специалистов, способных объяснить, как они оценивают риск развития заболевания, т.е. какие данные собирают и как принимают решение в за-

зависимости от полученных данных. Область экспертных систем также весьма обширна и включает много способов формализации знаний экспертов, включая продукционные правила, нечеткую логику, семантические сети и т.п.

Искусственный интеллект в области диагностики онкологических заболеваний

Распознавание изображений с помощью искусственного интеллекта

Создание программ автоматического распознавания медицинских изображений — амбициозная задача в связи с тем, что даже человеческий интеллект с этим классом задач справляется с трудом. Например, необходимы годы и годы практики, чтобы стать квалифицированным патологоанатомом, способным с высокой точностью диагностировать опухолевые ткани. И даже в этом случае уровень согласия в диагнозах патологоанатомов для некоторых видов РМЖ и РПЖ составляет только 48%.

Значительный прогресс в области распознавания медицинских изображений был достигнут сравнительно недавно в связи с изобретением быстрых графических процессоров, давших возможность строить и обучать нейросети с большим количеством слоев. Например, в одном из проектов, реализованном компанией Google, эта технология была применена к задаче автоматического распознавания опухоли и определения локализации этой опухоли и ее метастазов на цифровых микроскопических фотографиях.

Задача была сформулирована следующим образом: необходимо разработать программу, способную по цифровой микроскопической фотографии размером $1\,000\,000 \times 1\,000\,000$ пикселей определить, содержится ли на изображении опухоль и, если содержится, указать ее месторасположение. Минимальный размер диагностируемой опухоли — 100×100 пикселей.

Для обучения и тестирования нейросети использовали набор фотографий Camelyon 16 dataset, содержащий 400 микроскопических фотографий тканей лимфатических узлов: 270 слайдов с описанием, использовавшихся для обучения нейросети, и 130 слайдов для ее тестирования. На слайдах содержались как макроопухоли (размером более 2000 мкм), так и микроопухоли (размером более 200 мкм и менее 2000 мкм). Дополнительно для оценки точности диагностики исследователи оцифровали еще 110 фотографий тканей лимфатических узлов (57 из которых содержали опухоли), полученных от 20 пациентов. Для сравнения способностей человеческого и искусственного интеллекта тестовый набор также анализировал квалифицированный патологоанатом.

В результате лучший вариант обученной нейронной сети на тестовом наборе слайдов правильно идентифицировал 92,4% опухолей, при этом патологоанатом (человек) — только 73,3%. Как видно из приведенных данных, этот результат свидетельствует о том, что ИИ в данной задаче справился даже лучше, чем человеческий.

Интересно и происхождение набора данных Camelyon 16 dataset. Дело в том, что Camelyon — своего рода чемпионат специалистов в области информационных технологий, занимающихся проблемой автоматической диагностики

опухолей на цифровых микроскопических фотографиях. Чемпионат проводят ежегодно. Командам специалистов предлагают набор цифровых микроскопических фотографий для обучения и тестирования нейросетей. Выигрывает та команда, чья нейросеть верно обнаружит максимальное количество опухолей на тестовом наборе снимков. В 2016 г., когда использовали набор данных Camelyon 16 dataset, первое место заняла команда «Harvard Medical School and MIT» (США), второе место — EXB Research and Developmentco. (Германия), третье — независимый участник из Германии. Отметим, что география участников чемпионата весьма широка. В разные годы в нем принимали участие команды из разных стран — США, Германии, Великобритании, Турции, Финляндии, Белоруссии, Китая, Японии.

Машинное обучение в диагностике онкологических заболеваний

Внедрение информационных систем в здравоохранение обеспечило накопление большого объема медицинских данных в электронном виде, т.е. в виде, пригодном для обработки. Это открывает возможности использования накопленных данных для улучшения алгоритмов диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе онкологических.

Экспертные системы в онкологии

Идею создания систем, имитирующих принятие решения квалифицированным врачом, считают перспективной давно. Достаточно сказать, что один из самых ранних примеров успешной разработки в области экспертных систем имел медицинскую направленность. Еще в 60-х годах XX в. была создана система MYCIN, спроектированная для диагностики бактерий, вызывающих тяжелые инфекции, такие как бактериемия и менингит, а также для рекомендации необходимого количества антибиотиков в зависимости от массы тела пациента. Название системы происходит от суффикса «-мицин», часто встречающегося в названиях антибиотиков. Также MYCIN использовали для диагностики заболеваний свертываемости крови. База знаний системы составляла около 600 правил, после запуска система задавала пользователю (врачу) набор простых вопросов, а затем предоставляла список диагнозов, отсортированный по степени их вероятности, и их обоснование (т.е. список вопросов и правил, которые привели программу к именно такому ранжированию диагнозов), а также рекомендовала курс лечения.

Пример включения ИИ в систему онкологической помощи представлен на рис. 2.12.

Препятствия для внедрения систем ИИ в практику здравоохранения:

- ▶ использование ИИ требует доступа к личным данным большого числа людей, а в обществе есть определенное недоверие к тому, как данные будут использоваться и храниться;
- ▶ невысокая степень доверия к ИИ;
- ▶ технологии ИИ требуют хранения данных в электронном виде во всей системе здравоохранения, глобальной совместимости и связности данных;
- ▶ распределение ответственности за принимаемые решения между врачом и системой ИИ.

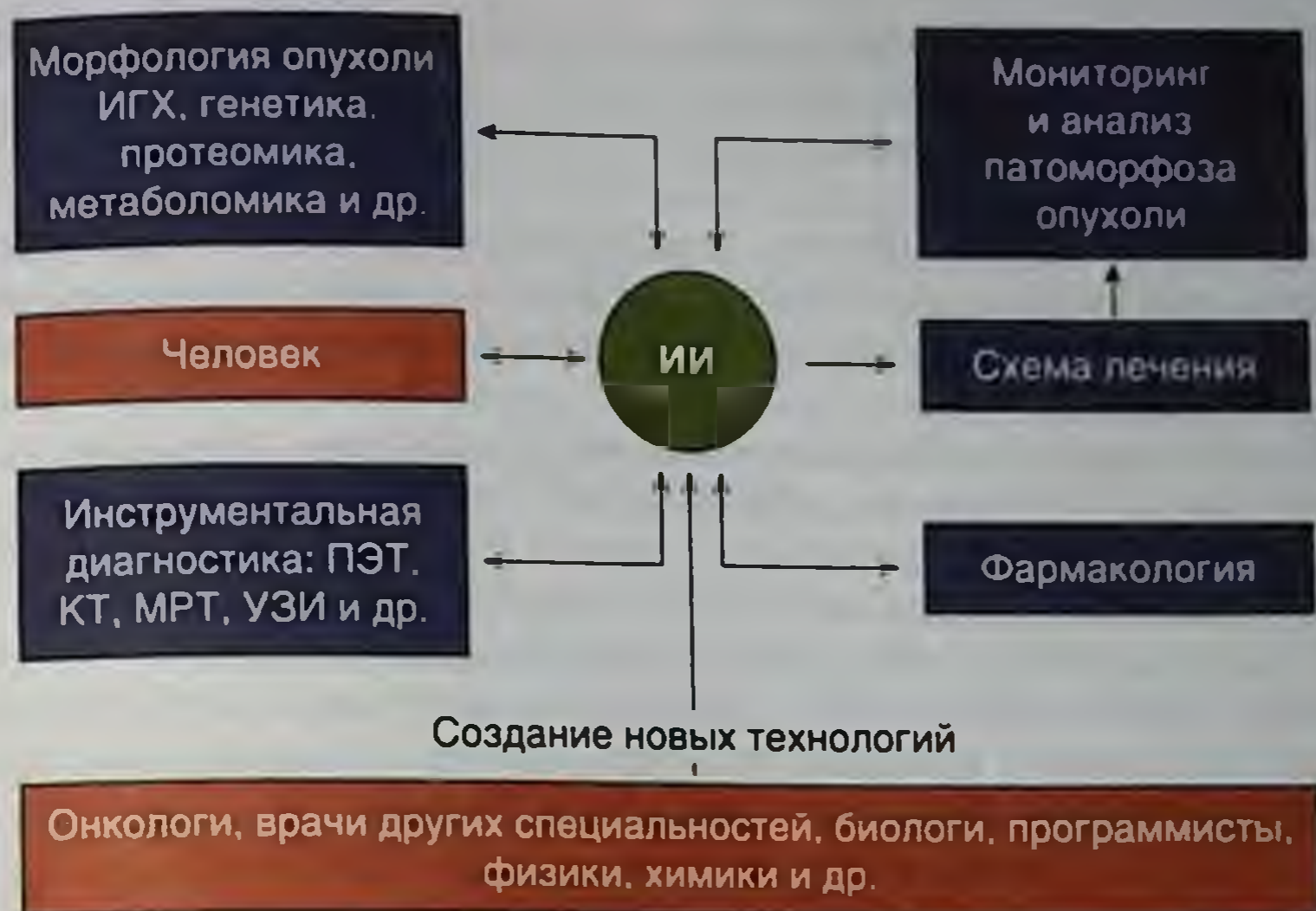


Рис. 2.12. Схема включения искусственного интеллекта (ИИ) в современную систему онкологической помощи. Аббревиатуры: ИГХ — иммуногистохимия; ПЭТ — позитронно-эмиссионная микроскопия; КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование

Роботизация

Слово «робот» используют для обозначения программируемой машины, способной выполнять определенные задачи. Оно происходит от чешского существительного «робота», которое на русский язык переводится как «работа». Чешский писатель Карел Чапек впервые использовал этот термин в своей научно-фантастической пьесе под названием «RUR» (Универсальные роботы Россума), опубликованной в 1920 г. Позже, в 1943 г., американский писатель Айзек Азимов впервые использовал слово «робототехника» в своем научно-фантастическом рассказе «Обход». Здесь он установил три «закона робототехники» — набор правил, встроенных в искусственный мозг автономных гуманоидных роботов, не позволяющий им восстать против своих создателей.

Еще с древних времен люди задумывались над идеей самоуправляемых машин, обычно обозначаемых как «автоматы». Слово «автомат» происходит от греческого слова «αὐτόματον», означающего «нечто самодействующее». Это слово впервые использовал Гомер в «Илиаде» для обозначения «самооткрывающихся» дверей и самодвижущихся колесниц.

Известно, что некоторые греческие математики создавали автоматы. Один из первых известных автоматов был построен Архитом из Тарента (428–347 до н.э.), это был паровой летательный аппарат в форме голубя. Ктесибий Александрийский (285–222 гг. до н.э.) построил множество человеческих фигур, способных двигаться, а Герон Александрийский (с 10 г. до н.э. до 70 г. н.э.) построил целую театральную сцену, на которой играли автоматы.

В 949 году нашей эры Лиутпранд из Кремоны посетил Константинополь и описал автоматы дворца императора Феофила, представляющие собой металлических львов, «ударяющих хвостами о землю, рыкающих с открытой пастью и дрожащим языком».

В исламском мире эрудит Аль-Джазари (1136–1206 гг.) написал трактат, в котором описал несколько автоматов, которые он спроектировал и сконструировал, включая автоматических музыкантов, задуманных для развлечения королевских гостей.

В эпоху Возрождения созданием автоматов занимались несколько изобретателей. Например, Джованни Фонтана (1395–1454 гг.) проектировал боевые автоматические машины, способные кидать бомбы, а Леонардо да Винчи (1452–1519 гг.) разработал механического рыцаря, способного вставать и садиться, махать руками, двигать головой и челюстями.

Начало робототехнике в XX в. положила концепция «телеприсутствия». Эта идея подтолкнула к разработке первых роботизированных манипуляторов, предназначенных для использования во враждебных средах. Уже в 1951 г. инженер Раймонд Герц разработал первую телеуправляемую шарнирную руку для Комиссии по атомной энергии США. В 1954 г. инженер Джордж Девол запатентовал программируемую роботизированную систему. На основе этого первоначального проекта он разработал первого в мире промышленного робота «Юнимэйт» (Unimate). В 1961 г. первый робот «Юнимэйт» был установлен на заводе Дженерал Моторс в Нью-Джерси. В 1969 г. Виктор Шейнман, исследователь Стэнфордской лаборатории искусственного интеллекта, разработал «Стэнфордскую руку». В 1977 г. Шейнман продал свое изобретение компании Юнимэйшн (Unimation). На базе этого изобретения компания в сотрудничестве с Дженерал Моторс разработала программируемую универсальную манипуляционную руку, которая стала основой для производства серии успешных промышленных роботов.

С созданием программируемой универсальной манипуляционной руки роботизированная техника пришла в операционную. Первое использование робота в хирургической операции было зарегистрировано в 1985 г. — стереотаксическая биопсия опухоли мозга была выполнена под контролем компьютерной томографии (КТ) в медицинском центре в Лонг-Бич (Калифорния).

Со второй половины 1980-х годов в операционных появились несколько роботизированных хирургических систем. В 1988 г. исследователи из Имперского колледжа Лондона разработали систему PROBOT для выполнения резекции предстательной железы. В 1992 г. была выпущена система ROBODOC, которую успешно использовали для фрезерования бедренной кости. После презентации лапароскопической холецистэктомии Жака Перриза в Обществе американских желудочно-кишечных и эндоскопических хирургов в 1989 г. группа исследователей из Национального управления по авиации и исследованию космического пространства, работающая над технологиями виртуальной реальности, начала сотрудничать с исследователями из Стэнфордского исследовательского института и предложила адаптировать свою хирургическую систему телеприсутствия к новому лапароскопическому подходу, что впоследствии было признано идеальным полем для внедрения роботизированных технологий.

В 1993 г. компания Компьютер Моушн (Computer Motion), финансируемая Национальным управлением по авиации и исследованию космического пространства и Управлением перспективных исследовательских проектов Министерства обороны США, выпустила автоматизированную эндоскопическую систему для оптимального позиционирования — AESOP. В 1996 г. та же компания выпустила систему «Зевс» (Zeus) — хирургическую систему, состоящую из трех роботизированных рук, прикрепленных к операционному столу (одной из этих рук была AESOP), первоначально — с шестью степенями свободы (позже — с семью) и консолью для дистанционного управления с монитором. В 2001 г. данную систему использовали в Нью-Йорке для выполнения первой трансатлантической роботизированной холецистэктомии пациентке, лежащей на операционном столе в Страсбурге, в ходе так называемой «операции Линдберга».

В 1995 г. Фред Молл и Джон Фройнд вместе с инженером Робертом Юнгом основали компанию Интуитив Сёрджикал (Intuitive Surgical), которая в 1997 г. разработала первый прототип хирургической системы «да Винчи». В 2000 г. система получила одобрение FDA.

Роботизированные системы, используемые в хирургии, можно разделить на три основных типа.

- ▶ «Системы точного пути». Включают роботов, запрограммированных для выполнения заранее определенных и повторяющихся задач.
- ▶ «Системы замены интерна». Включают роботизированные устройства, предназначенные для замены ассистентов хирурга в задачах, требующих сноровки и стабильности.
- ▶ «Системы ведущий-ведомый». В этих системах есть несколько роботизированных манипуляторов, дистанционно управляемых хирургом через компьютерную консоль, которые точно делают движения, выполняемые хирургом за пультом, и никогда не двигаются без руководства хирурга. В этом контексте хирургическая система «да Винчи» стала парадигматической.

Безусловное преимущество роботизированных систем с точки зрения обзора операционного поля и проводимых манипуляций — расширение возможностей работы хирурга при работе в «узком» и ограниченном пространстве, например, хирургия органов малого таза.

Таким образом, онкология — клиническая дисциплина, имеющая свою специфику, которая определяет возникновение новообразований, их течение, прогноз и результаты лечения. При этом с течением научно-технического прогресса, глобализацией науки и медицины современную онкологию все чаще рассматривают как отдельную отрасль здравоохранения и медицины, где немаловажную роль в эффективности используемых мер борьбы с онкологическими заболеваниями играют наше понимание фундаментальных аспектов биологии опухоли, вопросы экономики, демографии, геополитики. Следует подчеркнуть, что число больных онкологическими заболеваниями растет и эта динамика в ближайшие годы сохранится. Чем выше показатели продолжительности жизни, тем выше риск развития рака. Кроме того, еще один ключевой фактор — текущее и перспективное влияние пандемии COVID-19.

Глава 3

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Онкологическая помощь в РФ организована в соответствии с Приказом Минздрава России от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

На основе этого Порядка устанавливают правила организации оказания медицинской помощи взрослым с онкологическими заболеваниями, входящими в рубрики C00-C97, D00-D09, D21, D31-33 и D35-D48 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), а также с подозрением на онкологические заболевания.

Медицинскую помощь пациентам оказывают в виде:

- ▶ первичной медико-санитарной помощи;
- ▶ специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи;
- ▶ паллиативной медицинской помощи.

Медицинскую помощь пациентам оказывают в следующих условиях:

- ▶ амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- ▶ в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- ▶ стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь включает мероприятия по профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний, а также медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения. Первичную доврачебную медико-санитарную помощь оказывают фельдшер (акушерка) и другие медицинские работники со средним медицинским образованием. Эта помощь включает мероприятия по профилактике, диагностике онкологических заболеваний, а также проведение мероприятий скрининга. Первичную врачебную медико-санитарную помощь оказывают врачи-терапевты (участковые врачи-терапевты), врачи общей практики (семейные врачи) в отделениях (кабинетах) медицинской профилактики для взрослых, терапевтических кабинетах, кабинетах врача общей практики (семейного врача). Первичную специализированную медико-санитарную помощь оказывает врач-онколог

по медицинским показаниям по направлению медицинских работников в плановой форме.

При подозрении (наличии клинических, лабораторных и/или инструментальных данных, которые позволяют предположить наличие онкологического заболевания и/или не позволяют его исключить) или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники направляют пациента для оказания первичной специализированной медицинской помощи в центр амбулаторной онкологической помощи, а в случае его отсутствия — в первичный онкологический кабинет медицинской организации или поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы).

Информацию о выявленном подозрении на онкологическое заболевание медицинский работник направляет врачу-онкологу медицинской организации, в которой пациент получает первичную медико-санитарную медицинскую помощь.

Срок проведения консультации врача-онколога не должен превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством РФ.

Первичную специализированную медико-санитарную помощь оказывает врач-онколог в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии — в первичном онкологическом кабинете или поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы). Эта помощь включает мероприятия по профилактике, диагностике, лечению онкологических заболеваний и медицинской реабилитации.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии указанного центра — врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы), в течение одного дня с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования организует взятие биологического материала для цитологического исследования и/или биопсийного (операционного) материала и направление в патолого-анатомическое бюро (отделение) в соответствии с правилами проведения патолого-анатомических исследований, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия биопсийного (операционного) материала или проведения иных диагностических исследований в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет), врач-онколог направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу), медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологические заболевания не должны

превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством РФ.

Диагноз онкологического заболевания устанавливает врач-онколог, а при злокачественных новообразованиях лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, входящих в рубрики МКБ-10 C81–C96, — также врач-гематолог.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (федеральную медицинскую организацию), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40–C41, C45–49, C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам Международной классификации онкологических болезней (МКБ-О) 3-го издания 8936, 906–909, 8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3 и 8249/3, врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения РФ, оказывающих медицинскую помощь (национальные медицинские исследовательские центры).

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

- ▶ цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, — в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- ▶ цифровых изображений, полученных с помощью лучевых методов исследований, — в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- ▶ биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований — в патолого-анатомическое бюро (отделение) чет-

вертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактику лечения устанавливает консилиум врачей, включающий врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (онкологический консилиум), в том числе онкологический консилиум, проведенный с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

При изменении метода лечения проведение онкологического консилиума обязательно. Решение онкологического консилиума оформляют в виде протокола на бумажном носителе, заполненного разборчиво от руки или в печатном виде и подписанного участниками консилиума, либо в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи участников консилиума. Решение онкологического консилиума, оформленное протоколом, вносят в медицинскую документацию пациента.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливают и осуществляют в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информации о впервые выявленном случае онкологического заболевания врач-онколог медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, направляет в течение трех рабочих дней со дня выявления в онкологический диспансер или организацию субъекта РФ, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информацию об уточненном диагнозе направляют из онкологического диспансера или организации субъекта РФ, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента.

Специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывают по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Информацию о возможности выбора медицинской организации с учетом выполнения условий оказания медицинской помощи, установленных территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, предоставляет пациенту лечащий врач.

Специализированную, за исключением высокотехнологичной, медицинскую помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным

органам исполнительной власти, оказывают по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, приведенным в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также в соответствии с порядком направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляют Правительство РФ или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством РФ.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляют в соответствии с порядком организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативную медицинскую помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывают в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

Медицинская помощь пациентам может быть оказана с применением телемедицинских технологий путем организации и проведения консультаций и/или участия в консилиуме врачей в соответствии с порядком организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой.

Порядок маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями на территории субъекта РФ в рамках реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определяется органом государственной власти субъекта РФ в сфере

охраны здоровья с учетом права граждан на выбор медицинской организации и в том числе включает:

- ▶ перечень участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи медицинских организаций (структурных подразделений), оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями и осуществляющих диспансерное наблюдение, по видам, условиям и формам оказания медицинской помощи с указанием их местонахождения (адреса);
- ▶ схему территориального закрепления медицинских организаций, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара пациентам с онкологическими заболеваниями на территории субъекта РФ и участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- ▶ схему территориального закрепления медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях и в условиях дневного стационара пациентам с онкологическими заболеваниями на территории субъекта РФ и участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- ▶ перечень заболеваний, при которых в обязательном порядке проводят консультации с применением телемедицинских технологий как между медицинскими организациями субъекта РФ, так и с федеральными медицинскими организациями.

Медицинские организации вносят информацию об оказанной медицинской помощи пациентам с подозрением на онкологические заболевания, а также пациентам с установленным диагнозом онкологического заболевания в медицинскую информационную систему медицинской организации для последующей передачи сведений в государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта РФ либо непосредственно в государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта РФ в случае, если она выполняет функции медицинской информационной системы медицинской организации, в том числе для последующей передачи в подсистему ведения вертикально-интегрированной медицинской информационной системы по профилю «онкология», единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения.

Между медицинскими организациями с учетом определенного уровня доступа как к персонализированной, так и к деперсонализированной информации о состоянии здоровья в электронном виде, осуществляется передача сведений об оказанной медицинской помощи пациенту с подозрением на онкологическое заболевание, а также пациенту с установленным диагнозом онкологического заболевания, и его маршрутизации.

Коечную мощность, оснащение и рекомендуемые штатные нормативы федеральных медицинских организаций определяют с учетом научной деятельности и достижений фундаментальной медицины и клинической онкологии.

Медицинскую помощь пациентам необходимо оказывать в помещениях, соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям к размещению, устройству, оборудованию, содержанию, противоэпидемическому режиму, профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям, условиям труда персонала, организации питания пациентов и персонала организаций, осуществляющих медицинскую деятельность согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам.

3.1. ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КАБИНЕТА

Кабинет организуют как структурное подразделение медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь населению, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работе (услуге) «Онкология». Кабинет организуют в случае, если на территории обслуживания медицинской организации отсутствует возможность создания центра амбулаторной онкологической помощи.

На должность врача Кабинета назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Онкология».

Структуру и штатную численность Кабинета устанавливает руководитель медицинской организации, в которой создается Кабинет, с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

В структуре Кабинета рекомендовано предусматривать:

- ▶ помещение для осмотра пациентов;
- ▶ процедурную.

Основные функции Кабинета:

- ▶ оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями или с подозрением на онкологические заболевания;
- ▶ оказание консультативной и организационно-методической помощи медицинским работникам, оказывающим первичную доврачебную и врачебную медико-санитарную помощь в части раннего выявления онкологических заболеваний;
- ▶ организация диагностики онкологических заболеваний, в том числе организация взятия биопсийного (операционного) материала и его направление в патолого-анатомическое бюро (отделение), направление пациента для проведения диагностических исследований в поликлиническое отделение диспансера при подозрении на онкологическое заболевание с целью установления диагноза и распространенности процесса;
- ▶ организация и проведение диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями;

- ▶ динамическое наблюдение, включая мониторинг и оценку лабораторных показателей, за пациентами с онкологическими заболеваниями, получающими противоопухолевую лекарственную терапию;
- ▶ назначение лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе наркотических и психотропных, оформление рецептов на лекарственные препараты;
- ▶ направление пациентов с онкологическими заболеваниями при наличии медицинских показаний для оказания медицинской помощи, в том числе паллиативной медицинской помощи, в стационарных условиях;
- ▶ оформление (участие в оформлении) медицинских документов пациентов со злокачественными новообразованиями для направления на медико-социальную экспертизу;
- ▶ анализ и разбор диагностических ошибок и причины запущенности онкологических заболеваний с врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейный врач), а также врачами-специалистами;
- ▶ анализ причин отказов пациентов с онкологическими заболеваниями от лечения в медицинских организациях;
- ▶ анализ случаев смерти в течение первого года с даты установления диагноза онкологического заболевания;
- ▶ санитарно-гигиеническое просвещение населения;
- ▶ представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

3.2. ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРА АМБУЛАТОРНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Центр амбулаторной онкологической помощи создают как структурное подразделение медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара, специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара, имеющей лицензию на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология», «Рентгенология», «Ультразвуковая диагностика», «Функциональная диагностика», «Эндоскопия», «Клинико-лабораторная диагностика», «Сестринское дело».

Центр рекомендовано создавать в медицинской организации (ее структурном подразделении) при численности обслуживаемого населения не менее 50 000 человек.

Центр организуют при наличии в медицинской организации функционально и технологически объединенных:

- ▶ рентгеновского отделения, включающего кабинет общей рентгенодиагностики, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской КТ, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований;

- ▶ отделения (кабинета) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований;
- ▶ эндоскопического отделения (кабинета) для проведения бронхоскопии, исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и исследований нижних отделов ЖКТ, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований;
- ▶ отделения (кабинета) функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований;
- ▶ клинико-диагностической лаборатории (при отсутствии возможности выполнять исследования в других медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по клинической лабораторной диагностике).

Функциональное и технологическое объединение обеспечивают путем размещения указанных подразделений в пределах одного здания или комплекса зданий.

В медицинской организации, в структуре которой создан Центр, должна быть обеспечена возможность проведения консультаций пациентов врачами-специалистами по профилям «Акушерство и гинекология», «Гастроэнтерология», «Гематология», «Дерматовенерология», «Кардиология», «Колопроктология», «Медицинская реабилитация», «Неврология», «Оториноларингология», «Паллиативная медицинская помощь», «Пульмонология», «Терапия», «Урология», «Хирургия», «Эндокринология». При отсутствии необходимых врачей-специалистов возможно привлечение врачей-специалистов из других медицинских организаций по договору между организациями при условии наличия у таких медицинских организаций лицензии на соответствующие виды деятельности.

Центр возглавляет заведующий — врач-онколог, которого назначает на должность и освобождает от должности руководитель медицинской организации, в составе которой создан Центр. На должность заведующего врача-онколога Центра назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Онкология».

Структуру и штатную численность Центра утверждает руководитель медицинской организации, в составе которой он создан; их определяют, исходя из объема оказываемой медицинской помощи и численности обслуживаемого населения с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

В структуре Центра рекомендовано предусматривать кабинет заведующего, кабинеты для приема пациентов и помещение дневного стационара.

Основные функции Центра:

- ▶ оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи взрослым пациентам с онкологическими заболеваниями или с подозрением на онкологические заболевания;

- ▶ оказание методической помощи по планированию и организации профилактической работы, включающей методологическую помощь медицинским работникам, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, в том числе в части раннего выявления онкологических заболеваний;
- ▶ диагностика онкологических заболеваний, включая установление распространенности онкологического процесса и стадии заболевания;
- ▶ направление пациентов с онкологическими заболеваниями в онкологический диспансер или медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, на взятие биопсийного (операционного) материала, в случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи, проведения иных диагностических исследований или для оказания специализированной медицинской помощи;
- ▶ организация и проведение диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями;
- ▶ лечение пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе проведение противоопухолевой лекарственной терапии, в соответствии с решением консилиума врачей;
- ▶ динамическое наблюдение за пациентами с онкологическими заболеваниями, получающими лекарственную противоопухолевую терапию, контроль лабораторных показателей, при развитии токсических реакций — своевременное направление пациентов в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями;
- ▶ оценка эффективности и переносимости проводимого лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
- ▶ организация консультаций или консилиумов врачей, в том числе с использованием телемедицинских технологий, пациентам со злокачественными новообразованиями с осложненным течением заболевания или осложнениями проводимого противоопухолевого лекарственного лечения, а также при прогрессировании заболевания на фоне проводимой терапии;
- ▶ проведение восстановительной и корригирующей терапии, связанной с возникновением побочных реакций на фоне высокотоксичного лекарственного лечения;
- ▶ назначение лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе наркотических и психотропных, оформление рецептов на лекарственные препараты для медицинского применения;
- ▶ направление пациентов с онкологическими заболеваниями при наличии медицинских показаний для оказания медицинской помощи, в том числе паллиативной медицинской помощи;
- ▶ оформление (участие в оформлении) медицинской документации пациентов со злокачественными новообразованиями для направления на медико-социальную экспертизу;
- ▶ консультативная помощь врачам-специалистам, оказывающим первичную врачебную медико-санитарную помощь пациентам с онкологически-

- ми заболеваниями, контроль за проведением симптоматического лечения пациентов с онкологическими заболеваниями;
- ▶ анализ и разбор диагностических ошибок и причин запущенности онкологических заболеваний с врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейный врач), а также врачами-специалистами;
 - ▶ анализ причин отказов пациентов с онкологическими заболеваниями от лечения в медицинских организациях;
 - ▶ анализ случаев смерти в течение первого года с даты установления диагноза онкологического заболевания;
 - ▶ санитарно-гигиеническое просвещение населения;
 - ▶ представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Центр для обеспечения своей деятельности использует возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой он организован.

3.3. ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА (ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ)

Диспансер создают как самостоятельную медицинскую организацию для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи, специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология», «Рентгенология», «Анестезиология-реаниматология», «Трансфузиология», «Эндокринология», «Терапия», «Неврология», «Ультразвуковая диагностика», «Эндоскопия», «Функциональная диагностика», «Сестринское дело», «Операционное дело», «Клинико-диагностическая лаборатория», «Гистология», «Патологическая анатомия», «Паллиативная медицинская помощь», «Эпидемиология», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Медицинская статистика», «Дезинфектология» и по иным работам (услугам) при наличии соответствующих подразделений.

Диспансер возглавляет главный врач, которого назначает на должность и освобождает от должности учредитель медицинской организации. На должность руководителя диспансера назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье».

Структуру и штатную численность диспансера устанавливает руководитель Диспансера, исходя из объема выполняемой медицинской помощи и числен-

ности обслуживаемого населения, а также с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Требования к структуре онкологического диспансера

В онкологических диспансерах коечной мощностью до 250 коек предусматривают следующие подразделения.

- ▶ Поликлиническое отделение, включающее:
 - регистратуру;
 - кабинет врача-онколога;
 - кабинет врача-радиотерапевта;
 - терапевтический кабинет, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Терапия»;
 - кабинет врача-невролога, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы;
 - кабинет врача-эндокринолога, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Эндокринология»;
 - кабинет паллиативной медицинской помощи взрослым, организованный в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья;
 - кабинеты иных врачей-специалистов.
- ▶ Диагностические подразделения:
 - отделение рентгенодиагностики, организованное в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований;
 - отделение ультразвуковой диагностики, организованное в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований;
 - эндоскопическое отделение, организованное в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований;
 - отделение функциональной диагностики, организованное в соответствии с правилами проведения функциональных исследований;
 - клинико-диагностическая лаборатория;
 - патолого-анатомическое отделение, организованное в соответствии с правилами проведения патолого-анатомических исследований;
 - цитологическая лаборатория;
 - лаборатория молекулярно-генетической диагностики (в случае отсутствия возможности выполнять исследования допускается заключение соответствующих договоров на выполнение исследований в других ме-

медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по лабораторной генетике).

► Лечебные подразделения:

- дневной стационар;
- отделение противоопухолевой лекарственной терапии;
- отделение анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, либо отделение анестезиологии-реанимации для взрослого населения и отделение реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованные в соответствии с правилами организации деятельности отделения анестезиологии-реанимации в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Анестезиология и реаниматология»;
- операционный блок;
- отделение абдоминальной онкологии;
- отделение опухолей молочной железы;
- отделение опухолей кожи;
- отделение онкогинекологии;
- отделение радиотерапии;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «Трансфузиология».

► Вспомогательные подразделения:

- приемное отделение;
- отдел для обеспечения эксплуатации медицинского оборудования (либо заключают соответствующие договора на техническое обслуживание имеющихся медицинских изделий);
- организационно-методический отдел;
- отдел телемедицины и информационных технологий;
- внутрибольничная аптека.

В диспансерах с коечной мощностью 250–350 коек дополнительно предусматривают отделение опухолей головы и шеи.

В диспансерах коечной мощностью до 350 коек дополнительно могут быть предусмотрены следующие подразделения.

► Диагностические подразделения:

- отделение радиологии.

► Лечебные подразделения:

- отделение онкоурологии;
- отделение торакальной онкологии;
- отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения;
- отделение гематологии (гематологии и химиотерапии), организованное в соответствии с правилами организации деятельности отделения гематологии (гематологии и химиотерапии), приведенными в порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «Гематология»;
- кабинет фотодинамической терапии;

- отделение медицинской реабилитации, организованное в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых, либо необходимо предусмотреть возможность проведения реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями в других медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по медицинской реабилитации;
 - отделение паллиативной медицинской помощи, организованное в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья, либо необходимо предусмотреть возможность оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в других медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по паллиативной медицинской помощи.
- ▶ **Вспомогательные подразделения:**
- дезинфекционно-стерилизационное отделение;
 - отделение радиационной безопасности.

В Диспансерах с коечной мощностью более 350 коек дополнительно предусматривают следующие подразделения.

- ▶ **Лечебные подразделения:**
- отделение онкоурологии;
 - отделение торакальной онкологии;
 - отделение опухолей головы и шеи;
 - отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения.
- ▶ **Вспомогательные подразделения:**
- отделение радиационной безопасности.

В Диспансерах с коечной мощностью более 350 коек дополнительно могут быть предусмотрены следующие подразделения.

- ▶ **Диагностические подразделения:**
- отделение радиологии.
- ▶ **Лечебные подразделения:**
- отделение опухолей костей и мягких тканей;
 - отделение нейроонкологии;
 - отделение трансфузиологии, организованное в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «Трансфузиология»;
 - отделение гематологии (гематологии и химиотерапии), организованное в соответствии с правилами организации деятельности отделения гематологии (гематологии и химиотерапии), приведенными в порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «Гематология»;
 - кабинет фотодинамической терапии;
 - отделение медицинской реабилитации, организованное в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых, либо

необходимо предусмотреть возможность проведения реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями в других медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по медицинской реабилитации;

- отделение паллиативной медицинской помощи, организованное в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья, либо необходимо предусмотреть возможность оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в других медицинских организациях, имеющих лицензию на выполнение работ и услуг по паллиативной медицинской помощи.

▶ Вспомогательные подразделения:

- дезинфекционно-стерилизационное отделение.

Допускается объединение следующих подразделений онкологического диспансера при соблюдении требований к стандартам их оснащения и штатным нормативам (при этом коечная мощность объединенного подразделения не должна превышать 50 коек).

▶ В диспансерах с коечной мощностью до 250 коек:

- отделения гематологии и отделения противоопухолевой лекарственной терапии;
- отделения опухолей молочной железы и отделения онкогинекологии;
- отделения опухолей молочной железы и отделения опухолей кожи;
- отделения абдоминальной онкологии и отделения торакальной онкологии;
- отделения торакальной онкологии и отделения опухолей кожи;
- отделения абдоминальной онкологии и отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

▶ В диспансерах с коечной мощностью 250—350 коек:

- отделения абдоминальной онкологии и отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения;
- отделения опухолей молочной железы и отделения опухолей кожи.

▶ В диспансерах с коечной мощностью свыше 350 коек:

- отделения опухолей костей и отделения опухолей кожи.

Диспансер выполняет следующие функции:

- ▶ оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями;
- ▶ разработка и организационно-методическое обеспечение мероприятий, направленных на совершенствование профилактики и раннего выявления онкологических и предопухолевых заболеваний на территории субъекта РФ;

- ▶ методическое руководство и консультативная помощь врачам-специалистам медицинских организаций по вопросам проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров пациентов с предопухолевыми и хроническими заболеваниями;
- ▶ проведение мероприятий по повышению настороженности врачей и других медицинских работников медицинских организаций в части раннего выявления онкологических заболеваний;
- ▶ диагностика онкологических заболеваний, включая установление распространенности онкологического процесса и стадии заболевания;
- ▶ организация и проведение диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями;
- ▶ оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями;
- ▶ осуществление медицинской реабилитации взрослых при онкологических заболеваниях;
- ▶ направление пациентов с онкологическими заболеваниями при наличии медицинских показаний для оказания паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях;
- ▶ оказание паллиативной медицинской помощи, включая назначение обезболивающих лекарственных препаратов, в том числе наркотических и психотропных лекарственных препаратов;
- ▶ анализ состояния медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями на территории субъекта РФ, эффективности и качества профилактических мероприятий, диагностики, включая вопросы онко-настороженности медицинских работников медицинских организаций, лечения, лекарственного обеспечения и диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями;
- ▶ анализ и разбор диагностических ошибок и причин запущенности онкологических заболеваний с врачами-онкологами первичных онкологических кабинетов и центров амбулаторной онкологической помощи;
- ▶ анализ случаев смерти в течение первого года с момента установления диагноза онкологического заболевания;
- ▶ методическое руководство и консультативная помощь по вопросам санитарно-гигиенического просвещения среди населения по профилактике онкологических заболеваний, соблюдению здорового образа жизни;
- ▶ изучение и внедрение в практику современных лечебно-диагностических технологий;
- ▶ участие в организации и проведении научно-практических мероприятий;
- ▶ представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Диспансер можно использовать в качестве клинической базы научных, высших и средних медицинских образовательных учреждений и учреждений дополнительного медицинского образования.

Правила организации деятельности отделения радиологии онкологического диспансера

Отделение радиологии (радионуклидной диагностики, радионуклидной терапии, радионуклидной терапии и диагностики) создается как структурное подразделение онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для проведения медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия злокачественного новообразования, в целях определения диагноза и тактики лечения больного, контроля за осуществлением указанных мероприятий и оценки их эффективности, а также лечения с применением технологий ядерной медицины, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Радиология», «Радиотерапия», «Рентгенология», «Сестринское дело».

В отделении в зависимости от применяемых методов ядерной медицины можно выполнять:

- ▶ радионуклидную диагностику;
- ▶ радионуклидную терапию;
- ▶ радионуклидную диагностику и терапию.

В структуре отделения радиологии в зависимости от применяемых методов ядерной медицины предусмотрены:

- ▶ кабинет сцинтиграфии (гамма-камера);
- ▶ кабинет радионуклидной диагностики с использованием однофотонных излучателей и/или кабинет комбинированной (совмещенной) однофотонной эмиссионной КТ с рентгеновской КТ, либо следует предусмотреть возможность проведения соответствующих диагностических исследований по договору между организациями при условии наличия у таких медицинских организаций лицензии на соответствующие виды деятельности;
- ▶ кабинет комбинированной (совмещенной) позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с рентгеновской КТ, либо следует предусмотреть возможность проведения соответствующих диагностических исследований по договору между организациями при условии наличия у таких медицинских организаций лицензии на соответствующие виды деятельности;
- ▶ кабинет подготовки и введения радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики и/или терапии (блок радионуклидного обеспечения);
- ▶ циклотронно-радиохимический (производственный) блок, состоящий из кабинета наработки радиоизотопной продукции, кабинета радиохимии, кабинета контроля качества, либо следует предусмотреть возможность поставки радиофармацевтических лекарственных препаратов;
- ▶ блок радионуклидной терапии (для отделения радионуклидной диагностики и терапии, радионуклидной терапии).

Отделением руководит заведующий, которого назначает на должность и освобождает от должности руководитель медицинской организации, в соста-

ве которого это отделение создано. На должность заведующего и врача-специалиста отделения радиологии назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Радиология».

Штатную численность отделения устанавливают в зависимости от объемов проводимой лечебно-диагностической работы с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Отделение выполняет следующие функции:

- ▶ проведение радионуклидной диагностики и/или терапии;
- ▶ внедрение в практику новых методик радионуклидной диагностики;
- ▶ выявление и анализ причин расхождения результатов радиологических исследований с результатами других диагностических методов, клиническими и патолого-анатомическими диагнозами;
- ▶ представление отчетности в установленном порядке, сбор и предоставление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Отделение радиологии использует возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в состав которой оно входит.

Правила организации деятельности дневного стационара онкологического диспансера

Дневной стационар можно создавать как в качестве самостоятельного структурного подразделения онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, так и в составе его структурного подразделения. Дневной стационар организуют для осуществления лечебных и диагностических мероприятий при заболеваниях и состояниях, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология» и/или «Радиология» и/или «Радиотерапия», «Сестринское дело».

В зависимости от применяемых методов диагностики и лечения дневной стационар может быть представлен:

- ▶ дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии;
- ▶ дневным стационаром хирургических методов лечения;
- ▶ дневным стационаром радиотерапевтическим;
- ▶ дневным стационаром радионуклидной терапии;
- ▶ дневным стационаром хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии.

Дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии организуют в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь.

Дневной стационар радиотерапевтический организуют при наличии в медицинской организации расположенного в пределах имущественного комплекса отделения радиотерапии, организованного в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослым при онкологических заболеваниях, утвержденным настоящим приказом.

Дневной стационар хирургический, дневной стационар хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии организуют при наличии в медицинской организации расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенных с дневным стационаром не менее двух онкологических отделений хирургических методов лечения, организованных в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослым при онкологических заболеваниях.

Дневной стационар радионуклидной терапии организуют в структуре отделения радиологии.

Дневным стационаром руководит заведующий, которого назначает на должность и освобождает от должности руководитель медицинской организации, в составе которой стационар организован. В случае, если дневной стационар организован в составе структурного подразделения медицинской организации, его руководство осуществляет руководитель данного структурного подразделения. На должность заведующего и врача-специалиста дневного стационара назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальностям «Онкология» и/или «Радиотерапия» и/или «Радиология».

Структуру и штатную численность дневного стационара устанавливает руководитель медицинской организации, в составе которой он создан, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы и с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Для организации работы дневного стационара в его структуре рекомендовано предусматривать:

- ▶ палаты или зал для проведения противоопухолевой лекарственной терапии;
- ▶ процедурную;
- ▶ малую операционную (манипуляционную) с палатой пробуждения (в случае, если в дневном стационаре применяют хирургические методы лечения и/или инвазивной диагностики);
- ▶ пост медицинской сестры;
- ▶ комнату для приема пищи пациентами;
- ▶ комнату персонала;
- ▶ комнату для временного хранения оборудования;
- ▶ санузел для персонала;
- ▶ санузел для пациентов;
- ▶ санитарную комнату.

Для осуществления функций дневного стационара можно использовать диагностические, лечебные и другие подразделения медицинской организации, в структуре которой он создан.

Количество мест и режим работы дневного стационара определяет руководитель медицинской организации с учетом мощности медицинской организации (ее структурного подразделения) и объемов проводимых медицинских мероприятий (в 1, 2 или 3 смены).

Дневной стационар в соответствии с планом лечения больного с онкологическим заболеванием, выработанным консилиумом врачей (онкологическим консилиумом), выполняет следующие функции:

- ▶ оказание медицинской помощи пациентам, не требующим круглосуточного медицинского наблюдения, в том числе проведение противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии, радионуклидной терапии, хирургического лечения, фотодинамической терапии, инвазивных диагностических вмешательств;
- ▶ лечение пациентов, выписанных из медицинской организации после оказания специализированной медицинской помощи, в случае необходимости проведения лечебных мероприятий, требующих наблюдения медицинским персоналом в течение нескольких часов в условиях медицинской организации;
- ▶ осуществление оценки эффективности и переносимости проводимого лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
- ▶ проведение восстановительной и корригирующей терапии, связанной с возникновением побочных реакций на фоне противоопухолевой лекарственной терапии;
- ▶ представление отчетности в установленном порядке, сбор и предоставление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Правила организации деятельности отделения противоопухолевой лекарственной терапии онкологического диспансера

Отделение противоопухолевой лекарственной терапии онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, создают как структурное подразделение медицинской организации с целью проведения противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с онкологическими заболеваниями как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология» и «Сестринское дело».

Отделение организуют при наличии в медицинской организации расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенных с этим отделением отделения реанимации и интенсивной

терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Анестезиология и реаниматология».

Коечная мощность отделения противоопухолевой лекарственной терапии должна составлять 20–50 коек.

Отделением руководит заведующий, назначаемый на должность и освобождаемый от должности руководителем медицинской организации, в составе которой он организован. На должность заведующего и врача-специалиста отделения назначают специалиста, который соответствует квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Онкология».

Структуру отделения противоопухолевой лекарственной терапии и его штатную численность устанавливает руководитель медицинской организации, в составе которой оно организовано, исходя из объема лечебно-диагностической работы и рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение за пациентами дежурной бригадой в составе врача-онколога (врача-анестезиолога-реаниматолога) и палатной медицинской сестры.

В структуре отделения противоопухолевой лекарственной терапии рекомендовано предусматривать:

- ▶ смотровой кабинет;
- ▶ кабинет врача-специалиста;
- ▶ палаты;
- ▶ дневной стационар;
- ▶ процедурную;
- ▶ сестринскую.

Отделение выполняет следующие функции:

- ▶ выработка плана лечения пациента с онкологическим заболеванием на основе решения консилиума врачей (онкологического консилиума) с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического);
- ▶ проведение различных видов противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с онкологическими заболеваниями как самостоятельной, так и в комбинации с другими методами лечения;
- ▶ оценка эффективности и переносимости проведенного лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
- ▶ проведение восстановительной и корригирующей терапии, связанной с возникновением побочных реакций на фоне высокотоксичного лекарственного лечения;

- ▶ представление отчетности по видам и формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Отделение противоопухолевой лекарственной терапии для обеспечения своей деятельности использует возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой организовано отделение.

Отделение можно использовать в качестве клинической базы профессиональных образовательных организаций, образовательных организаций высшего образования и организаций дополнительного профессионального образования, а также научных организаций.

Правила организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения онкологического диспансера

Отделение хирургических методов лечения онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, создают как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология», «Рентгенология», «Функциональная диагностика», «Ультразвуковая диагностика», «Эндоскопия», «Клинико-диагностическая лаборатория», «Анестезиология-реаниматология», «Операционное дело», «Сестринское дело», «Трансфузиология», «Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение» (при наличии отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения).

Выделяют следующие специализированные онкологические отделения хирургических методов лечения медицинских организаций:

- ▶ отделение абдоминальной онкологии;
- ▶ отделение опухолей молочной железы;
- ▶ отделение опухолей кожи;
- ▶ отделение онкогинекологии;
- ▶ отделение онкоурологии;
- ▶ отделение торакальной онкологии;
- ▶ отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения;
- ▶ отделение опухолей головы и шеи;
- ▶ отделение опухолей костей и мягких тканей;
- ▶ отделение нейроонкологии.

Коечная мощность отделения хирургических методов лечения должна составлять 25–50 коек.

Допустимо объединение следующих онкологических отделений хирургических методов при соблюдении требований к стандартам их оснащения и штатным нормативам (при этом коечная мощность объединенного отделения должна составлять не более 50 коек):

- ▶ отделения опухолей молочной железы и отделения онкогинекологии;
- ▶ отделения опухолей молочной железы и отделения опухолей кожи;
- ▶ отделения абдоминальной онкологии и торакальной онкологии;
- ▶ отделения торакальной онкологии и отделения опухолей кожи;
- ▶ отделения абдоминальной онкологии и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения;
- ▶ отделения опухолей костей и мягких тканей и отделения опухолей кожи.

Отделения хирургических методов лечения организуют в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с данным отделением:

- ▶ отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический и кабинет рентгеновской КТ, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований;
- ▶ отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований;
- ▶ кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований (УЗИ);
- ▶ эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований;
- ▶ клинко-диагностической лаборатории;
- ▶ отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Анестезиология и реаниматология»;
- ▶ операционного блока, организованного в соответствии с приложениями № 23–25 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- ▶ отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями № 17–19 к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- ▶ кабинета трансфузиологии, организованного в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю «Трансфузиология».

Онкологическим отделением хирургических методов лечения руководит заведующий, назначаемый на должность и освобождаемый от должности руководителем медицинской организации, в составе которой данное отделение организовано. На должность заведующего и врача-специалиста отделения (за исключением отделения нейроонкологии и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения) назначают специалиста, соответствующего

ющего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальности «Онкология». На должность заведующего и врача-специалиста отделения нейроонкологии назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальностям «Нейрохирургия» и «Онкология». На должность заведующего и врача-специалиста отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальности «Рентгеноэндovasкулярная диагностика и лечение».

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и палатной медицинской сестры для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре отделения рекомендовано предусматривать:

- ▶ смотровой кабинет;
- ▶ кабинет заведующего отделением;
- ▶ кабинет врачей;
- ▶ палаты;
- ▶ перевязочную;
- ▶ процедурную;
- ▶ клизменную;
- ▶ малую операционную (для отделений онкоурологии, онкогинекологии, опухолей головы и шеи);
- ▶ сестринскую.

Структуру отделения и его штатную численность устанавливает руководитель медицинской организации, в составе которой это отделение организовано, исходя из объема лечебно-диагностической работы и рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Отделение выполняет следующие функции:

- ▶ выработка плана лечения пациента с онкологическим заболеванием на основе решения консилиума врачей (онкологического консилиума) с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического);
- ▶ оказание специализированной медицинской помощи при онкологических заболеваниях с применением хирургических методов, включая реконструктивно-пластические, как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами лечения;
- ▶ подготовка и проведение диагностических процедур в стационарных условиях;

- ▶ разработка и внедрение в клиническую практику современных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи по профилю «Онкология»;
- ▶ разработка и внедрение мероприятий, направленных на повышение качества лечебно-диагностической работы по профилю «Онкология»;
- ▶ осуществление оценки эффективности и переносимости проведенного лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
- ▶ ведение медицинской документации;
- ▶ представление отчетности по видам и формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Отделение для обеспечения своей деятельности может использовать возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой организовано это отделение.

Отделение можно использовать в качестве клинической базы профессиональных образовательных организаций, образовательных организаций высшего образования и организаций дополнительного профессионального образования, а также научных организаций.

Правила организации деятельности операционного блока онкологического диспансера

Операционный блок создают в структуре онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями в целях обеспечения деятельности отделения хирургических методов лечения.

В структуре операционного блока рекомендовано предусмотреть:

- ▶ санпропускник с санузелом;
- ▶ предоперационные;
- ▶ операционные;
- ▶ моечную;
- ▶ помещение для хранения и подготовки донорской крови и/или ее компонентов к трансфузии;
- ▶ помещения для хранения медицинских изделий;
- ▶ комнату для переодевания одежды;
- ▶ комнату временного пребывания пациента после операции;
- ▶ стерилизационную;
- ▶ протокольную (при наличии более четырех операционных);
- ▶ кабинет старшей медицинской сестры;
- ▶ помещение для хранения послеоперационных отходов;
- ▶ помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);
- ▶ кабинет заведующего операционным блоком.

Операционным блоком руководит заведующий, которого назначают на должность и освобождают от должности руководитель медицинской организации, в составе которой создан операционный блок. На должность заведующего операционным блоком назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальностям «Онкология» и «Хирургия».

Штатную численность операционного блока устанавливают в зависимости от количества операционных с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Операционный блок выполняет следующие функции:

- ▶ обеспечение деятельности отделения хирургических методов лечения;
- ▶ проведение оперативных вмешательств.

Правила организации деятельности отделения радиотерапии онкологического диспансера

Отделение радиотерапии создают в качестве структурного подразделения онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями с целью проведения радиотерапии пациентам с онкологическими заболеваниями как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология», «Рентгенология», «Радиотерапия», «Сестринское дело».

Отделение организуют в медицинской организации коечной мощностью не менее 50 коек онкологического профиля, в том числе коек дневного стационара, при наличии расположенного в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного, круглосуточно функционирующего отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях.

Функциональное и технологическое объединение обеспечивают путем размещения указанных подразделений в пределах одного здания или комплекса зданий.

Коечную мощность отделения радиотерапии определяют, исходя из расчета не менее пяти коек на одну единицу установки для лучевой терапии, за исключением случаев лечения на гамма-терапевтических аппаратах, предусматривающих пребывание пациента в условиях дневного стационара.

В отделении рекомендовано предусмотреть:

- ▶ блок дистанционной радиотерапии (гамма-терапевтические аппараты, медицинские ускорители электронов, близкофокусные рентгенотерапевтические аппараты);
- ▶ блок контактной радиотерапии закрытыми источниками (устройства и аппараты для внутрисполостной, интратканевой и аппликационной радио-

терапии), либо необходимо предусмотреть возможность выполнения соответствующих медицинских услуг по договору между организациями при условии наличия у таких медицинских организаций лицензии на соответствующие виды деятельности;

- ▶ блок топометрической подготовки: кабинеты рентгенопометрических аппаратов;
- ▶ службу медико-физического сопровождения радиотерапии (выполнение абсолютных и относительных измерений поглощенных доз, дозиметрическое планирование процедур облучения);
- ▶ службу изготовления индивидуальных устройств для иммобилизации пациентов и дополнительных устройств, формирующих дозное поле;
- ▶ палаты;
- ▶ процедурную;
- ▶ перевязочную;
- ▶ манипуляционную (малую операционную) (при наличии в отделении аппарата для контактной радиотерапии закрытыми источниками — брахитерапии);
- ▶ смотровой кабинет;
- ▶ дневной стационар.

Отделением радиотерапии руководит заведующий, которого назначает на должность и освобождает от должности руководитель медицинской организации, в составе которой создано отделение. На должность заведующего и врача-специалиста отделения назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Радиотерапия».

Штатную численность отделения устанавливают в зависимости от объемов проводимой лечебно-диагностической работы и с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Отделение радиотерапии выполняет следующие функции:

- ▶ выработка плана лечения пациента с онкологическим заболеванием на основе решения консилиума врачей (онкологического консилиума) с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического);
- ▶ проведение радиотерапии, как самостоятельного вида лечения, так и в комбинации с другими методами;
- ▶ осуществление оценки эффективности и переносимости проведенного лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для осуществления функций отделения радиотерапии можно использовать диагностические, лечебные и другие подразделения медицинской организации, в структуре которой оно создано.

Правила организации деятельности кабинета фотодинамической терапии онкологического диспансера

Кабинет фотодинамической терапии создают в качестве структурного подразделения онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, с целью проведения фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики пациентов с онкологическими заболеваниями как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения, на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) «Онкология», «Сестринское дело».

На должность врача-специалиста кабинета фотодинамической терапии назначают специалиста, соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», по специальности «Онкология» и прошедшего обучение по дополнительным профессиональным программам по вопросам фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики.

Штатная численность кабинета согласно рекомендуемым штатным нормативам.

Кабинет фотодинамической терапии выполняет следующие функции:

- ▶ выработка плана лечения пациента с онкологическим заболеванием на основе решения консилиума врачей (онкологического консилиума) с участием врачей-специалистов по проведению различных видов противоопухолевого лечения (хирургического, лекарственного, радиотерапевтического);
- ▶ проведение флюоресцентной диагностики новообразований;
- ▶ проведение фотодинамической терапии, как самостоятельного вида лечения, так и в комбинации с другими методами;
- ▶ оценка эффективности и переносимости проведенного лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования;
- ▶ медико-физическое сопровождение фотодинамической терапии (выполнение абсолютных и относительных измерений поглощенных доз, дозиметрическое планирование процедур облучения).

Правила организации деятельности организационно-методического отдела онкологического диспансера

Организационно-методический отдел организуют в структуре онкологического диспансера (онкологической больницы) с целью осуществления организационно-методической деятельности по вопросам совершенствования профилактики, первичной диагностики, раннего выявления и лечения пациентов с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями, координации

мероприятий, направленных на профилактику онкологических заболеваний, осуществляемых медицинскими организациями на территории субъекта РФ.

Штатную численность отдела устанавливает руководитель медицинской организации в зависимости от объемов проводимой работы с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Организационно-методический отдел возглавляет заместитель главного врача по организационно-методической работе медицинской организации, соответствующий квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» по специальности «Онкология» и/или «Организация здравоохранения и общественное здоровье».

Организационно-методический отдел выполняет следующие функции:

- ▶ проведение анализа состояния онкологической помощи населению, заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний, эффективности и качества профилактических мероприятий, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями, длительности обследования пациентов с онкологическими заболеваниями и сроков их госпитализации, временной утраты трудоспособности пациентов с онкологическими заболеваниями и выхода их на инвалидность;
- ▶ представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения, в том числе вертикально-интегрированную медицинскую информационную систему, государственный раковый регистр;
- ▶ анализ реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в части оказания медицинской помощи по профилю «онкология»;
- ▶ анализ причин случаев позднего выявления онкологических заболеваний, качества и своевременности заполнения протокола на случай выявления у пациента запущенной формы злокачественного новообразования;
- ▶ анализ случаев смерти в течение первого года с момента установления диагноза онкологического заболевания;
- ▶ анализ оформления медицинскими организациями медицинской документации при обследовании и лечении пациентов с онкологическими заболеваниями;
- ▶ оказание методической помощи по планированию и организации профилактической работы, включающей методологическую помощь медицинским работникам, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, в том числе в раннем распознавании опухолевой патологии, разработка и мониторинг реализации региональных противораковых программ;
- ▶ методическое руководство первичными онкологическими кабинетами, центрами амбулаторной онкологической помощи в части диспансерно-

го наблюдения, а также другими медицинскими организациями в части оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

Правила организации деятельности отдела телемедицинских технологий онкологического диспансера

Отдел телемедицинских технологий организуют в структуре онкологического диспансера (онкологической больницы) для организации и проведения консультаций и/или консилиумов врачей с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой, медицинских работников с пациентами и/или их законными представителями.

Штатную численность отдела устанавливает руководитель медицинской организации с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Рекомендуемые штатные нормативы не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

На должность заведующего отделом телемедицинских технологий назначают врача-специалиста, имеющего высшее образование по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» и соответствующего квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки».

Отдел выполняет следующие функции:

- ▶ организацию и проведение консультаций и/или консилиумов врачей с применением телемедицинских технологий;
- ▶ представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

3.4. ПРОФИЛАКТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Профилактика (греч. *prophylaktikós* — предохранительный), или превенция (от позднелат. *praeventio* — опережаю, предупреждаю) в медицине и онкологии. в частности — комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний, в том числе онкологических, устранение факторов риска их развития.

По данным ВОЗ, вклад факторов окружающей среды в состояние здоровья составляет 25–30%. Воздействие атмосферного воздуха ежегодно приводит к смерти 200–570 тыс. человек, и на долю этого фактора приходится около 0,4–1,1% всех случаев смерти в год.

По данным Организации Объединенных Наций, 25–33% регистрируемых в мире заболеваний напрямую связаны с низким качеством среды обитания. В настоящее время человек проживает в условиях повышенной антропогенной нагрузки. Загрязнение воздушного бассейна, содержащего десятки токсичных

вещества, выбрасываемых промышленными предприятиями и автотранспортом, микромагнитные поля, недоброкачественная питьевая вода, перенасыщенность почвы химическими веществами, в том числе соединениями тяжелых металлов и поверхностно-активными веществами, оказывают неблагоприятное экологическое воздействие на биосферу и здоровье человека.

Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику онкологических заболеваний.

Первичная профилактика наряду с мерами медицинского характера включает различные социально-гигиенические мероприятия, имеющие целью устранение непосредственных социальных и иных причин и условий, вызывающих возникновение онкологических заболеваний. Особое значение при первичной профилактике онкологических заболеваний приобретает формирование факторов риска, начиная с социально-гигиенических и заканчивая состоянием индивидуального организма.

Первичная профилактика — долговременный раздел комплексной противораковой программы. Вследствие специфичности условий окружающей среды на различных территориях уровень заболеваемости раком отличается, поэтому программы первичной профилактики целесообразно формировать по региональному принципу. Ситуацию следует оценивать по данным долгосрочных наблюдений, а полученные результаты должны быть положены в основу профилактических мероприятий.

Вторичная профилактика заключается в выявлении и санации предопухолевых заболеваний, предупреждении прогрессирования, малигнизации и осложнений.

Вторичная профилактика рака не только направлена на лечение предраковых процессов, но и неотделима от ранней диагностики онкологической патологии. На современном этапе развития здравоохранения наиболее эффективными методами решения этих задач служат разработка и внедрение скрининга. Выделяют несколько вариантов скрининга: анкетный, гинекоцитологический, флуорографический, лабораторный, эндоскопический.

Третичная профилактика рака направлена на предупреждение рецидивов заболевания, метастазов и новых случаев опухолевых заболеваний у излеченных онкологических больных.

Один из важных способов снижения смертности от рака — лечение уже существующего заболевания. В последнее время произошло несколько важных прорывов в лечении рака, которые дали возможность лечить опухоли, ранее считавшиеся неизлечимыми. Заметные успехи достигнуты в лечении тератомы яичка, лимфогранулематоза, лейкоза у детей, опухоли Вильмса и хордионкарциномы. При этом повышение выживаемости при основных видах рака оказалось не таким успешным, как ожидалось. Атьювантная химиотерапия и тамоксифен улучшили выживаемость при РМЖ, атьювантная химиотерапия также внесла свой вклад в улучшение прогноза при раке яичников и раке толстой кишки, отмечены определенные успехи, связанные с некоторыми другими методами лечения. Достижения медицинской науки привели к успехам современной анестезиологии, что позволило большему числу больных перейти из разряда

неоперабельных в операбельные: при этом операции стали безопаснее, улучшился контроль за инфекционными процессами. Совершенствование методов визуализации улучшило диагностику опухолей, а современная аппаратура позволяет более точно подбирать адекватные дозы облучения, персонализировать лечение за счет подбора лекарственных препаратов. Все это привело к тому, что больные могут получать более качественное лечение.

Большое значение имеет и качество жизни. К важным достижениям современной медицины можно отнести лечение, направленное на сохранение молочной железы, которое почти полностью вытесняет традиционную радикальную мастэктомию у большинства женщин; выполняют больше пластических реконструктивных операций на молочной железе; реже стали выполнять ампутацию конечностей по поводу сарком костей и мягких тканей; усовершенствовались технологии стомирования.

Решение задач каждого из видов профилактики рака имеет самостоятельное значение, но в то же время должно обеспечивать достижение конечного результата — снижение заболеваемости раком и смертности от него.

3.5. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Диспансеризация — комплекс мероприятий в системе здравоохранения, проводимых с целью выявления и предупреждения развития различных заболеваний у населения. Диспансеризация включает профилактические медицинские осмотры, консультации врачей и медицинские исследования, проводимые в определенные возрастные периоды человека. Большой опыт по вопросам диспансеризации был достигнут в эпоху СССР, однако в начале 1990-х годов появились новые проблемы как в развитии общества, так и в вопросах реализации массовой диспансеризации. Последние годы характеризуются повышением внимания к диспансеризации, но уже в новом формате.

Цель диспансеризации — как можно более раннее выявление заболеваний, что позволяет обеспечить раннее начало лечения в расчете на облегчение состояния пациентов и снижение смертности. Несмотря на то, что диспансеризация способствует ранней диагностике, не все скрининговые методы приносят однозначную пользу. Среди нежелательных эффектов скрининга — возможность гипердиагностики или ошибочной диагностики, создание ложного чувства уверенности в отсутствии болезни. По этим причинам скрининговые исследования должны обладать достаточной чувствительностью и допустимым уровнем специфичности.

Общий принцип проведения онкологического компонента диспансеризации состоит в формировании групп повышенного риска, включающих людей, имеющих ту или иную патологию и/или те или иные факторы риска, которые могут привести (или привели) к развитию опухолевого или предопухолевого заболевания.

Диспансерное наблюдение за онкологическими больными осуществляет в основном онкологическая служба. Диспансеризация больных с онкологическими заболеваниями предполагает заполнение учетной документации, выбор

врном стратегия и тактики лечения больного, контрольные сроки наблюдения в порядке диспансеризации, деонтологические аспекты работы с больным и его родственниками.

Основные принципы диспансерной работы в онкологии:

- ▶ повсеместный и строгий учет больных раком и предопухолевыми заболеваниями;
- ▶ динамическое наблюдение и лечение больных раком и предраковыми заболеваниями;
- ▶ изучение и своевременная коррекция условий труда и быта больных;
- ▶ оперативная связь онкологической службы с учреждениями общей лечебной сети.

Диспансеризацию больных злокачественными новообразованиями осуществляют пожизненно. Особенно велико значение диспансеризации в работе с онкологическими больными, получившими радикальное лечение по поводу рака (больные III клинической группы).

Выделяют следующие аспекты диспансерного наблюдения больных III клинической группы:

- ▶ ранняя диагностика рецидивов и метастазов злокачественных опухолей, которая приобретает все большее значение в связи с расширяющимися возможностями специального лечения;
- ▶ выявление и коррекция расстройств, появившихся после радикального противоопухолевого лечения;
- ▶ проведение комплекса общеукрепляющих лечебных мероприятий, в том числе санаторно-курортного лечения;
- ▶ экспертиза временной и стойкой утраты трудоспособности онкологических больных, их рациональная трудовая реабилитация;
- ▶ диагностика метакронных первично-множественных злокачественных опухолей, поскольку вероятность возникновения новой опухоли у таких больных значительно выше, чем в популяции.

Деление онкологических больных на клинические группы

Всех больных со злокачественными новообразованиями (в том числе в стадии *in situ*) регистрируют в онкологических учреждениях, диспансерах, диспансерных учреждениях, кабинетах по месту постоянного жительства пациентов в соответствии с инструкцией по регистрации и ведению учета больных со злокачественными новообразованиями в РФ, утвержденной Приказом Минздрава России от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». В зависимости от необходимости и возможности применения различных методов специального лечения и облегчения ведения учета всех больных со злокачественными новообразованиями, взятых на диспансерный учет для наблюдения в онкологических учреждениях, объединяют в четыре клинические группы. На основании результатов обследования определяют принадлежность больного к той или иной клинической группе при постановке на учет. Клиническая группа больного может меняться в зависимости от результатов лечения и динамики развития онкологического процесса.

К клинической группе Ia относят больных с неясной клинической картиной, при наличии подозрения на злокачественное новообразование.

Срок диспансеризации больных клинической группы Ia — 10 дней со дня взятия на учет с подозрением на злокачественное новообразование, чего достаточно для углубленного обследования пациента с целью установления окончательного диагноза. При подтверждении диагноза злокачественного новообразования больного переводят в другую клиническую группу, а если диагноз не подтвердился — снимают с учета.

К клинической группе Ib относят больных с предопухолевыми заболеваниями, которые называют «предраком» (факультативным и облигатным).

Факультативный предрак — патологическое состояние, на основе которого может развиваться рак. Наблюдают больных с факультативным предраком специалисты по профилю (в зависимости от пораженного органа).

Облигатный предрак — предопухоловое патологическое состояние, которое характеризуется высокой частотой озлокачествления. Наблюдают таких больных врачи-онкологи. При хирургическом лечении предопухолевых заболеваний строго обязательно гистологическое исследование удаленного очага. После радикального лечения предракового заболевания больные подлежат активному диспансерному наблюдению в течение 2 лет, после чего при отсутствии рецидива заболевания их снимают с диспансерного учета.

К клинической группе II относят больных со злокачественными новообразованиями, которых в результате применения современных схем лечения можно полностью избавить от злокачественного новообразования, а также больных, у которых может быть достигнута длительная ремиссия.

В составе клинической группы II выделяют подгруппу IIa — больные, подлежащие радикальному лечению. Под радикальным лечением следует понимать применение современных методов лечения опухолевого процесса, направленных на полное излечение больного от опухоли. В клиническую подгруппу IIa следует относить больных с ограниченным развитием опухолевого процесса (в основном I и II стадий заболевания).

К клинической группе III относят пациентов, которые практически здоровы, находящиеся под динамическим наблюдением онкологического учреждения после проведенного по радикальной программе лечения злокачественного новообразования. Пациентов этой группы в случае возникновения у них рецидивов заболевания или метастазирования новообразования переводят в клиническую группу II для специального лечения (хирургического, лучевого и др.) или в клиническую группу IV, если проведение специального лечения не показано в связи с распространенностью процесса.

Сроки диспансеризации больных III клинической группы:

- ▶ в течение 1-го года после проведенного специального лечения — обследование 1 раз в 3 мес;
- ▶ в течение 2-го года после проведенного специального лечения — 1 раз в 6 мес;
- ▶ в течение 3-го года из-за высокого процента рецидивов и метастазов необходимо обследование 1 раз в 3 мес;

- ▶ далее в течение 4–5-го года — 1 раз в 6 мес;
- ▶ в дальнейшем — пожизненно, 1 раз ежегодно, если нет специальных показаний для интенсивного режима наблюдения.

К клинической группе IV относят больных с распространенными формами злокачественного новообразования, радикальное лечение которых уже невозможно даже в том случае, если им намечено проведение хирургического, комбинированного, комплексного и других видов лечения с паллиативной (симптоматической) целью.

В IV клиническую группу входят больные, которые ранее входили во II клиническую группу, но не получили специального лечения по различным причинам (отказ от лечения, тяжелое соматическое состояние и т.д.).

Больных IV клинической группы наблюдают участковые врачи и консультируют врачи-онкологи.

3.6. УЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

С целью унификации учета организована система обязательной регистрации всех онкологических больных, функционирующая по специальному регламенту в соответствии с инструкцией по регистрации и ведению учета больных со злокачественными новообразованиями в РФ, утвержденной Приказом Минздрава России от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». Выполнение требований данной инструкции обязательно для медицинских учреждений всех ведомств, в том числе для онкологических диспансеров, рентгенорадиологических, радиологических, онкологических научно-исследовательских учреждений, больниц, амбулаторно-поликлинических учреждений, лечебно-диагностических центров, госпиталей, имеющих онкологические отделения (в том числе диспансерные) или онкологические кабинеты.

К регламентированным учетным формам относят следующие формы.

- ▶ Учетная форма № 090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования». Заполняют на каждого больного, которому данный диагноз установлен впервые в жизни. Извещения заполняют врачи всех медицинских учреждений всех ведомств, любой подчиненности, всех форм собственности, выявившие новый случай злокачественного новообразования. Извещение заполняют на онкологических больных, выявленных при их самостоятельном обращении в поликлинику за медицинской помощью, а также при диспансеризации населения и периодических профилактических осмотрах, медицинском освидетельствовании, обследовании в стационаре, во время операции, на вскрытии, при сверке сведений об умерших от злокачественных новообразований с данными загсов и статистических управлений, если выясняется, что диагноз установлен после смерти. Извещение по форме № 090/у с отметкой «Учтен посмертно» заполняют на умерших от злокачественных новообразований, не состоявших на учете в онкологическом учреждении при жизни. Извещение не составляют на больных с заболеваниями, подозрительными на злокачественное новообразова-

- ние (клиническая группа Ia), а также с предопухолевыми заболеваниями (клиническая группа Ib). Заполненные регистрационные формы № 020/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» в течение 3 дней должны быть направлены в онкологические учреждения (кабинет, отделение, онкологический диспансер) территориального (областного, республиканского, краевого) уровня по месту постоянного жительства больного. Срок хранения «Извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» — не менее 3 лет.
- ▶ Учетная форма № 027-1/у «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием». Заполняет лечащий врач стационара по окончании лечения каждого больного со злокачественным новообразованием в стационаре. Выписку заполняют как на больных с впервые в жизни в течение данной госпитализации установленным диагнозом злокачественного новообразования, в том числе с преинвазивным раком (*in situ*), так и на больных с диагнозом, установленным ранее. Заполнение выписки обязательно по окончании каждой госпитализации, вне зависимости от ее продолжительности, исхода и дальнейших планов лечения. Форму № 027-1/у необходимо заполнить в день выписки больного из стационара и выслать в онкологическое учреждение территориального областного, республиканского, краевого уровня по месту постоянного жительства больного в трехдневный срок с момента заполнения.
 - ▶ Учетная форма № 030-6/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием». Составляют на каждого больного злокачественным новообразованием любой локализации, проживающего в районе обслуживания данного онкологического учреждения (кабинет, отделение, диспансер), который должен быть взят под диспансерное наблюдение. На больных с подозрением на злокачественное новообразование, с предопухолевыми заболеваниями и доброкачественными новообразованиями заполняют обычную контрольную карту диспансерного наблюдения по форме № 030-6/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием». Сведения о судьбе больного или причинах снятия его с учета вносят в конце отчетного года. Контрольные карты больных, подлежащих снятию с учета (умерших, выехавших с прежнего места жительства, с неподтвердившимся диагнозом), необходимо сохранять в картотеке до составления годового отчета. Больных, о которых диспансер не имел сведений в течение отчетного года, считают выбывшими из-под наблюдения. Контрольные карты этих больных после компьютерной обработки сдают в архив. При необходимости повторной постановки больного на учет на него составляют новую контрольную карту.
 - ▶ Учетная форма № 027-2/у «Протокол на случай выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования». Заполняют на каждого больного с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в IV стадии заболевания, а при визуально доступных локализациях — в III стадии (рак кожи, языка, полости рта,

губы, щитовидной железы, шейки матки, молочной железы и прямой кишки). Протокол составляют также, если диагноз злокачественного новообразования, явившегося основной причиной смерти, был установлен посмертно и в случаях посмертного выявления злокачественного новообразования в запущенной форме вне зависимости от того, послужило ли оно основной причиной смерти. Показатель запущенности заболевания служит критерием, определяющим совершенствование диагностического комплекса онкологической помощи населению. В каждом лечебно-профилактическом учреждении действует противораковая комиссия, которая в течение 10 дней с момента установления запущенности (в случаях диагностических ошибок, неправильного лечения больного) проводит разбор каждого запущенного случая на врачебных конференциях с последующим принятием соответствующих мер, направленных на улучшение противораковой борьбы. Выделяют три основных фактора запущенности заболевания:

- факторы, зависящие от природы опухоли, ее структуры, функции, характеристики роста и способности к метастазированию (кинетические особенности опухоли);
 - факторы, зависящие от особенностей человеческого организма, его психологического, физического, социального состояния;
 - факторы, зависящие от организации онкологической помощи и качества работы врачей общей лечебной сети.
- ▶ Форма № 030-6/ГРР «Регистрационная карта больного злокачественным новообразованием» (для популяционных раковых регистров). Это основной оперативный документ для формирования информационного массива популяционного ракового регистра.
- ▶ Учетная форма № 030-6/ТД «Талон дополнений к контрольной карте диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием». Это промежуточный носитель информации для внесения дополнительных данных об онкологическом больном в «Контрольную карту диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием» (форма № 030-6/у) или «Регистрационную карту больного злокачественным новообразованием» (форма № 030-6/ГРР). Талон заполняет врач медицинского учреждения, осуществляющего динамическое наблюдение за больным, при прохождении последним очередного осмотра или получении сведений о его состоянии из других источников.

При заполнении учетной документации на больного злокачественным новообразованием в онкологических учреждениях следует использовать «Комплексный классификатор данных о больных злокачественными новообразованиями в системе Государственного ракового регистра Российской Федерации». Комплексный классификатор предназначен для стандартизованного представления данных о больных злокачественными новообразованиями, он обеспечивает возможности адекватной формализации данных внутриотраслевого, межотраслевого, международного обмена специальной медицинской информацией.

Глава 4

КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

4.1. СЕМАНТИКА

Названия доброкачественных опухолей состоят из основы слова, обозначающего греческое или латинское название ткани, из которой опухоль развилась, с добавлением окончания «-ома». Так, доброкачественные опухоли, производные гладкомышечной ткани, называются лейомиомами, сосудов — гемангиомами. Названия злокачественных опухолей образуют, добавляя слова «бластома», «карцинома», «рак», «саркома». В ряде случаев для обозначения злокачественности опухоли перед названием ее гистогенетической принадлежности ставят прилагательное «злокачественная». Например, злокачественную опухоль, происходящую из потовых желез, называют «злокачественной акроspiромой».

Современное состояние медицинской науки диктует необходимость пересмотра значения некоторых общепринятых понятий и терминов в онкологии, тем более что многие из них пришли из глубины веков и не соответствуют новейшим представлениям. К числу таких можно отнести термины «рак» и «саркома», принятые в обиходе на основе внешних сходств с членистоногими животными и вареным мясом. Это ассоциативные названия, не отражающие суть состояния или болезни.

Кроме того, зачастую обыватели склонны все злокачественные новообразования называть «рак», нередко подобное наименование ошибочно встречается и в официальных средствах массовой информации. При этом, «рак» — частный случай злокачественной опухоли эпителиального происхождения.

Еще один требующий внимания момент — необходимость снятия стигмы об обреченности всех онкологических больных. В последние годы онкология значительно продвинулась в лечении, пусть не всех, но многих онкологических заболеваний. Донесение этой информации позволит снять страх «постановки онкологического диагноза», что будет способствовать более раннему началу терапии и снижению запущенности в связи с поздней обращаемостью.

4.2. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В 70-е годы XX в. в составе высокоонкогенных вирусов были открыты особые последовательности нуклеотидов, получивших название «онкогены», или «трансформирующие гены». Оказалось, что онкогенный потенциал опухолеродных вирусов определяется способностью вносить эти гены в генетический

аппарат нормальных клеток. В дальнейшем двойники (гомологи) вирусных онкогенов были выявлены и в геноме позвоночных и получили название «клеточных онкогенов». Названия онкогенов — аббревиатуры от начальных букв латинских названий соответствующих вирусов, в которых их первоначально обнаружили. Например, *c-abl* — гомолог гена из вируса лейкоза мышей Абельсона, *c-fos* — из вируса костной саркомы мышей и т.д.

Последующие исследования показали, что открытые нуклеотидные последовательности исходно невирусные и происходят из нормальных клеточных генов — протоонкогенов, когда-то захваченных вирусами в процессе инфекционного цикла. Изучение свойств трансформирующих генов показало, что протоонкогены, двойники вирусных онкогенов, могут активироваться и без участия вирусов. Более того, были выделены трансформирующие гены, не гомологичные вирусным, и в настоящее время известны десятки протоонкогенов, не имеющих вирусных аналогов.

Открытие онкогенов позволило установить принципиальное сходство и однотипность спонтанного, химического, радиационного и вирусного канцерогенезов. Благодаря концепции трансформирующих генов была не только определена молекулярно-генетическая специфика опухолей, но и открыта перспектива понимания природы и глубинных механизмов самых фундаментальных проявлений жизни, эволюции и онтогенетического развития живых организмов.

Положение, функция и химическая структура большинства трансформирующих генов в хромосомах человека определены. Так, было установлено, что значительная часть протоонкогенов расположена вблизи точек разрыва хромосом. Также были определены и специфические белки — продукты этих генов, принимающие участие в передаче митогенных сигналов. В качестве примера мы перечислим свойства нескольких онкогенов, наиболее часто встречающихся в литературе.

Немедленно реагирующей протоонкоген *c-fos* локализуется у человека в хромосоме 2 и кодирует синтез ядерного белка $p55^{fos}$. Этот белок при взаимодействии с белками семейства Jun участвует в регуляции процесса считывания информации с ДНК — транскрипции.

Протоонкоген *c-sis* локализуется в хромосоме 22 и экспрессирует белок, который по аминокислотному составу идентичен В-цепи тромбоцитарного фактора роста. продуцируемый данным геном онкобелок $p28^{sis}$ локализован на цитоплазматической мембране. Взаимодействуя с рецепторами тромбоцитарного фактора роста, этот белок стимулирует пролиферацию чувствительных к нему клеток.

Протоонкоген *c-src* у человека находится в хромосоме 1. Он кодирует онкобелок $p60^{src}$ — мембранную тирозинкиназу. Этот белок может фосфорилировать другие белки цитоскелета — винкулин, $p36$ и $p81$. Все эти три белка обычно локализованы на стыке клеточной мембраны и цитоскелета. Это обстоятельство может объяснять наличие характерных морфологических характеристик у опухолевых клеток.

Протоонкоген *c-erbB* — клеточный гомолог онкогена вируса эритробластоэза птиц *v-erbB* — находится в хромосоме 17. Экспрессия этого белка приводит

к образованию белка, гомологичного эпидермальному фактору роста, который также является тирозиновой протеинкиназой.

В семействе *myc* выделено три типа протоонкогенов: *c-myc*, *c-N-myc* и *c-L-myc*. Протоонкоген *c-myc* у человека локализуется в хромосоме 8, *c-N-myc* — в хромосоме 2, а *c-L-myc* — в хромосоме 1. Механизм стимуляции пролиферации клеток связывают с прямым действием онкобелков этого семейства на ДНК. Под влиянием продуктов генов семейства *myc* клетка задерживается в митотическом цикле. Белковые продукты этих генов передают сигналы от большинства факторов роста.

В семействе протоонкогенов *ras* идентифицировано восемь типов генов, которые у человека находятся в различных хромосомах: *ki-ras1* (хромосома 6), *ki-ras2* (хромосома 12), *ha-ras1* (хромосома 11), *ha-ras2* (хромосома 10), *n-ras* (хромосома 1), *ra-ras*, *rho* и *rol*. Все онкогены семейства *ras* кодируют синтез онкобелка $p21^{Ras}$, локализуемого на внутренней поверхности цитоплазматической мембраны. Белок $p21^{Ras}$ оказывает трансформирующее и иммортализирующее действие, а также участвует в блокаде цикла деления клетки.

Экспрессия онкогенов в опухолевых клетках отличается от экспрессии в регенерирующих и эмбриональных клетках как количественно, так и качественно и на стадии предрака, как правило, опережает наступление морфологической атипии клеток. К гиперэкспрессии онкогенов могут приводить механизмы, которые не требуют значительных повреждений структуры этих генов, но затрагивают регуляторные процессы их транскрипции или трансляции.

Активация и гиперэкспрессия онкогенов, непосредственно вызывающих опухолевый рост, осуществляется с помощью следующих основных механизмов:

- ▶ амплификация — увеличение количества копий генов;
- ▶ перемещение — транслокация участков хромосом, несущих протоонкогены на активные участки генома;
- ▶ действие привнесенных генов — такими генами могут быть другие онкогены и их фрагменты (энхансеры различных вирусов);
- ▶ деление, сопровождаемое утерей генетического материала;
- ▶ точечные мутации.

Различные пути активации протоонкогенов приведены на рис. 4.1.

Амплификация протоонкогенов (увеличение числа их копий) может охватывать как отдельные гены, так и субмикроскопические участки хромосом, которые содержат несколько генов. Увеличение количества копий протоонкогенов и/или их фрагментов приводит к тому, что в клетке появляются как измененные, так и (в значительно большем количестве) структурно неизмененные сигнальные белковые молекулы — онкобелки, через которые клеточные гены реализуют свое действие на клетку. Содержание онкобелков в трансформированных клетках может повышаться в десятки раз. Имитировать получение внешних сигналов, усиливающих митотическую активность (так называемых митогенных сигналов, которые постоянно поддерживают клетки в состоянии пролиферации), может и повышение концентрации онкобелков в определенных частях клетки — компартментах, а также увеличение продолжительности жизни этих белков.

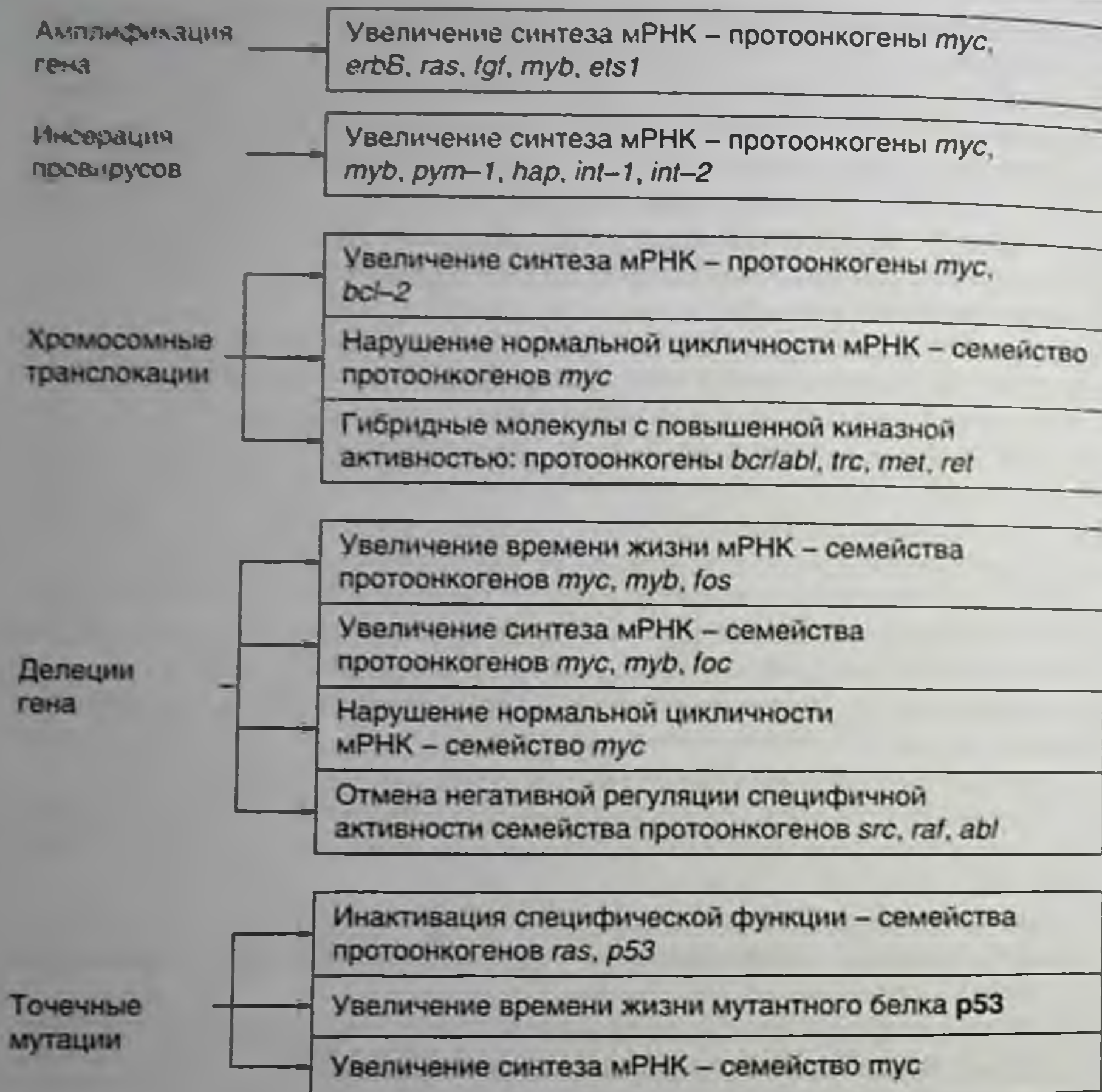


Рис. 4.1. Пути активации протоонкогенов

Амплификация протоонкогенов наиболее часто встречается у онкогенов *erbB1/nerl*, *erbB2/her2*, *c-тус*, *N-тус*, *int-2*, *hst-1*, *prad-1*, *mdm-2*. В опухолях у человека наиболее часто повышено содержание транскрипционных белков Sp1, Jun, Fos, TF11D.

Ряд онкогенов активируется посредством качественных изменений. При этом изменение аминокислотной последовательности онкобелка сопровождается увеличением его ферментативной активности. Примером таких нарушений служат мутации в онкогенах семейства *ras*. Другая возможная причина суперэкспрессии онкогенов в новообразованиях — гипометилирование цитозина, входящего в состав их регуляторных участков.

Онкогены могут активироваться при перенесении гена под контроль другого гена — сильного промотора. Промотор — это специфическая последовательность нуклеотидов, которая контролирует начало репликации одного опре-

деленного гена. Перенос, или транслокация, происходит при перемещении участков одной хромосомы на другую без потери генетической информации (реципрокная транслокация). При этом онкоген может переноситься на активные участки генома. Так, при лимфоме Беркитта участок хромосомы 8 перемещается на хромосому 14. Транслоцированный участок хромосомы 8 содержит протоонкоген *c-myc*, который попадает под влияние соседних активированных генов и теряет связь с соответствующим геном-супрессором. В результате происходит активация *c-myc* и развивается лимфома. При хроническом миелолейкозе участок хромосомы 9, содержащий протоонкоген *c-abl*, перемещается на хромосому 22. В результате протоонкоген *c-abl* активируется, оказываясь вблизи считываемого локуса этой хромосомы.

Инсерционная (от англ. insertion — вставка) активация протоонкогенов, или «вставочный» канцерогенез, может происходить при участии высокоонкогенных вирусов, которые встраивают свои «информационные» нуклеотиды в геном клетки и усиливают активность близлежащих протоонкогенов. Некоторые опухолевые вирусы сами по себе не содержат онкогенов, но, встраиваясь в хромосому рядом с протоонкогенами, активизируют их деятельность, вызывая непрерывную активность. Такие гены-энхансеры выступают как усилители функции какого-либо протоонкогена. Носители генов-энхансеров — РНК-содержащие ретровирусы. ДНК-содержащие вирусы, в отличие от РНК-содержащих вирусов, способны вызывать клеточную трансформацию преимущественно посредством блокады генов-супрессоров опухолевого роста.

Делеция, или нетранскрипционная перестройка хромосом, характеризуется потерей генетического материала. При утрате антионкогенов, или генов-супрессоров (о чем будет сказано ниже), теряется контроль над процессами опухолевой трансформации. Примером могут служить делеции в хромосоме 11 с потерей гена-супрессора *w1* при опухоли Вильмса и в хромосоме 13 с утратой гена-супрессора *rb* при ретинобластоме. При предлейкозах хромосомные делеции могут на несколько лет опережать манифестную стадию лейкоза, что может служить ранним молекулярным маркером заболевания.

В подавляющем большинстве случаев активацию онкогенов вызывают агенты, которые непосредственно не повреждают ДНК. Такие трансформирующие факторы вызывают цепь реакций, которые ведут к опосредованной активации протоонкогенов и чаще всего связаны с увеличением количества их копий. В конечном счете это приводит к появлению клеток, реагирующих не на внешние, а лишь на свои внутренние ложные сигналы, вызываемые мутантными белками-регуляторами. Данные канцерогены были названы эпигенетическими.

Опыты на трансгенных мышах показали, что экспрессия одних и тех же онкогенов в разных органах и тканях сопровождается различными патологическими состояниями. В одних органах появлялась гиперплазия клеток, на фоне которой постепенно развивались опухоли, в других злокачественные процессы происходили лавинообразно на фоне почти не измененных морфологически тканей или развивались только гиперплазия и дисплазия без формирования опухолей. В ряде же органов вообще не обнаруживали никаких патологических

изменении. Данные факты можно объяснить своеобразием активирующего влияния онкогенов в разных тканях при неопластическом развитии.

В некоторых тканях с высоким уровнем экспрессии одного из онкогенов, введенного посредством генной инженерии, у большинства животных возникали опухоли, которых не было у контрольных животных той же линии. Однако эти опухоли возникали, как правило, после довольно длительного латентного периода, не у всех животных, и зачастую имели многофокусный характер. Это свидетельствует о том, что действия только одного введенного онкогена недостаточно для развития опухоли. Более того, при экспрессии в некоторых органах одновременно двух введенных онкогенов, например *myc* и *ras*, эффективно кооперирующихся друг с другом в определенных тканях, опухоли вырастали не из всех клеток, хотя при этом и отмечали укорочение латентного периода и увеличение частоты возникновения опухолей по сравнению с животными, у которых экспрессировался каждый из генов в отдельности.

В результате было предложено выделять гены-иммортализаторы, которые сами по себе не вызывают опухолевую трансформацию, но дают клеткам возможность приобретать свойство бессмертия, т.е. делиться бесконечное количество раз. В эту группу отнесены гены, кодирующие ядерные белки семейств *myc*, *myb*, *p53*. В другую группу отнесены гены-трансформаторы, которые способны вызывать морфологическую трансформацию, но не способны вызывать бессмертные клетки. К этой группе относят гены семейств *raf*, *ras*, *src*, *erbB* и др. Многие онкогены действуют по общим биохимическим путям и могут дополнять эффекты друг друга.

На различных стадиях трансформации клетки могут экспрессироваться разные онкогены. Так, активация немедленно реагирующих «ранних» генов *fos* и *myb* происходит почти постоянно, тогда как большинство поздних онкогенов (*myc*, *ras*, *sis*, *src*) экспрессируются не на всех стадиях трансформации.

Детальное исследование механизмов действия клеточных онкогенов также позволило выявить их тканеспецифичность — разную чувствительность клеток различных тканей к трансформирующему влиянию. Один и тот же онкоген может оказывать различное действие на клетки разного происхождения, что свидетельствует о различиях молекулярных механизмов развития опухолей одной локализации, но различного гистогенеза. Такие различия можно обнаружить, например, в генах *ras* при аденокарциномах, плоскоклеточном раке легкого и недифференцированном раке легкого.

Агентами, активирующими онкогены, могут быть и факторы, которые способны вызывать точечные мутации, непосредственно повреждая ДНК клетки и тем самым вызывая изменения в геноме. Эти повреждения ведут к перестройке первичной структуры ДНК, к изменению последовательности нуклеотидов и нарушению количества и целостности хромосом. Такие трансформирующие факторы называют генотоксическими канцерогенами. Примерами таких воздействий служат ионизирующее излучение и некоторые химические канцерогенные вещества, например нитрозамины.

Для многих типов новообразований человека отмечены одни и те же молекулярно-генетические аномалии: амплификации онкогенов семейств *erbB* и *myc*.

а также локуса *int-2* (хромосома 11q): точечные мутации в «горячих» колонках онкогенов семейства *ras*; делеции антионкогенов, расположенных на хромосомах 3p, 5q, 11p, 13q, 17p, 17q; мутации, связанные с нуклеотидными заменами в супрессорном гене *p53*.

Для того чтобы могла развиваться опухоль, наличия лишь одной мутации, активирующей онкогены, недостаточно. Анализ генома трансформированных клеток показывает, что клетки злокачественных опухолей человека имеют целую серию мутаций, тогда как в доброкачественных опухолях их встречается намного меньше. На модели рака ободочной кишки человека было показано, что для возникновения злокачественной опухоли необходимо наличие мутации как минимум в 4–5 генах — в протоонкогенах и в генах-супрессорах, тогда как доброкачественные опухоли могут развиваться в результате мутации 1–2 генов.

Исследования семейных форм ряда эмбриональных опухолей (ретинобластома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома и др.) показали, что в части случаев повышенная предрасположенность к развитию заболевания связана с делецией (выпадением) определенных участков в одном из двух гомологов определенной пары хромосом. Так, частота наследственных ретинобластом и остеосарком коррелирует с делениями сегмента (q14) хромосомы 13, а опухоль Вильмса и рабдомиосаркома возникают при утрате сегментов короткого плеча (p13, p15) хромосомы 11. Эти наблюдения позволили предположить, что в некоторых участках хромосом содержатся гены, подавляющие развитие определенных форм опухолей. Эти гены получили название генов-супрессоров, или антионкогенов.

Гены-супрессоры подавляют деление клеток и стимулируют их дифференцировку. Одни из наиболее изученных антионкогенов — *p53* и *rb-1*. В неизмененных клетках гены-супрессоры, как правило, сдерживают пролиферацию, регулируя выработку белков, участвующих в межклеточных или клеточно-матриксных взаимодействиях, а также в передаче негативных сигналов для контактного торможения.

Повреждения в антионкогенах инактивируют их функции. Так, ключевой момент в патогенезе ретинобластомы — отсутствие белкового продукта антионкогена *rb-1*. Причиной этого могут быть как делеции в генах, так и появление стоп-кодона в его последовательности в результате микромутации. В некоторых случаях уровень экспрессии антионкогена может быть неизмененным, однако его белковый продукт оказывается функционально неполноценным из-за нуклеотидных замен в кодирующей последовательности. Подобный механизм установлен для антионкогена *p53*.

Ген, кодирующий ядерный белок *p53*, — главный представитель антионкогенов и это первый онкоген, который идентифицировали по белковому продукту. У человека locus гена *p53* находится в хромосоме 17. В норме данный ген вовлечен в процессы регуляции клеточного цикла. Продукт экспрессии гена — белок *p53* — жестко контролирует деятельность протоонкогенов, «разрешая» ее только в строго определенные периоды жизни клетки, например, перед вступлением в процесс деления.

Таким образом, ген *p53* в норме обеспечивает постоянный контроль ДНК, сохраняя генетическое постоянство каждой отдельной клетки. Ген *p53* стабилизирует генетический аппарат клетки, предотвращая появление вредоносных мутаций, в том числе и опухолеподобных. Нормальная, или «дикая», форма этого гена — *wt p53* — функционирует как «молекулярный полицейский» или «стражник генома», стимулируя при повреждениях в генетическом аппарате запрограммированную гибель клетки — апоптоз. Точечные мутации в соответствующем локусе ДНК могут привести к появлению измененной (мутантной) формы гена — *mt p53* — и это может привести к инактивации его белкового продукта.

Мутация гена *p53* — частое генетическое нарушение, присущее злокачественному росту: появление избыточного количества мутантного белка *mt p53* характерно для опухолевых клеток практически всех злокачественных новообразований. Многие опухоли человека возникают путем ступенчатой эволюции, в самом начале которой происходит инактивация гена *p53* в результате случайной или индуцированной мутации или в результате воздействия вирусного онкогена.

У больных, у которых выявлен мутантный белок *p53*, прогноз заболевания хуже, чем у больных, у которых этот мутантный белок отсутствует. Опухолевые клетки с гиперэкспрессией *mt p53* более устойчивы к лучевой и химиотерапии. И, наоборот, опухоли, клетки которых экспрессируют белок дикого типа (*wt p53*), легче поддаются лечению. Так, гиперэкспрессия мутантного гена *p53* встречается в 75–80% случаев рака толстой кишки. При этом наблюдают корреляцию между увеличением экспрессии *mt p53* и нарастанием морфологической атипичности. В аденомах же толстой кишки *mt p53* практически не встречается. Аналогично при РМЖ повреждение *p53* тесно связано с высоким пролиферативным индексом клеток, высокой степенью злокачественности и отсутствием чувствительности рецепторов опухоли к эстрогенам и/или прогестерону.

Другой антионкоген, *rb-1*, впервые выделенный из клеток ретинобластомы, кодирует выработку белка $p105^{Rb}$. Инактивация его чаще всего происходит под действием ДНК-содержащих вирусов: аденовирусов, вирусов полиомы и папилломы человека.

Эмбриональные опухоли человека возникают за счет так называемого «двухударного» механизма, при котором в клетке повреждается или теряется сначала один, а затем и второй аллель (копия) определенного антионкогена. В отличие от онкогенов, действующих доминантно, изменения антионкогенов носят рецессивный характер и для опухолевой трансформации необходима инактивация обоих генных аллелей. Именно поэтому гены данной группы получили название «рецессивные опухолевые гены».

Предполагается, что количество генов-супрессоров, или антионкогенов, соответствует числу онкогенов. Однако исследование структуры и функции антионкогенов в первичных опухолях человека сопряжено с большими техническими сложностями. Подобные исследования оказываются непосильными даже для ведущих лабораторий мира. В то же время отнесение некоторых генов к категории онкогенов или антионкогенов носит достаточно условный характер. Так, онкогены семейства *ras* характеризуются выраженной трансформирующей активностью в клетках различного происхождения, но в опу-

хотях—производных нейроэктодермы (нейробластомах) могут выступать как антионкогены. Микроинъекция белков Ras в ядро клетки феохромоцитомы прекращает деление этой клетки, в фибробластах же и эпителиальных клетках введение этого белка индуцирует синтез ДНК. Введение гена *ha-ras* в клетки медулярного рака щитовидной железы вызывает их дифференцировку и нормализацию, причем мутации, активирующие гены *ras*, усиливают нормализующее действие.

Наиболее опасной считают комбинацию активации онкогенов и инактивации антионкогенов. При этом автономизация пролиферативного сигнала сочетается с поломками механизмов, осуществляющих негативный контроль клеточного цикла. Повреждение генов-супрессоров опухолевого роста (*p53*, *p21*, *p16* и др.) и их экспрессии, как правило, происходят на самых ранних этапах канцерогенеза.

Первоначальная эйфория, когда с открытием онкогенов казалось, что проблема рака полностью решена, к настоящему времени прошла. Масштаб проблемы оказался несоизмеримо большим, чем предполагали. Многоочленность молекулярных событий и неоднозначность взаимодействия генетических механизмов при опухолевом росте поражают воображение. И в то же время успехи, достигнутые молекулярной биологией, позволяют сделать ряд выводов концептуального характера. Независимо от этиологических факторов неопластическая трансформация — последовательный, многоступенчатый процесс, результат сложного каскада молекулярных трансформаций и взаимодействий, в которых участвует слаженный «ансамбль» онкогенов. Ключевыми моментами канцерогенеза считают активацию онкогенов и инактивирующие повреждения в антионкогенах, которые происходят под действием самых различных канцерогенных факторов — вирусных, химических, физических, физико-химических и др. Изменение генетической программы клетки и нарушение внутриклеточных сигнальных связей — основные особенности опухолевой клетки.

Знание молекулярных механизмов опухолевой трансформации позволяет проводить высокоточную генетическую диагностику предопухолевых состояний и целенаправленную профилактику злокачественных опухолей, а также назначать эффективную патогенетическую терапию, точно определяя мишени для противоопухолевых препаратов, избирательно уничтожающих только «ассоциальные» опухолевые клетки или «исправляющих» их поведение.

4.3. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Опухолевый рост и на сегодняшний день остается одним из самых загадочных явлений природы. Несмотря на множество предложенных определений, ни одно из них не может дать исчерпывающего представления об опухоли. Можно выделить лишь три основные группы признаков, свойственных новообразованиям:

- ▶ приобретение клетками свойства «бессмертия» (иммортальности), способности делиться бесконечное количество раз;
- ▶ автономность клеточного роста;
- ▶ атипия — своеобразие морфологических и функциональных свойств.

Во взрослом организме количество клеток постоянно, так как количество вновь образованных и утратившихся клеток тонко и надежно сбалансировано. Постоянство количества клеток обусловлено тем, что максимальное число делений нормальной, неопухолевой, клетки строго ограничено и имеет свой предел, называемый пределом деления Хейфлика. В исследованиях Леонардо Хейфлика было показано, что фибробласты новорожденного при перенесении в соответствующую питательную среду гибнут примерно после 50 удвоений. На некоторых клеточных линиях без деградации и неопластической трансформации клеток удавалось добиться 100 удвоений. Как сейчас установлено, «хронометр», обеспечивающий продолжительность жизни клетки, связан с «геном апоптоза» — р53. В какой-то мере опухолевый рост можно считать извращенной регенерацией, при которой клетки могут делиться неограниченное количество раз и приобретать свойство «бессмертия».

Другое кардинальное свойство опухолей — автономность роста, т.е. относительная независимость опухоли от воздействия регуляторных систем организма опухоносителя и приобретение опухолью способности к самоуправлению. Автономность опухолевой ткани выражается не только в «глухоте», но и в сверхчувствительности к некоторым воздействиям и определяется переходом на аутокринный и паракринный механизмы регуляции. При аутокринном механизме регуляции клетки опухоли могут одновременно секретировать сигналы для пролиферации (факторы роста) и синтезировать для них рецепторы, что позволяет делящимся клеткам неоплазмы не реагировать на влияния организма. Паракринный механизм связан с секрецией факторов роста опухолевыми клетками и действием их на соседние клетки. Более того, в опухолевых клетках может осуществляться синтез цитокинов и факторов роста, а также воспринимающих их рецепторов, не характерных для нормальных гистогенетических предшественников. Так, например, клетки некоторых эпителиальных опухолей могут синтезировать фактор роста тромбоцитарных пластинок и рецепторы для него. В нормальных же тканях данный фактор вырабатывают и воспринимают лишь клетки мезенхимального происхождения — фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки.

В то же время автономность опухоли относительна. Опухолевые клетки для своей жизнедеятельности должны получать из кровотока питательные вещества и кислород, что делает невозможным их существование вне связи с организмом. Кроме того, они испытывают постоянное влияние со стороны окружающих нормальных клеток, внеклеточной жидкости, элементов экстрацеллюлярного матрикса стромы, иммунной, кейлонной, эндокринной систем, трофическое влияние со стороны нервной системы. Так, хорошо известно, что на прогрессирование заболевания влияет пол и возраст больного. У молодых людей рост и развитие опухоли происходит намного быстрее, чем у пожилых. По частоте заболеваемости рак желудка преобладает у мужчин, а меланома кожи — у женщин.

В механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии большое значение имеет гормональный фон организма. К примеру, во время беременности может резко ускоряться рост таких гормонально зависимых опухолей, как РМЖ и рак эндометрия. Гормоны могут непосредственно участвовать в реализации механизмов канцерогенеза. Об этом говорит предрасположенность к развитию

новообразований в определенные возрастные периоды. Это влияние зависит от типа и концентрации гормона, а также от вида новообразования. Стрессорные гормоны — адреналин, кортизон — могут блокировать деление опухолевых клеток. Удаление яичников и гипофиза препятствует развитию РМЖ у экспериментальных животных. Эстрогены могут оказывать противоопухолевое действие при РПЖ, андрогены — при РМЖ.

Общее свойство всех гормонов — способность стимулировать деление клеток, что повышает возможность повреждения генома и последующей злокачественной трансформации. Например, гиперпродукция эстрогенов способствует возникновению рака тела матки и молочной железы; гиперпродукция тиреотропного гормона — рака щитовидной железы. Многие гормоны при продолжительном и повторяющемся влиянии способны непосредственно активировать протоонкогены. Другие могут усиливать частоту клеточного деления, опосредованно влияя на метаболические процессы во всем организме. Увеличение концентрации стероидных и пептидных гормонов в крови повышает митотическую активность тканей-мишеней, что приводит к возрастанию риска развития в них злокачественных новообразований.

Определенное значение при регуляции роста опухоли имеет кейлонная система. При введении кейлонов в организм, пораженный опухолью, рост последней происходит с меньшей интенсивностью. Опухолевые клетки могут синтезировать кейлоны, однако кейлоны зачастую не ингибируют размножение опухолевых клеток, что связано с изменением структуры клеточных мембран новообразований. Влияние кейлонов на опухоль по мере ее прогрессии снижается, что объясняется отбором клонов опухолевых клеток, утративших специфические мембранные рецепторы. В итоге «кейлонный надзор» за опухолью ослабевает или даже полностью утрачивается. Однако при достаточно высокой концентрации кейлоны опухолевых клеток могут сдерживать темп роста опухоли.

На начальных этапах опухолевой рост могут подавлять и неиммунные факторы. Они, препятствуя превращению новообразованных отдельных неопластических клеток в колонию, блокируют их деление. Действие неиммунных противоопухолевых механизмов связано, в основном, с влиянием факторов роста, которые выступают ингибиторами клеточного размножения, а также с контактным торможением со стороны нормальных неопухолевых клеток.

Одно из основных свойств опухолей — атипия, которая характеризуется комплексом морфологических и функциональных свойств, отличающих опухолевые клетки от нормальных.

4.4. СТАДИИ ОПУХОЛЕВОГО РАЗВИТИЯ. ОПУХОЛЕВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Идея о многостадийности канцерогенеза первоначально появилась на основании многочисленных клинических наблюдений и в последующем была полностью подтверждена экспериментально. Первые опыты, на основе которых была создана реальная модель многостадийного канцерогенеза, заключались в следующем: на кожу мышей однократно наносили небольшую дозу канцеро-

гана (7,12-диметилбензантрацена или бензпирена); за этим следовала длительная экспозиция кротонового масла. При этом на коже животных появлялось большое количество папиллом, не возникавших при раздельном применении этих агентов. Оказалось, что результаты сочетанного действия обоих канцерогенов необратимы, а прекращение действия второго агента — кротонового масла — после появления папиллом сразу же вело к их регрессии, что указывает на обратимость последствий действия второго агента.

Первая, необратимая, стадия канцерогенеза была названа инициацией, а вызывающие ее агенты — инициаторами. Вторую, обратимую, стадию назвали промоцией, а соответствующие агенты — промоторами.

Всего выделяют три стадии канцерогенеза:

- 1 — инициации;
- 2 — промоции;
- 3 — прогрессии.

В течение каждой стадии действуют определенные этиологические факторы, для каждой из этих стадий характерны специфические морфологические проявления и особые изменения в геноме.

В стадии инициации происходят необратимые нарушения генотипа нормальной клетки, вследствие чего она переходит в состояние предрасположенности к трансформации, которое называют «латентная клетка». При этом канцероген или его активный метаболит специфически взаимодействует с ядерными белками и нуклеиновыми кислотами. Канцерогенный фактор, определяющий стадию инициации, называют коканцерогеном.

Стадия промоции, в отличие от инициации, до определенного момента обратима. Отмена промотора может вести к регрессии опухоли. Большинство промоторов имеют слабые канцерогенные свойства или вообще не проявляют канцерогенной активности. Промоторами могут быть неканцерогенные агенты: гормоны, желчные кислоты, поваренная соль, некоторые лекарственные препараты (фенобарбитал, тестостерон). Из эндогенных промоторов особо следует отметить стероидные гормоны, которые в инициированных клетках могут вызывать экспрессию онкогенов. Однако эффект от комбинации «инициатор — промотор» в десятки и сотни раз превышает сумму канцерогенных эффектов каждого из факторов, взятых в отдельности. Причем комбинация факторов «инициатор — промотор» эффективна лишь в данной, но не в обратной последовательности. На поздней стадии данной фазы действующими агентами могут быть не только промоторы, но и другие механизмы регуляции пролиферации клеток, например иммунный надзор или агенты, стимулирующие прогрессию.

Следует отметить, что термины «инициация» и «промоция» обозначают лишь события в указанных фазах, а не механизмы канцерогенеза. Каждая из указанных стадий включает множество звеньев, приводящих к активации протоонкогенов и синтезу онкобелков. В целом разворачивается целая панорама событий, в которых участвуют каскады разнообразнейших молекулярных процессов.

В ряде случаев при очень высоких дозах канцерогенов в геноме развиваются нарушения, определяющие быструю и неотвратимую опухолевую прогрессию, что создает впечатление одностадийности процесса и имитирует возникно-

вение опухоли *de novo*. При малых же дозах канцерогена можно проследить все фазы развития новообразования с возможной остановкой роста и даже регрессией.

Факторы и вещества, определяющие переход в стадию промоции, называют промоторами. Для индукции опухоли, как правило, необходимо длительное и непрерывное воздействие промотора.

Стадию промоции канцерогенеза, в свою очередь, можно разделить на две подстадии. В первой подстадии происходит превращение инициированных клеток в опухолевые клетки, а во второй — активация и клональный отбор жизнеспособных опухолевых клеток.

На различных экспериментальных моделях (опухоль кожи, молочной железы, печени) было показано, что быстрота появления и степень генетических нарушений зависят от дозы канцерогена. Например, при использовании низких доз канцерогена диэтилнитрозамина с последующим применением в качестве промотора фенобарбитала опухоли печени развиваются медленно, а изменения генома и экспрессия онкогенов в предопухолевых узелках незначительны. Когда же применяли высокие, ведущие к некрозам, дозы производных нитрозаминов с последующим воздействием второго канцерогена, нарушение фенотипа и гиперэкспрессию онкогенов обнаруживали уже на самых ранних, морфологически идентифицируемых, стадиях опухоли.

В слизистой оболочке желудка (СОЖ) предраковые изменения — дисплазия и кишечная метаплазия, которые с морфологических позиций соответствуют стадии инициации — чаще всего развиваются под влиянием бактерий *Helicobacter pylori*. С 1994 г. Международное агентство ВОЗ по изучению рака относит эти бактерии к коканцерогенам. При длительном обитании *H. pylori* в СОЖ могут развиться глубокие атрофические изменения, сопровождающиеся ахилией, на фоне которой размножается нитратредуцирующая микрофлора, способствующая превращению нитратов в нитриты. Последние служат основным субстратом для синтеза сильнейших канцерогенов — нитрозаминов. Сапрофитную нитратредуцирующую микрофлору желудка можно рассматривать как промотор. В конечном счете в результате взаимодействия этих факторов возникают трансформированные, опухолевые, клетки. Кроме нитратредуцирующей микрофлоры, промоторный эффект в желудке могут оказывать следующие факторы: повышенное употребление поваренной соли; курение табака; желчь, забрасываемая в полость органа при рефлюксе; авитаминоз, в том числе обусловленный плохой усвояемостью витаминов и микроэлементов в кишечнике.

В особую группу выделяют полные канцерогены, которые способны вызывать опухоли сами, без предшествующего действия инициатора (эстрогены, антитиреоидные препараты, трихлорметилди(п-хлорфенил)метан, ионизирующее излучение). Так, ионизирующее облучение жителей Хиросимы и Нагасаки при атомном взрыве длилось менее секунды, но этого времени оказалось достаточно, чтобы вызвать развитие злокачественных опухолей у значительной части облученных людей. В данном случае отсутствовало повторное взаимодействие клетки с канцерогеном и выпадала промоторная фаза канцерогенеза.

Полные канцерогены, в отличие от канцерогенов промоторного типа, могут вызвать опухоли после кратковременного, иногда даже однократного воздействия, для канцерогенов промоторного типа обязательно длительное применение. При кратковременном воздействии полные канцерогены инициируют всю программу каскада молекулярно-биологических реакций и без дополнительных промоторных воздействий могут вызвать развитие злокачественной опухоли. Прекращение действия полных канцерогенов лишь несколько снижает риск возникновения новых опухолей, тогда как отмена влияния канцерогенов промоторного типа снижает риск появления новых опухолей практически до нуля. Полные канцерогены, взаимодействуя с ДНК, обладают генотоксическим действием и способны вызывать мутации. В отличие от полных канцерогенов, канцерогены промоторного типа активируют протоонкогены опосредованно путем обмена сестринских хроматид, амплификации генов и являются эпигенетическими или негенотоксическими канцерогенами.

Третья стадия опухолевой трансформации — опухолевая прогрессия. Если стадии инициации и промоции можно рассматривать как доклинические проявления опухолевого роста, то опухолевая прогрессия проявляется в сформированной опухоли. Понятие «прогрессия опухоли» было введено для обозначения скачкообразных качественных изменений в опухоли, происходящих в процессе ее эволюции. Однако в последние годы под прогрессией чаще понимают изменения, наступающие после начала инвазивного роста.

Прогрессия опухоли характеризуется качественным изменением опухолевой ткани, обычно приводящим к увеличению различий между ней и исходной нормальной тканью и возрастанию автономности. Пусковыми механизмами изменений при прогрессии опухолей служат в одних случаях специфичные для каждой стадии этиологические агенты (инициаторы, промоторы, прогрессоры), в других — наследственные нарушения генома, обусловленные утратой рецессивных генов. Эти изменения происходят последовательно в разных генах, причем для прогрессии важно накопление генетических изменений, продолжающихся и после начала инвазивного роста. Важное значение в процессе прогрессии опухолевого роста имеет инактивация гена-супрессора *p53*. Блокировка процесса апоптоза, которая происходит на разных стадиях канцерогенеза, ведет к неспособности трансформированных клеток запускать программу клеточной гибели, что также определяет дальнейшую прогрессию опухоли.

Для перехода неопластического процесса в фазу прогрессии необходимы несколько повторных мутаций (первые происходят при инициации) и/или активация генов-модуляторов. При прогрессии опухоли отмечают гиперэкспрессию специфических онкогенов, утрату и изменение свойств многих ферментативных систем клетки, изменение количества и локализации регуляторных белков, клеточных рецепторов, упрощение и изменение антигенных свойств опухоли. Активация генов-модуляторов может быть вызвана соответствующим агентом — прогрессором. Это воздействие способно вызывать озлокачествление доброкачественной опухоли и трансформировать очаги дисплазии и рак *in situ* в инвазивный рак. Свойствами прогрессоров могут обладать полные канцерогены и промоторы в высоких дозах.

Опухоль — гетерогенная популяция клеток. В процессе эволюции опухоли происходит отбор наиболее автономных и стойких по отношению к иммунной защите клеточных клонов, лучше приспособленных к неблагоприятным для нее условиям (например, к кислородному дефициту). Подобные изменения свойств клеток возникают в результате естественного отбора клеточных клонов и мутаций опухолевых клеток с их последующим наследованием. Вследствие прогрессии появляются клоны опухолевых клеток, способные к метастазированию, клетки с поливалентной цитостатической резистентностью, а также утратившие или приобретшие специфические рецепторы для факторов роста и гормонов. В ходе прогрессии опухоли, как правило, уменьшается гетерогенность клеточных популяций и один из клеточных клонов опухоли становится господствующим. Прогрессия опухоли — качественное изменение, появление, по существу, новой опухоли, обладающей иными, ранее отсутствующими свойствами.

Существует ли устойчивая корреляция между морфологическим строением опухоли и ее клиническим течением? Возможны любые независимые сочетания морфологических, клинических и прочих свойств. Для иллюстрации таких атипичических сочетаний можно привести факты существования следующих опухолей: ювенильных меланом с признаками клеточной атипичности, но с доброкачественным течением; вирусных плоскоклеточных гиперплазий — кератоакантом, морфологически сходных с плоскоклеточным раком, но всегда подвергающихся регрессии; местнодеструктурирующих опухолей (базальноклеточный рак, десмоидные фибромы, эмбриональные липомы, гемангиомы), не дающих метастазов; «маленького» рака щитовидной железы, первым клиническим проявлением которого могут быть метастазы. Противоположным примером служит латентный РПЖ, обладающий морфологическими признаками злокачественной опухоли, но не проявляющий себя клинически.

Данные примеры подтверждают правило независимой прогрессии разных признаков и возможности самых неожиданных их сочетаний. К счастью, такая диссоциация признаков встречается редко и характерна для новообразований, относящихся к категории потенциально злокачественных. К ним можно отнести, например, гигантоклеточную опухоль кости (остеобластокластому), гранулезоклеточную опухоль и андробластому яичника, мукоэпидермоидную опухоль слюнной железы.

Хотя принято считать, что в процессе опухолевой прогрессии злокачественные свойства новообразований усиливаются, некоторые исследования указывают на возможность снижения злокачественного потенциала опухоли. Так, в эксперименте при многократном пассировании в культурах были получены данные о возможности трансформации некоторых опухолевых клеток в клетки, лишенные злокачественности.

О возможности изменения свойств опухоли в более благоприятном направлении в процессе ее прогрессии говорят данные, полученные при иммунотерапии рака почки. Как известно, независимо от гистоструктуры (темно-, светлоклеточный или саркомоподобный варианты) и степени дифференцировки почечноклеточный рак характеризуется крайне агрессивным течением и не поддается лечению противоопухолевыми химиотерапевтическими агентами.

ми. После применения интерлейкинов и интерферонов или его производных (Роферон-А[®]) опухоль становилась чувствительной к химиотерапевтическим агентам. Учитывая, что названные препараты — цитокины и способны менять экспрессию онкогенов, в данном случае они, вероятно, меняют генетические свойства опухоли. Способность опухоли к регрессии, а опухолевых клеток — к нормализации открывает новые возможности терапии, направленной не на уничтожение опухолевой клетки, а на ее нормализацию.

Таким образом, хорошей перспективой считают разработку мероприятий, направленных на предупреждение и/или лечение предопухолевых заболеваний (фаза инициации канцерогенеза), снижение злокачественных свойств опухоли в процессе ее прогрессии и нормализацию, удлинение всего процесса канцерогенеза и особенно периода промоции и прогрессии. Например, с целью предотвращения инициации злокачественной трансформации могут быть использованы препараты, способствующие детоксикации канцерогенных метаболитов: антиоксиданты, витамины С и Е, β-каротины. В фазу промоции, например при РМЖ, активную роль могут играть антигормоны, гормоны-антагонисты и агонисты рилизинг-гормонов гипофиза. В стадии прогрессии целесообразен поиск препаратов, которые могут снижать злокачественные свойства и повышать дифференцировку опухоли (например, цитокины).

4.5. МОРФОГЕНЕЗ ОПУХОЛИ, ПРЕДРАКОВЫЕ СОСТОЯНИЯ

Большое значение для понимания этапов морфологического становления опухоли, или морфогенеза, имеет учение о предраке. Впервые, еще в 1896 г., этот термин предложил Дюбрейль. Основная идея этой концепции состоит в том, что процесс перехода от нормальных клеток к сформированной опухоли имеет промежуточные этапы, которые можно диагностировать морфологическими методами. Новообразование почти никогда не возникает в здоровом организме, и у каждого рака есть свой предрак. Практическое значение учения о предраке состоит в том, что оно позволяет выделить группы повышенного риска возникновения рака того или иного органа и проводить углубленные систематические наблюдения за представителями этих групп. Это позволяет во многих случаях предупредить возникновение опухоли или диагностировать ее на ранних стадиях развития. На сегодняшний день стратегия всей системы борьбы с раком основана на предупреждении, выявлении и лечении предраковых состояний и ранних форм злокачественных новообразований.

При морфогенезе выделяют прямой и альтернативный пути развития опухоли. Прямой путь заключается в развитии злокачественной опухоли *de novo*, минуя стадию предрака. Альтернативный путь характеризуется тем, что развитие опухоли проходит через стадию предопухолевого состояния. Злокачественная опухоль практически всегда развивается непрямым путем, но в ряде случаев промежуточные стадии проходят быстро и остаются незамеченными, что имитирует развитие опухоли без предшествующих изменений — *de novo*.

Патоморфологи выделяют предраковые условия (фоновые заболевания) и предраковые состояния (облигатный предрак). К предраковым условиям относят различные хронические заболевания, сопровождающиеся дистрофически-

ми и атрофическими изменениями тканей с включением регенераторных механизмов, приводящих к возникновению очагов гиперплазии, дисрегенераторных процессов и метаплазии тканей. Смысл дисрегенерации заключается в том, что вследствие нарушения механизмов регуляции адаптивно репаративных процессов (межклеточных взаимодействий, гуморальных и нейротрофических) процесс регенерации теряет защитно-приспособительный характер и приобретает новое качество — морфологическую атипию. Однако наличие предракового фона не говорит о том, что он обязательно должен перейти в рак. Под термином «предрак» следует понимать лишь более высокую по сравнению с нормальной тканью вероятность озлокачествления, а не неизбежность такого исхода.

Предопухолевые изменения в различных органах различны: в молочной железе — мастопатия; в шейке матки — эрозия и лейкоплакия; в эндометрии — железистая гиперплазия; в желудке — аденоматозные полипы, хронический гастрит, в том числе с пернициозной анемией, резецированный по поводу доброкачественных заболеваний желудок, болезнь Менетрие; в легких — хронический бронхит с плоскоклеточной метаплазией эпителия и т.д.

К предраковым условиям относят дисплазию (от греч. *dys* — нарушение, *plasis* — образование), которая всегда возникает в недрах дисрегенераторного процесса и сопровождается недостаточной и неполной дифференцировкой стволовых элементов, нарушениями координации между процессами пролиферации и созревания клеток. В большинстве органов диспластический процесс развивается на фоне предшествующей гиперплазии, связанной с хроническим воспалением и дисрегенерацией.

Под термином «дисплазия» понимают отклонения от нормальной структуры всего тканевого комплекса, а не только появление клеток с признаками клеточной атипии. Появление единичных клеток с признаками цитологической атипии может быть проявлением некробиотических и некротических изменений. Именно поэтому поспешная диагностика рака, основанная лишь на выявлении единичных клеток с признаками клеточной атипии, может быть причиной тяжелых диагностических ошибок.

При дисплазии эпителия во всех органах всегда наблюдается расширение герминативных зон, сопровождающееся нарушением гистоструктуры и пролиферацией камбиальных, незрелых клеток с различной степенью выраженности клеточной или цитологической атипий. Исходя из этого, дисплазия эпителия определяется следующей триадой:

- ▶ клеточной атипией;
- ▶ нарушенной дифференцировкой клеток;
- ▶ нарушением архитектоники ткани.

Например, в СОЖ герминативная зона — шеечные отделы желез, которые из-за незначительной протяженности при обзорных окрашиваниях выделить практически невозможно. При дисплазии происходит резкое расширение шеечных эпителиальных комплексов на вершины валиков и одновременное замещение и выдавливание клеток специализированных желез. СОЖ при дисплазии напоминает резко углубленные ямки, выстланные герминативным, незрелым, кубическим эпителием типа шеек желез и цилиндрическим эпителием дна ямок с признаками клеточной атипии (рис. 4.2).

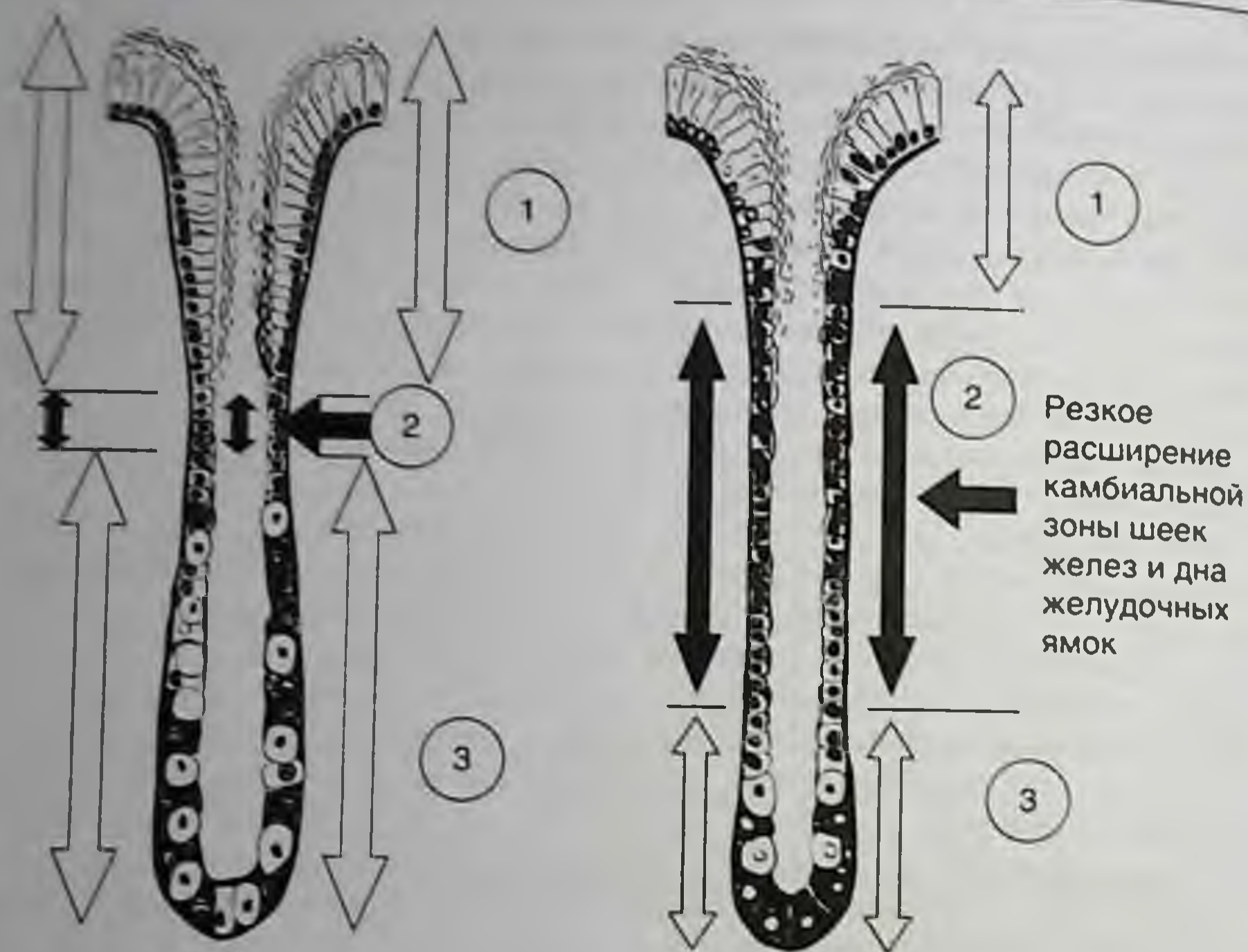


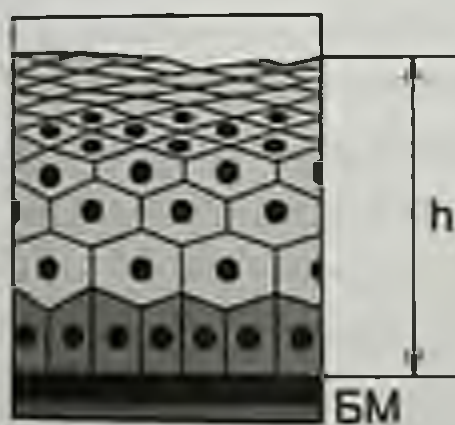
Рис. 4.2. Схема проявлений дисплазии эпителия в слизистой оболочке тела желудка: 1 — высокий цилиндрический слизьсекретирующий покровно-ямочный эпителий, фовеолярный слой; 2 — герминативная зона шеек желез и дна желудочных ямок; 3 — дифференцированный, кислотопродуцирующий эпителий

Зачастую гиперплазия и дисплазия эпителия сочетаются с атрофией ткани. Это сочетание не случайно, так как гиперплазия и атрофия имеют общие генетические механизмы, в которых участвуют гены *c-myc* и *bcl-2*, стимулирующие митотическую активность и запускающие пролиферацию клеток, а также ген-супрессор *p53*, блокирующий пролиферацию и инициирующий апоптоз. Именно поэтому в одних случаях последовательная активация этих генов приводит к пролиферации и дисплазии, а в других — к апоптозу и атрофии клеток. При дисплазии обнаруживают отчетливые изменения деятельности всех регуляторов межклеточных взаимодействий: адгезивных молекул и их рецепторов, факторов роста, протоонкогенов и продуцируемых ими онкобелков. Генетические перестройки могут значительно опережать морфологические изменения и служить ранними признаками предопухолевых изменений. Однако на стадии слабовыраженной дисплазии экспрессия ключевых онкогенов бывает незначительной и по структуре активированных генов не отличается от гиперплазии. Морфологические проявления выраженной дисплазии очень напоминают рак, который не обладает инвазивными свойствами, что в основном соответствует молекулярно-генетическим изменениям в клетках. Усиление выраженности дисплазии по хромосомным изменениям соответствует

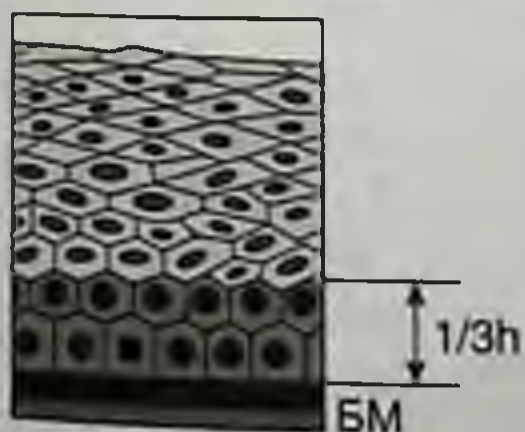
нарастанию анеу- и полиплоидии ядер. Выраженность дисплазии тесно коррелирует с риском возникновения рака. Тяжелая дисплазия эпителия — стадия, непосредственно предшествующая развитию рака. В результате дальнейших изменений возникает трансформированная клетка, которая формирует скопление себе подобных, питающихся за счет диффузии веществ из окружающей тканевой жидкости. На этой стадии в опухоли еще отсутствуют достаточные генные перестройки и поэтому ей несвойственны инвазивный рост и метастазирование.

С течением времени дисплазия может регрессировать, носить стабильный характер или прогрессировать. Динамика морфологических проявлений дисплазии эпителия в значительной мере зависит от степени выраженности и длительности ее существования. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку. Обратное развитие слабой и умеренной дисплазии встречается повсеместно. Чем ярче выражена дисплазия, тем ниже вероятность ее обратного развития и выше — вероятность перехода в рак *in situ* (которую можно рассматривать как крайнюю степень дисплазии) и, следовательно, в рак.

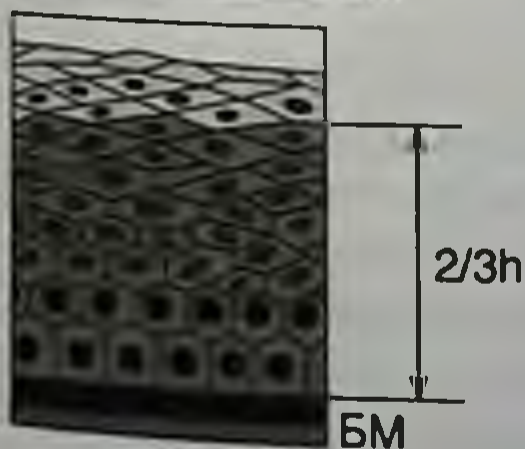
Критический момент в формировании злокачественной опухоли — начало инвазивного роста. Основные этапы динамики дисплазии многослойного плоского эпителия и переход в рак показаны на рис. 4.3.



Нормальный эпителий. Четкая стратификация слоев. Герминативная зона — базальный слой клеток эпителия незначительной ширины. Ее клетки обладают довольно высокой митотической активностью.

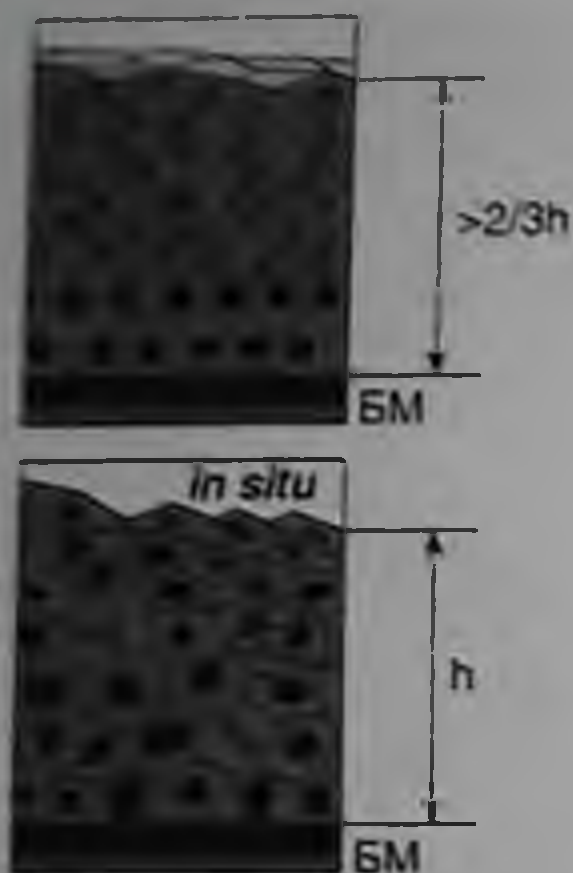


Слабо выраженная дисплазия эпителия шейки матки. Расширена герминативная зона, примерно 1/3 эпителиального пласта замещена пролиферирующими клетками базального эпителия.



Умеренно выраженная дисплазия многослойного плоского эпителия шейки матки. От 1/2 до 2/3 высоты эпителиального пласта замещено клетками герминогенной зоны. Наряду с высокой митотической активностью встречаются патологические митозы. Клеточная атипия выражена.

Рис. 4.3. Морфологическая характеристика и этапы перехода дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки в рак *in situ*



Выраженная дисплазия многослойного эпителиального пласта замещена клетками базального слоя. Наблюдаются клеточная атипия, патологические митозы. В верхнем ряду сохраняется пласт зрелых клеток. Базальная мембрана сохранена.

Carcinoma *in situ*. Вся толща эпителиального пласта замещена незрелыми пролиферирующими клетками типа базальных с клеточной атипией, патологическими митозами. Базальная мембрана сохранена.

Рис. 4.3. Окончание

Стадию неинвазивной опухоли, когда опухолевый процесс ограничен лишь эпителиальным пластом при сохраненной целостности базальной мембраны, в пределах которого клетки имеют все признаки катаплазии, свойственные раку, называют «рак на месте», или «рак *in situ*»; рак *in situ* выделяют в самостоятельную морфогенетическую форму опухоли, которую еще называют компенсированным раком. Продолжительность данной стадии может достигать 10 лет и более. Между раком *in situ* и инвазивным раком установлена однозначная причинная связь. Переход рака *in situ* в инвазивный рак показан на рис. 4.4.



Переход от *in situ* в микрокарциному.

Инвазия опухолевых клеток через базальную мембрану



Инвазивный плоскоклеточный рак.

Проращение раковых клеток через базальную мембрану и инвазия в подлежащую ткань. Разрушение и замещение опухолью предсуществующего эпителия. Вращание в кровеносные и лимфатические сосуды. Характерна клеточная атипия: клеточный и ядерный полиморфизм, высокая митотическая активность, большое количество патологических митозов

Рис. 4.4. Схема морфологических проявлений рака *in situ* шейки матки с минимальной инвазией и инвазивного рака

Морфогенетическую стадию рака можно проиллюстрировать на примере рака желудка на фоне инфицирования СОЖ бактериями *H. pylori*, которые нарушают систему клеточного обновления в желудке и стимулируют пролиферативную активность эпителия. При этом они вызывают расширение герминативной зоны, являющейся мишенью для канцерогенных воздействий, что ведет к мутациям и к нарушению программы камбиальных клеток. Результат этих воздействий — замещение свойственного желудку эпителия метапластическим кишечным. Затем под действием промоторов, поваренной соли, эндогенных нитрозаминов и желчных кислот развивается дисплазия кишечно-метаплазированного эпителия и, наконец, рак. Такая последовательность характерна для рака желудка «кишечного» типа.

Иной путь лежит в основе морфогенеза рака желудка диффузного типа. Некоторые штаммы *H. pylori* могут нарушать экспрессию генов, ответственных за синтез адгезивных молекул межклеточных контактов клеток герминативной зоны. Это ведет к нарушению связей между эпителиальными и стромальными клетками СОЖ. В результате из трансформированных клеток желудочных ямок СОЖ у пациентов с нормальной или повышенной секрецией желудочного сока может сформироваться так называемая глобальная дисплазия и рак желудка диффузного типа.

В некоторых органах для характеристики переходных изменений термин «дисплазия» не применяют. Так, для описания переходных этапов от нормальных к раковым пролифератам в предстательной железе используют понятие «интраэпителиальная неоплазия простаты», а для выстилки влагалищной порции шейки матки — «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (ЦИН) и т.д. Для эндометрия вместо терминов «рак *in situ*» и «дисплазия» применяют термин «аденоматоз».

Сопоставляя морфологические проявления различных стадий канцерогенеза, можно выделить следующие этапы формирования опухоли:

- 1 — предопухолевые пролифераты (гиперплазия);
- 2 — доброкачественные опухоли;
- 3 — дисплазия;
- 4 — рак *in situ*;
- 5 — инвазивный рак.

Зачастую в этой цепочке может отсутствовать одно из звеньев, чаще всего второе.

До сих пор предметом активных дискуссий является определение места доброкачественной опухоли в развитии рака. По мнению некоторых авторов, озлокачествление доброкачественной опухоли — наиболее редкий вариант ее эволюции. В основном она растет без озлокачествления или длительно существует без изменений или регрессирует. Теоретически каждая доброкачественная опухоль может подвергнуться озлокачествлению, но такая вероятность неодинакова для разных доброкачественных новообразований. К этому следует добавить, что возможность озлокачествления доброкачественной опухоли у человека определяется органом и нозологической формой, а в эксперименте — и дозой канцерогена.

При развитии рака из доброкачественной опухоли частота озлокачествления для каждого органа и каждого гистологического типа опухоли — более-менее постоянная величина, о которой можно говорить лишь как о примерной вероятности (именно на этой основе и возникли понятия факультативного и обязательного предрака).

Немаловажен вопрос и о взаимоотношении метаплазии тканей и опухолевого роста. Метаплазию, в отличие от дисплазии, рассматривают как доброкачественный процесс. Сущность метаплазии заключается в том, что камбиальные клетки тканей в необычных условиях начинают дифференцироваться в структуры, не свойственные данному органу. Например, появление филогенетически более древнего кишечного эпителия в желудке расценивают как приспособительный механизм в ответ на инфицирование желудка бактериями *H. pylori*, а превращение многорядного мерцательного цилиндрического эпителия бронхов, выполняющего дренажную функцию, в многослойный плоский эпителий обусловлено большей устойчивостью последнего к раздражению слизистой оболочки бронхов табачным дымом.

На практике наибольшее значение имеют лишь те формы метаплазии тканей, которые сопровождаются появлением клеток с признаками неопластического развития — дисплазии. Примеры таких изменений: дисплазия кишечного-метаплазированного эпителия в желудке, дисплазия метаплазированного многослойного плоского эпителия дыхательных путей, эпидермизирующиеся эндоцервикозы (псевдоэрозии) шейки матки и т.д.

Если в отношении эпителия понятие предрака — отчетливая дефиниция, то в других тканях выделить обязательные предзлокачественные состояния невозможно, и, очевидно, успех решения этой проблемы зависит от внедрения в практику высокотехнологичных молекулярно-биологических методов исследования. Однако в некоторых тканях удалось выделить структурные нарушения, которые можно отчетливо расценить как обязательное предзлокачественное состояние. Так, в коже выделена обязательная предмеланома — меланоцитарная дисплазия, которая характеризуется пролиферацией атипичных меланоцитов и невусных клеток в дерме.

До сих пор окончательно не решен вопрос о том, из какого количества клеток формируется опухоль: из одной клетки или из группы клеток. Если клетки опухоли — популяция потомков единственной клетки, то такую опухоль рассматривают как моноклональную. Моноклональность происхождения доказана у аденокарциномы толстой кишки и эндометрия, аденомы парашитовидной железы и хронического миелолейкоза. Однако моноклоновость опухоли может быть вызвана результатами селекции наиболее злокачественного клона и вытеснением менее злокачественных клонов клеток в процессе опухолевой прогрессии.

С другой стороны, благодаря генетической нестабильности опухоли в процессе прогрессии образуется множество субпопуляций клеток. Таким образом становится понятна гетерогенность морфологической картины, когда разные участки одной опухоли различаются по степени клеточной катаплазии, направлению дифференцировки, количеству аномальных митозов, состоянию

стромы, выраженности некротических изменений и воспалительной реакции. Именно поэтому структура рецидивов и метастазов может отличаться от структуры первичной опухоли. Представление о клональной эволюции в процессе прогрессии объясняет всю условность морфологической классификации опухолей и наличие смешанных вариантов новообразований. Необходимо подчеркнуть, что генетическая нестабильность опухолевых клеток — характерная черта распространенных форм злокачественных опухолей, тогда как на ранних стадиях генетический аппарат клетки еще относительно стабилен.

Опухоль, как правило, развивается в течение длительного времени без каких-либо клинических проявлений. В латентной форме злокачественное новообразование может существовать в течение нескольких лет, а предшествующие диспластические изменения — десятилетиями.

Скорость роста каждой конкретной опухоли индивидуальна и определяется тремя параметрами: продолжительностью клеточного цикла, величиной пролиферативного пула и количеством утраченных клеток. При этом решающую роль играют два последних фактора.

Клетки большинства опухолей обладают такой же и даже большей продолжительностью клеточного цикла, чем клетки нормальных, быстро обновляющихся тканей. Об этом убедительно говорят автордиографические исследования. Не существует ни одной опухоли, клетки которой достигали бы скорости размножения нормальных костномозговых клеток или клеток покровного эпителия кишечника.

Значительная часть клеток злокачественных опухолей может исключаться из пролиферативного пула и находиться в фазе покоя. При РМЖ примерно 5—40% всей клеточной популяции после деления может задерживаться в фазах G_0 и G_1 , а почти половина клеточной массы опухоли вступает в митотический цикл всего лишь один раз.

Причиной снижения темпов роста опухоли также становится гибель клеток вследствие апоптоза и некроза из-за воздействия иммунологических факторов и недостаточного кровоснабжения. Доля некротизированных клеток по мере увеличения размеров опухоли всегда увеличивается.

Для различия между возможной (когда отсутствуют клеточные потери) и действительной скоростью роста были предложены понятия потенциального и фактического времени удвоения опухоли. Фактическая скорость роста РМЖ в среднем в 22,8 раза меньше, чем могла бы быть при учете средней пролиферативной активности опухолевых клеток. Клеточные потери составляют до 95,5%; при этом скорость роста опухоли в метастазах, которую определяли по автордиографическому индексу метки, была выше, чем в первичной опухоли, в 3,9 раз. Последнее объясняется тем, что далеко не каждая раковая клетка, попавшая в лимфатическое или кровяное русло, может дать начало метастазам. Преобладание пролиферативной активности опухолевых клеток в метастазах соответствует положениям об опухолевой прогрессии, согласно которым метастазируют наиболее злокачественные клоны клеток.

Таким образом, морфогенез опухоли — достаточно длительный процесс, который в определенных тканях, преимущественно в эпителиальных, проявля-

ется четкими морфологическими изменениями переходного типа от нормальных клеток к опухолевым. Точно предсказать переход предракового состояния в рак у конкретного пациента при использовании обычных методов исследования невозможно и дальнейший прогноз носит лишь вероятностный характер. Учитывая то, что для значительного количества опухолей идентифицированы факторы канцерогенеза, ответ на вопрос о том, разовьется ли опухоль у данного пациента, зависит от особенностей генетических перестроек его клеток. Вероятность возникновения новообразования у конкретного индивидуума определяется не столько выраженностью структурных предопухолевых изменений, сколько наличием характерных генетических изменений в клетках — определенных комбинаций экспрессированных онкогенов, генов-модификаторов и инактивированных генов-супрессоров, которые можно рассматривать как ранний маркер злокачественной опухоли, «молекулярный предрак».

4.6. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕЙ. АТИПИЯ

По морфологическим характеристикам опухолевый рост могут напоминать различные патологические и физиологические процессы, сопровождающиеся пролиферацией клеток. Например, на практике такое сходство можно наблюдать в биоптатах, взятых из пищевода при эпителизации эрозий и изъязвлений. Наличие скопления клеток с темной базофильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами в тангенциальных срезах может создать впечатление инфильтрирующего роста и злокачественной опухоли. Патологоанатомы могут ошибочно принять такие клеточные пролифераты за злокачественное новообразование. В качестве другого примера можно привести регенерацию костной ткани при хроническом остеомиелите и/или переломах кости. При этом на фоне фибро-ретикулярной и хрящевой тканей можно увидеть реактивную остеондную ткань с выраженной пролиферацией остеобластов, что зачастую создает впечатление опухолевого роста и имитирует остеогенную саркому.

Опухолевый рост и компенсаторную гиперплазию объединяет то, что в них всегда вовлечена одна и та же группа клеток — камбиальные элементы тканей. Опухолевые и камбиальные (стволовые) клетки сходны между собой по морфологическим признакам, характеру обменных процессов и составу. Кроме того, клетки новообразований сами по себе не обладают морфологическими признаками абсолютной специфичности (даже в случае сверхэкспрессии некоторых онкогенов), поэтому считать, что рак можно диагностировать лишь по одной-единственной клетке — глубочайшее заблуждение. Морфологический диагноз опухоли устанавливается на основании всего комплекса признаков: цитологических характеристик, взаиморасположения клеток, их отношения к базальным мембранам, сосудам, состоянию стромы и т.д.

Более того, несмотря на сходство, морфологические признаки злокачественности в каждом органе и ткани имеют особенности, которые порой могут существенно различаться. По этой причине при дифференциальной диагностике злокачественных опухолей и состояний, симулирующих злокачествен-

ный рост, большое значение имеют клинические данные и данные лабораторных исследований. Сведения о локализации опухоли, темпах ее роста, возрасте пациента в ряде случаев при морфологической диагностике новообразований могут иметь определяющее значение.

Отличить опухолевые клетки от неопухолевых можно по совокупности структурных и функциональных признаков. Эти признаки получили название «атипия». Выделяют функциональную и морфологическую атипичность опухолевых клеток.

Функциональную атипичность определяют по способу получения энергии (энергетическая атипичность) и по характеру обменных процессов (биохимическая атипичность). Энергетическая атипичность неопластической клетки выражается в усилении анаэробного гликолиза — расщеплении глюкозы до лактата в присутствии кислорода. В опухолевых клетках активизируется расщепление глюкозы по пентозофосфатному шунту и/или анаэробному пути. Причиной активации анаэробного гликолиза служит недостаток коферментов, особенно никотинамидадениндинуклеотида, кофермента В и тиаминпирофосфата. Гликолиз протекает не только в отсутствие снабжения клетки кислородом, но и в его присутствии, что создает известную устойчивость опухолевых клеток к гипоксии.

В опухолевой ткани гликолитические процессы преобладают над окислительными. Клетки новообразований содержат мало аэробных ферментных систем (цитохрома, каталазы). Снижение интенсивности тканевого дыхания и синтеза аденозинтрифосфата может быть связано со снижением количества митохондрий в опухолевых клетках по сравнению с нормальными. Вследствие ухудшения васкуляризации анаэробный гликолиз усиливается по мере увеличения размеров опухоли.

По составу опухолевая клетка отличается от неопухолевой большим содержанием воды. В трансформированной клетке повышается содержание ионов натрия и кальция, в меньшей степени — калия, и значительно снижается концентрация магния. По сравнению с неопухолевой клеткой цитоплазма опухолевой клетки более богата белками, нейтральными жирами и фосфолипидами, холестерином, гликогеном, нуклеиновыми кислотами, недоокисленными продуктами обмена. Гликолиз сопровождается накоплением в тканях молочной кислоты, что делает ее сходной с эмбриональной тканью.

При опухолевом росте могут изменяться все виды обмена. Нередко при злокачественных новообразованиях развивается гипогликемия, которая может быть вызвана продукцией инсулиноподобных факторов роста, торможением гликогенолиза в печени, блокированием глюконеогенеза и, чаще всего, повышенным потреблением глюкозы опухолью. При недостатке глюкозы опухолевые клетки способны окислять жиры и белки, что объясняет появление кетоксии у больных с распространенными формами рака. Для опухолевого роста характерен феномен «субстратных ловушек». Он заключается в том, что опухолевые клетки усиленно захватывают и используют глюкозу для энергообразования, аминокислоты — для построения компонентов цитоплазмы, холестерин — для синтеза клеточных мембран и т.д. В то же время, учитывая особенности обмена опухолевых клеток, следует подчеркнуть, что каких-либо специфических токсических соединений они не выделяют.

Структурные липиды и фосфолипиды, образующие цитоплазматические мембраны опухолевых клеток, по своему качественному составу не отличаются от таковых в нормальных клетках. Заметно лишь некоторое упрощение полисахаридного компонента мембран. Метаболизм жиров в опухоли всегда ускорен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, поскольку необходимое условие для такого деления — синтез липидных компонентов цитоплазматической мембраны. Увеличение содержания холестерина в опухолевых клетках также связано с потребностью в строительстве мембран.

В клетках новообразования всегда усилен синтез белков при относительном снижении выработки гистонов. Опухоль потребляет незаменимые аминокислоты из крови, что сопровождается дефицитом белка и белковым голоданием организма-опухоленосителя в случае больших размеров новообразования. В связи с этим в крови снижается содержание сывороточного альбумина и несколько повышается количество α_1 -, α_2 - и β -глобулинов.

Биохимическая атипия проявляется особенностями метаболизма опухолевой ткани. Все перестройки метаболизма в опухоли направлены на приспособление клеток к дефициту кислорода, который всегда сопровождает ее рост. В то же время спектр биохимических и энзимологических характеристик опухолевых клеток различных тканей неповторим и включает целую комбинацию отклонений от нормы. Так, активность глюкозо-6-фосфатазы и эстеразы очень высока в нормальных гепатоцитах и в зонах их пролиферации, в клетках же рака печени она отсутствует или резко снижена. В то же время для опухолей другой локализации определение активности глюкозо-6-фосфатазы не имеет какого-либо диагностического значения. При РПЖ усилена активность кислой фосфатазы, а при остеогенной саркоме — щелочной, что не характерно для других опухолей. Высокая активность фермента лизоцима (мурамидазы) — патогномичный признак для опухолей гистиоцитарного ряда.

Биохимическую атипию можно изучать с помощью морфологических методов — гистохимических и иммуногистохимических. Гистохимические методы облегчают решение сложных дифференциально-диагностических задач и помогают установить гистогенез опухоли. В настоящее время известно огромное количество реакций, способствующих выявлению различных классов веществ. Например, белки определяют реакцией с динитрофторбензолом, углеводы — реакцией с Шифф-йодной кислотой, нуклеиновые кислоты окрашивают смесью метилового зеленого и пиронина, липиды и липоидные субстанции — судановыми красителями и т.д. Отдельное большое направление в онкоморфологии — иммуногистохимические методы.

Проявление функциональной атипии выражается утратой опухолевыми клетками специализированных функций, присущих зрелым соматическим клеткам, или появлением новых функций, не свойственных зрелым клеткам. Например, у клеток скirrрозного рака желудка или протокового рака молочной железы может появляться способность синтезировать коллаген.

Структурная и морфологическая атипии опухоли выражаются в нарушении органотипической, гистотипической, цитотипической и ультраструктур-

ной дифференцировок. Выраженность структурной атипии бывает различной не только в гистогенетически разных новообразованиях, но и в пределах одной и той же опухоли.

Тканевая атипия характеризуется нарушением порядка расположения клеток, свойственного данной ткани и органу. Опухолевые клетки и их комплексы расположены в виде хаотично ориентированных скоплений, что отражает их автономность, независимость от регуляторных механизмов организма и является признаком энтропии клеточной системы опухоли. При этом имеют место нарушения формы и величины комплексов клеточных структур, утрата стратификации и полярности расположения клеток, нарушение соотношения между количеством паренхимы и стромы.

Очень показательны различия в организации клеточных массивов, наблюдаемые в эксперименте в культуре тканей при опухолевой трансформации эпителиальных клеток и фибробластов по сравнению с нормальными клетками. При опухолевой трансформации в культуре резко нарушаются все реакции на контакты с другими клетками и подложкой, которой обычно служит дно стеклянной чашки. Опухолевые клетки образуют меньше матрикса, хуже прикрепляются к нему, подложке и другим клеткам. Из-за снижения свойств контактного торможения размножения опухолевые клетки, в отличие от нормальных, продолжают делиться и в густой культуре независимо от количества «соседей». В результате тканевые системы эпителия и соединительной ткани становятся менее организованными, чем нормальные клеточные массивы. В предельном случае такие системы вообще не образуются и распадаются на отдельные клетки и группы клеток. Комплексы трансформированных эпителиальных клеток теряют присущие им порядок и ориентировку и, отделившись от опухолевого пласта, образно называемого «марширующей колонной», начинают мигрировать через дефектную базальную мембрану в окружающие зоны.

Существенный признак, позволяющий определить опухолевый рост, — нарушение органотипической и гистотипической дифференцировки. Бесспорными признаками злокачественной опухоли служат инвазия опухолевых клеток за пределы базальной мембраны, проникновение клеток в лимфатические и кровеносные сосуды и рост по периневральным щелям.

Клеточная, или цитологическая, атипия — морфологические проявления опухолевого роста на уровне клетки. Она выражается в полиморфизме — изменении размеров и формы клеток. В ряде случаев злокачественной опухоли, наоборот, свойственна мономорфность клеток, которую можно увидеть, например, при дольковом РМЖ.

Одно из проявлений клеточной атипии — ядерная атипия, которая характерна преимущественно для злокачественных опухолей. Ядерная атипия выражается в изменении ядерно-цитоплазматического соотношения — формировании активно функционирующего ядра и «ленивой» цитоплазмы. Полиморфизм ядер характеризуется разнообразием формы и размеров, изменением плотности окраски по сравнению с нормальным клеточным прототипом. Могут развиваться гипер- и метахромазия или, наоборот, просветление ядер. Ядерная атипия так-

же проявляется в многочисленности фигур деления и наличии патологического митоза. Рост размеров ядер в определенной степени вызван изменением в них количества хромосом, чаще увеличением, что связано с процессами эндорепликации ДНК. Для опухолевых клеток характерна поли- и анеуплоидия. При этом количество хромосом отличается от двойного набора и чаще бывает увеличенным, соответствуя триплоидному или полиплоидному набору. Пloidность набора хромосом, которую можно определить при помощи спектрофотометров, может служить прогностическим признаком течения новообразования. Опухоли с диплоидным набором хромосом, как правило, имеют более благоприятный прогноз.

В опухолевых клетках нарушается структура хроматина, который характеризуется неупорядоченным расположением и конденсацией в виде глыбок под ядерной мембраной. При этом резко увеличивается количество гетерохроматина по сравнению с эухроматином. Такое изменение соотношения типов хроматина — косвенный признак повреждения генома опухолевой клетки.

Важную роль при морфологической характеристике опухоли играет исследование ее митотического режима. В ряде случаев единственный признак, позволяющий определить злокачественность опухоли, — патологический митоз. Патология митоза заключается в основном в нарушении метафазы, появлении перетяжек-мостов, отставании отдельных хромосом и их фрагментов при расхождении и т.д. Могут встречаться К-метафазы со слипанием или расщеплением гиперспирализованных хромосом, трехгрупповые метафазы, метафазы с массовой фрагментацией хромосом, асимметричные, многополюсные и моноцентрические митозы (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Схематическое изображение некоторых форм патологического митоза

Достаточно специфический признак опухолевых клеток — изменения в ядрышках: увеличение их количества и/или относительных размеров; необычное расположение под ядерной оболочкой; появление «персистирующих» ядрышек, не исчезающих во время митоза; изменение окраски — метахромазия. Большое значение при дифференциальной диагностике опухолей имеет определение при помощи специального гистохимического окрашивания площади зоны ядрышкового организатора. Зона ядрышкового организатора соответствует участку ядрышка, где сконцентрирована ядрышковая ДНК, кодирующая рибосомную РНК. Увеличение площади ядрышкового организатора отражает усиление и нарушение процесса образования рибосом и синтеза белка в клетке. Однако расширение зоны ядрышкового организатора — не абсолютно специфический признак, увеличение этой зоны может встречаться не только в клетках опухоли, но и в некоторых быстрорастущих камбиальных клетках.

Очень важная особенность новообразований — способность некоторых клеток существовать вне митотического цикла в периоде относительного покоя — в фазе G_0 . Доля клеток, находящихся в G_0 , может быть незначительной, однако именно эти клетки резистентны к химиопрепаратам и действию лучевой терапии. Наличием таких «покоящихся» клеток и последующей их пролиферацией можно объяснить развитие рецидивов через значительный промежуток времени после удаления опухоли и существование «дремлющих» метастазов.

Клеточная атипия может быть различной степени выраженности; иногда она так значительна, что опухолевые клетки становятся непохожими на клетки исходной ткани и органа. При крайней степени морфологической катаплазии строение опухоли упрощается, и она становится монотонной по клеточному составу. В связи с этим анапластические опухоли различного происхождения становятся похожими друг на друга.

Надежды найти специфические для опухолевых клеток электронно-микроскопические особенности оправдались лишь частично. В целом ультраструктурные элементы опухолевых клеток оказались аналогичны таковым неопухолевых клеток. Однако для опухолевой клетки по сравнению с нормальной более характерен ультраструктурный полиморфизм.

В клетках новообразований увеличивается количество свободных рибосом, не связанных с эндоплазматической сетью. Эндоплазматическая сеть в опухолевых клетках может быть развита в разной степени, что зависит от их белково-синтетической функции. Цитоскелет опухолевых клеток характеризуется дезорганизацией всех компонентов. Микротрубочки в неопластической клетке преимущественно концентрируются вокруг ядра и образуют перинуклеарную сеть, а микрофиламенты в основном располагаются под ядерной оболочкой. В клетках опухоли, как правило, уменьшено количество митохондрий. Преобладают полиморфные, уродливые, крупные и гигантские формы этих органелл с нарушенной ориентацией и хаотичным расположением крист.

Поверхность мембраны опухолевых клеток характеризуется увеличением складчатости, появлением микровыростов различной конфигурации и плотности, пузырьков и микроворсинок. Последние увеличивают площадь клеточной поверхности, что усиливает обмен клеток с окружающими тканями. Однако

основные ультраструктурные признаки неопластических клеток проявляются в ядерных нарушениях.

Ядра опухолевых клеток, как правило, имеют крайне сложную и причудливую конфигурацию, выглядят сегментированными и окружены большим количеством инвагинатов, которые имеют вид трубок и карманов, содержащих элементы цитоплазмы. В некоторых случаях они имеют пористый вид и напоминают по строению губку. Ядерная мембрана становится своеобразно дольчатой и изрезанной, поры значительно редуцируются, что может приводить к нарушению взаимодействий между ядром и цитоплазмой. На мембране появляются причудливые выросты. В кариоплазме иногда обнаруживают разнообразные включения, часто специфичные для определенного типа опухолей: вирусные частицы, внутриядерные тельца, тубулярные структуры, пузырьки.

Перечисленные изменения встречаются не во всех опухолях. Тем не менее электронная микроскопия в ряде случаев играет важную роль для определения гистогенеза и степени катаплазии опухолей.

Описанные структурные и функциональные изменения в опухолевых клетках составляют лишь небольшую часть всех происходящих в этих клетках изменений. Основной комплекс изменений невидим, поскольку они происходят на молекулярно-генетическом уровне внутри клетки. Эти изменения изучают с помощью специальных методов: световой и электронной иммуногистохимии, методов молекулярной биологии, генного и хромосомного анализа. К наиболее важным генным и хромосомным нарушениям в опухолях можно отнести:

- ▶ генетическую нестабильность вследствие нарушения системы восстановления структуры ДНК;
- ▶ хромосомные aberrации, связанные с количественными изменениями и структурными нарушениями хромосом;
- ▶ активацию протоонкогенов и генов-модификаторов, определяющих опухолевую прогрессию;
- ▶ инактивацию генов-супрессоров (антионкогенов).

Характер изменений в генетическом аппарате опухолевых клеток в настоящее время учитывают в дифференциальной диагностике ряда опухолей.

Наряду с атипией отмечают и признаки дифференцировки опухолевых клеток, которая всегда неполная, извращенная и имеет различную степень выраженности. Дифференцировка опухолевых клеток выражается в виде образования специфических структур и продукции структурных белков, характерных для соматической клетки — нормального аналога: коллагена, миозина, десмина, виментина, цитокератинов и т.д. Опухоли различного происхождения — эпителиальные, мышечные, сосудистые, нейроэктодермальные, кроветворной ткани и прочие — имеют соответствующие, свойственные только этим типам тканей наборы антигенов, что позволяет определить их тканевую принадлежность.

Структурные же проявления дифференцировки на светооптическом уровне в основном довольно скромные и обнаружить их в некоторых случаях довольно затруднительно. Например, для остеогенной саркомы характерно образование остеонидной ткани. В цитоплазме клеток меланомы присутствует пигмент меланин, который в некоторых опухолях при обзорных окрасках выявить не представляется возможным.

Для установления тканевой и клеточной принадлежности гисто- и цитогенеза опухоли используют дополнительные морфологические методы: электронную микроскопию, гистохимические и иммуногистохимические реакции. Методы, позволяющие проводить иммунологический анализ в срезах тканей или цитологическом материале, называют иммуногистохимическими. Высокая чувствительность и специфичность методов диагностики опухолей с помощью моноклональных антител — основа гистогенетического анализа установления тканевой принадлежности опухоли.

4.7. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АТИПИЯ И ОНКОМАРКЕРЫ

Опухолевые и нормальные, соматические клетки различаются не только структурой и функциями, но и антигенными свойствами. В целом для опухолевых клеток характерно упрощение цитоплазматических антигенных структур — утрата некоторых поверхностных органоспецифических антигенов, имеющих в исходно нормальных клетках. Вместе с тем опухолевые клетки способны экспрессировать иные опухолеспецифические и эмбриональные антигены, которые отсутствуют в нормальных клетках.

Выделяют пять групп опухолевых антигенов:

- ▶ эмбриональные;
- ▶ антигены опухолей, индуцированных вирусами;
- ▶ антигены опухолей, индуцированных канцерогенами;
- ▶ изоантигены трансплантационного типа, видо- и органоспецифические;
- ▶ гетероорганные.

Эмбриональные, или стаднеспецифические, антигены встречаются в тканях на определенных этапах эмбрионального развития и не обнаруживаются в тканях взрослых индивидуумов. К эмбриональным антигенам относят α -фетопротейн, раково-эмбриональный антиген (РЭА), β -хорионический гонадотропин и др.

К эмбриональным антигенам в организме опухоленосителя исходно имеется толерантность, поскольку они экспрессируются в норме эмбриональными тканями. Иммунная система воспринимает эти антигены как «свои», что способствует антигенной маскировке опухолевых клеток, поэтому иммунная система их не распознает.

Синтез антигенов опухолей, индуцированных вирусами, связан с включением вируса в геном клетки. Для этих антигенов характерна высокая иммуногенность, они идентичны для любых опухолей, вызываемых данными вирусами, независимо от органной принадлежности опухоли.

Антигены опухолей, индуцированных канцерогенными веществами, строго индивидуальны, принадлежат только данной конкретной опухоли, вызванной определенным канцерогеном, и на практике какого-либо диагностического значения не имеют.

Гетероорганные антигены — антигены иных органов, которые не присущи ткани, из которой сформировалась опухоль. Например, в клетках гепатоцеллюлярного рака возможно появление органоспецифического почечного антигена.

Опухолевые клетки несут на своей поверхности опухолеассоциированные, трансплантационные антигены. Благодаря наличию именно этих антигенов и происходит иммунный ответ организма на опухолевые клетки, что может приводить к разрушению опухолевой ткани. Изоантигены трансплантационного типа определяют индивидуальные различия однотипных опухолей и появляются в результате мутации генов, контролирующей систему гистосовместимости. Опухолеспецифические антигены по сравнению с другими антигенами экспрессируются слабее и довольно быстро меняют свои детерминанты.

Фрагменты антигенных детерминант опухолевых клеток способны отрываться от поверхности и попадать в кровоток, где их можно выявлять иммунологическими методами. Антигенные факторы, ассоциированные с опухолевым ростом, называют онкомаркерами. Онкомаркеры — в основном белки, связанные с углеводными или липидными компонентами. Они селективно связаны с опухолевым ростом, а концентрация их в сыворотке крови или моче коррелирует с размерами опухоли. Онкомаркеры нельзя использовать для диагностики ранних форм злокачественных опухолей, они служат лишь для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения; динамика концентрации онкомаркера в крови имеет гораздо большее значение, чем единичное значение его уровня, взятое само по себе.

Первыми онкомаркерами, которые стали использовать в клинической практике, были РЭА и α -фетопротейн. В физиологических условиях РЭА экспрессируется в клетках слизистой оболочки пищеварительного тракта, а его концентрация в крови ничтожно мала. Количество этого антигена резко возрастает при опухолях ЖКТ, печени, бронхов, доброкачественных полипах кишечника, язвенном колите. Содержание РЭА увеличивается также при состояниях, которые сопровождаются повышенной секрецией слизи: при хроническом бронхите, курении.

Из типично опухолевых антигенов, освобождающихся с поверхности клетки и выходящих в кровь, с диагностической целью часто используют α -фетопротейн. Это гликопротеин, образующийся в печени эмбриона. Его синтез прекращается после рождения человека, и содержание его в крови находится на столь низком уровне, что его можно обнаружить лишь специальными методами. Повышение концентрации этого антигена характерно для гепатоцеллюлярного рака, тератом яичника и яичка.

Наиболее важными иммунологическими маркерами, кроме РЭА и α -фетопротейна, считают β -хорионический гонадотропин, углеводный антиген СА19-9, раковый антиген СА125, ПСА и др.

Концентрация углеводного антигена СА19-9 в сыворотке крови повышается при раке поджелудочной железы, но какой-либо корреляции между концентрацией СА19-9 и массой опухоли не отмечено. Концентрация ракового антигена СА15-3 высокоспецифична для РМЖ. Высокий уровень ракового антигена СА125 наблюдают в сыворотке крови больных раком яичников; значительное повышение его концентрации характерно также для опухолей ЖКТ и рака легкого. Иногда уровень СА125 может быть повышен при воспалительных процессах придатков и доброкачественных гинекологических опухолях. При мелкоклеточном раке легкого, а также при опухолях нейроэктодермаль-

ного или нейроэндокринного происхождения может быть повышен уровень нейронспецифической энтолазы. Уровень β -хорионического гонадотропина в физиологических условиях повышается у беременных женщин. У мужчин и небеременных женщин повышение уровня β -хорионического гонадотропина — достоверный признак наличия пузырного заноса, хорионэпителиомы, семиномы, тератом яичника и яичек. Однако концентрация β -хорионического гонадотропина также может быть повышена при раке легкого, ЖКТ и др.

ПСА — физиологический экскреторный продукт простаты — протеаза, уменьшающая вязкость спермы. Выраженное увеличение уровня ПСА обнаруживают при РПЖ, а также при ее аденомах и воспалении.

В настоящее время разрабатывают и испытывают новые виды иммунологических онкомаркеров, и следует ожидать, что в будущем появятся еще более чувствительные и специфические диагностические агенты.

Наличие у опухолевых клеток антигенных свойств приводит к развитию защитной иммунной реакции организма на опухоль. Это подтверждается тем, что в организме опухоленосителя обнаруживаются противоопухолевые антитела и цитотоксические лимфоциты, специфически сенсibilизированные против клеток данной опухоли. Кроме того, по периферии новообразования и в самой опухоли прослеживается отчетливая иммунная реакция, которая выражается в появлении скоплений иммунокомпетентных клеток: лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов.

О значении иммунной системы при опухолевом росте свидетельствует и то, что риск развития опухоли резко увеличивается при иммунодефицитных состояниях. Например, при иммунодепрессии, возникающей после пересадки органов, риск возникновения злокачественного новообразования увеличивается в десятки раз. Хирургические операции вследствие операционного стресса также могут снижать противоопухолевый иммунитет, что способствует более частому развитию рецидивов и возникновению в послеоперационном периоде новых опухолей.

Выделяют два типа иммунных факторов защиты организма от опухоли: противоопухолевый иммунитет и естественная резистентность. Иммунный ответ на опухоль включает систему клеточного иммунитета, который характеризуется появлением сенсibilизированных Т-лимфоцитов — киллеров, обладающих цитотоксическими свойствами по отношению к опухолевым клеткам, и гуморального иммунитета, который определяет образование противоопухолевых антител.

Главную роль в защите организма от опухоли играет клеточное звено иммунитета. Роль же противоопухолевых антител, вырабатываемых гуморальным звеном иммунной системы, может быть двойкой. В одних случаях они, несомненно, оказывают защитное действие, играя положительную роль, в других же могут выступать антагонистом клеточного звена иммунитета и тем самым способствовать росту опухоли. Это обстоятельство может объясняться так называемым эффектом блокирующих антител. Согласно этой концепции, гуморальная и клеточная составляющие иммунного ответа находятся при опухолевом росте в антагонистических взаимоотношениях. С одной стороны, иммунные

лимфоциты распознают антигенные детерминанты опухолевых клеток и вырабатывают противоопухолевые иммуноглобулины, которые могут повреждать чужеродные клетки, с другой — гуморальные антитела могут соединяться с детерминантами опухолевых клеток, не оказывая на них вредного влияния и экранируя их от цитопатогенного действия иммунных лимфоцитов.

Клеточный противоопухолевый иммунитет всегда развивается по типу трансплантационного и реализуется цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами) и макрофагами. Т-киллеры после предварительной сенсibilизации способны распознавать мембранные опухолевые антигены и, скапливаясь вокруг опухолевых клеток, своими ферментными системами вызывать цитотоксическое повреждение и уничтожение опухолевых клеток. Однако наиболее сильное действие на опухолевые клетки оказывают макрофаги, которые элиминируют опухолевые клетки с помощью целого комплекса факторов с участием комплемента.

Естественная резистентность организма-опухоленосителя связана с функцией естественных киллеров (NK-клеток). Они без предварительной сенсibilизации способны вызывать лизис опухолевых клеток независимо от выработки антител и комплемента.

В свое время Ф. Бернет назвал опухоль «генетическим парадоксом», имея в виду, что несовместимые с организмом клетки не только не уничтожаются, но и размножаются. Это происходит потому, что канцерогенные факторы, вызывающие опухоли, индуцируют иммунодепрессию еще задолго до ее развития. Неэффективность функционирования иммунной системы при опухолевом росте объясняется также низкой антигенностью большинства спонтанных новообразований и своеобразием иммунологических свойств опухолевых клеток. Упрощение антигенных детерминант и появление эмбриональных антигенов, к которым в организме имеется врожденная толерантность, затрудняет распознавание опухолевых клеток иммунокомпетентными клетками.

Одна из особенностей клеток злокачественных опухолей — способность поверхностных антигенных структур легко отрываться от мембраны, что может быть связано с выработкой опухолевыми клетками ферментов, а именно — металлопротеаз. При этом на поверхность выходят более глубоко расположенные детерминантные группы — криптоантигены. Поверхность таких клеток обеднена поверхностными углеводными структурами, которые труднее различаются иммунокомпетентными клетками. Отрывающиеся с поверхности опухолевых клеток антигены могут выходить в окружающую среду и вступать во взаимодействие с антителами вне связи с клеткой. В результате на поверхности клетки снижается количество антигенов, которое необходимо для прохождения иммунной реакции.

Для клеток новообразований очень характерна подвижность поверхностных антигенных детерминант. Антигены опухолевых клеток после связывания с антителами могут скапливаться у одного из ее полюсов. Скопление комплексов «антиген-антитело» на небольшой площади клеточной мембраны может приводить к блокировке связывания комплемента и лизирующих факторов у Т-киллеров. Антигенные детерминанты опухолевых клеток могут пространственно перекрываться близлежащими цепями олигосахаридов соседних анти-

генов, а вследствие формирования отрицательных зарядов возможно взаимное отталкивание одноименно заряженных антигенов, что препятствует прохождению нормальной реакции «антиген-антитело».

По мере опухолевой прогрессии продолжается снижение интенсивности иммунных реакций, о чем свидетельствует ослабление функции Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах (при наличии в них метастазов). При этом система В-лимфоцитов, определяющая гуморальный иммунитет, угнетается в меньшей степени. Отмечено, что содержание в лимфатических узлах (например, при РМЖ) Т-лимфоцитов в пределах 70% нормального количества ассоциируется с хорошим прогнозом, ниже 50% — с неблагоприятным. Следует заметить, что клеточные реакции в регионарных лимфатических узлах, характеризуемые расширением или сужением Т- или В-зависимых зон, можно использовать на практике в качестве критерия активности различных звеньев иммунной системы и их необходимо учитывать при прогнозе течения злокачественной опухоли.

При преобладании реакций гуморального иммунитета в лимфатическом узле происходит расширение центров размножения лимфатических фолликулов и сужение мантийных зон, а иногда даже прорыв мантии. Лимфатические фолликулы могут появляться и в мозговых тяжах. В реактивных центрах лимфатических фолликулов появляется пестрый клеточный инфильтрат, состоящий из бласттрансформированных лимфоцитов и фолликулярных макрофагов. Последние почти не окрашиваются обычными гистологическими красителями, что создает впечатление пустот в густой клеточной упаковке, называемой «картиной звездного неба». В мантийной зоне фолликулов и в зоне мозговых тяжей могут присутствовать плазматические клетки. В краевых синусах появляется большое количество макрофагов, можно увидеть пролиферацию эндотелия, лимфостаз, иногда с примесью лимфоцитов, полинуклеарных лейкоцитов, эозинофилов. Очень характерна реакция сосудов в виде гиперемии и отека стенок.

При преобладании реакций клеточного иммунитета гистиоцитоз синусов сохраняется. Т-зависимая паракортикальная зона всегда расширена. Лимфатические фолликулы сдавлены, уменьшены в размерах, зачастую лишены реактивных центров. Сосудистые проявления данного типа реакции почти отсутствуют или выражены намного слабее, чем при активации гуморального звена иммунитета. Если включаются и гуморальные, и клеточные механизмы, гистологическая картина становится смешанной.

4.8. СТРОЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ, СТРОМА ОПУХОЛИ

Все опухоли сформированы как своеобразные органы и состоят из паренхимы и стромы. Паренхима опухоли — собственно опухолевые клетки. Строма, играющая роль посредника между новообразованием и организмом, в основном состоит из клеток фибробластического ряда, коллагеновых и аргирофильных волокон, аморфного межклеточного вещества — экстрацеллюлярного матрикса, служащего своеобразной подложкой для клеток. Эластические волокна в опухолях, как правило, не образуются.

Развитие стромы и ее состав подчинены росту паренхимы. Как правило, чем быстрее растет опухоль, тем меньше стромы она содержит. В зависимости от количества стромы различают:

- ▶ медулярные, или солидные, раки (от лат. *solidus* — плотный) с минимальным количеством стромы;
- ▶ простые формы, когда имеет место равномерное распределение паренхимы и стромы;
- ▶ скirrosные формы — при преобладании стромы (рис. 4.6).

В зависимости от развитости стромы выделяют органоидные и гистиоидные опухоли. Строма и паренхима в органоидных опухолях отчетливо различимы. По этому типу построены различные опухоли, развившиеся из эпителия. — раки. В гистиоидных опухолях преобладает паренхима, и новообразование при этом может напоминать культуру клеток. Строма в таких опухолях развита очень слабо и порой представлена лишь тонкостенными сосудами. Примером гистиоидных опухолей могут служить некоторые опухоли мягких тканей, например примитивная нейроэктодермальная опухоль и ангиосаркома.

Образование стромы в опухоли происходит в результате сложного взаимодействия опухолевых клеток и мононуклеарных фагоцитов (гистиоцитов, макрофагов), которые стимулируют пролиферацию фибробластов, миофибробластов, гладкомышечных, эндотелиальных клеток и их предшественников, способных продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса.



Рис. 4.6. Схематическое изображение различий опухолей железисто-солидного и скirrosного строения: а — железисто-солидный рак, дольковая инфильтрирующая карцинома молочной железы. б — скirrosный рак, недифференцированный аденогенный рак желудка

В меньшем количестве составляющие экстрацеллюлярного матрикса могут синтезировать и опухолевые клетки. Стромобразование в различных опухолях, даже одного и того же гистогенеза, может значительно отличаться. Особенно ярко выражена десмопластичность при диффузном недифференцированном скirrрозном раке желудка. В то же время большинство опухолевых клеток синтезирует и/или секретирует меньшее количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса, чем нормальные клетки.

Экстрацеллюлярный матрикс стромы разных типов опухолей характеризуется различиями в композиции коллагенов и пространственном расположении его элементов. В опухоли, как правило, формируется строма, в которой доминирует тип коллагена соответствующего органа на стадии его эмбрионального развития. Так, в строме рака легкого в основном выявляют коллаген 3-го типа, который преобладает в эмбриональном легком. В строме рака легкого содержится большое количество тонких аргирофильных фибрилл, не окрашивающихся фуксином, встречаются и толстые, фуксинофильные, коллагеновые фибриллы, скапливающиеся в основном в периваскулярной ткани и очагах десмопластической реакции. Гликозаминогликаны в опухолевой строме в основном концентрируются вокруг сосудов, в базальных мембранах и в очагах фиброза.

Характеризуя строму различных опухолей в целом, необходимо отметить, что при различных гистологических типах рака выявлено достоверное снижение содержания коллагена 1-го типа и увеличение содержания коллагенов 2-го, 3-го, 4-го и 5-го типов по сравнению с нормальными тканями. Коллагены 1-го, 3-го и 5-го типов, как правило, выявляют в виде различной толщины фибрилл и гранул. В опухолевой строме коллаген 4-го типа может присутствовать повсеместно, а не только в базальных мембранах опухолевых комплексов и сосудов.

При росте опухоли и при формировании метастазов исключительно важную роль играет образование сосудов — ангиогенез. Образование сосудов — один из важных факторов, регулирующих процессы пролиферации опухолевых клеток и влияющих на прогрессию и спонтанную регрессию злокачественных новообразований.

Возможность метастазирования появляется уже с началом ангиогенеза в опухоли, что в принципе возможно после того, как размеры опухоли превысят 1–2 мм. В новообразованиях меньших размеров питательные вещества и кислород поступают в опухоль из окружающей ткани в ограниченном количестве посредством диффузии. Дальнейший рост опухолевых клеток зависит от новообразования сосудов, через которые клетки могли бы получать кислород и питательные вещества. Питание васкуляризированной опухоли, осуществляемое за счет механизмов перфузии, способствует ее росту, повышает возможность инвазии и метастазирования. Уже с момента сосудообразования раковые клетки могут попадать в кровеносное русло. Прекращение по тем или иным причинам образования сосудов в опухоли способно приостановить ее рост и перевести в «дремлющее» состояние, что можно использовать для лечения опухолей.

Интенсивность ангиогенеза в опухоли определяется балансом положительных и отрицательных регуляторных факторов. Нередко после хирур-

гического удаления основного очага начинается бурный рост «дремавших» метастазов в силу изменения баланса про- и антиангиогенных факторов. К положительным факторам, способствующим ангиогенезу, относят следующие цитокины и факторы роста: ангиогенин, трансформирующий ростовой фактор, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, гранулярно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и др. Эти факторы вызывают образование сосудов в опухолевом очаге за счет миграции в него эндотелиальных клеток из прилегающей соединительной ткани и последующего их деления. К отрицательным регуляторам, подавляющим образование сосудов, относят: ангиостатин (компонент плазминогена), ингибитор хрящевой ткани, гепариназу, тканевой ингибитор протениназ и др.

В опухоли присутствуют сосуды разных типов: артерии, вены, синусоиды, сосуды микроциркуляторного русла. Магистральные сосуды крупного калибра, как правило, в опухолях отсутствуют. Если же их вдруг обнаруживают в толще опухоли, это свидетельствует о ее глубоком прорастании, что происходит при инфильтративном росте.

В злокачественных новообразованиях вся система кровообращения характеризуется незрелостью, атипичией и полиморфизмом и включает звено внесосудистого незамкнутого кровотока и сосудистое звено, состоящее из новообразованных микрососудов, различных по ультраструктурной организации и степени зрелости. Развитие незрелых, неполноценных сосудов связано с тем, что в опухолях ангиогенез проходит в условиях нарушенных межклеточных и паренхиматозно-стромальных взаимоотношений.

Внесосудистое звено кровообращения опухоли представлено щелями и примитивными тканевыми каналами, лишенными эндотелиальной выстилки и называемыми псевдососудами. Последние отграничены лишь опухолевыми клетками или их мембранами и содержат в просвете форменные элементы крови.

Микроциркуляторное звено системы кровотока в новообразованиях представлено сосудами, среди которых по структурно-функциональным признакам можно выделить следующие разновидности: сосуды типа протокапилляров, капилляров, синусоидов и венулоподобные микрососуды, различающиеся по структурным характеристикам и степени зрелости.

Протокапилляры — атипичные незрелые сосуды, которые по своему строению сходны с протокапиллярной сетью эмбрионального периода становления сосудистой сети. Они выстланы непрерывным неправильной полигональной формы эндотелием, продольная ось которого ориентирована радиарно в просвет сосуда. Их ядра крупные, неправильной формы, с глубокими инвагинациями. Продольная ось ядер эндотелиоцитов нормальных микрососудов, в отличие от опухолевых, всегда ориентирована вдоль базальных мембран, а сами клетки имеют уплощенную форму. В целом в опухоли количество капилляров несколько больше, чем в нормальной ткани, но они расположены зонально — больше на ее периферии.

Наиболее многочисленны в новообразованиях венулоподобные сосуды. Структура этих сосудов отличается мозаичностью, что отражает полифункциональные свойства. Они имеют сходство с посткапиллярными венулами микро-

циркуляторного русла нормальных тканей и органов. Клетки эндотелиальной выстилки этих сосудов имеют полигональную или треугольную форму и содержат так называемые «темные» и «светлые» эндотелиоциты. Для них характерно наличие сложных контактов по типу интердигитаций.

В сосудах опухолей обычно не развиты эластические мембраны, а также средняя и наружная оболочки. Вследствие этого сосуды имеют вид тонкостенных синусоид неправильной формы с широкими просветами, со слабо развитой или отсутствующей базальной мембраной, а их эндотелий представлен значительно уплощенными, вытянутыми клетками.

Однако многие сосуды опухоли нельзя отнести к определенному звену нормального микроциркуляторного русла. Обычно в опухоли сосуды деформированы, зачастую имеют запустевший вид. Отсутствие эндотелиальной выстилки, базальных мембран и прочих компонентов, обеспечивающих структурно-функциональную полноценность гематотканевого барьера, исключает возможность избирательного транспорта веществ.

Некоторые опухоли имеют своеобразные типы кровообращения. Так, например, в хорионэпителиоме сосуды полностью отсутствуют, и она представлена культурой клеток в крови. В хондромах и смешанных опухолях слюнной железы вследствие отсутствия сосудов питание опухолевых клеток происходит путем диффузии через межуточное вещество.

В гигантоклеточной опухоли кости кровь свободно циркулирует между ее клетками или по синусоидам, в которых отсутствуют базальная мембрана, мышечная стенка и сформированные сосуды. В гемангиоэндотелиомах опухолевые клетки сами формируют подобие сосудов, выстилая щели и просветы.

Наличие в опухоли истинных лимфатических сосудов и полноценных нервных волокон не доказано. Изредка встречающиеся в новообразованиях мелкие нервные стволы часто не имеют аксонов. Нервы, попавшие в зону инвазии опухоли, обычно подвергаются дегенерации и гибнут.

В строме опухолей в различных количествах и соотношениях могут встречаться почти все клетки соединительной ткани, а вокруг опухолевых клеток могут обнаруживаться инфильтраты из иммунокомпетентных клеток — лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов. Наличие таких инфильтратов свидетельствует об иммунной реакции организма на появление чужеродных клеток, т.е. опухолевых клеток, что указывает на адекватную реактивность организма и является относительно благоприятным прогностическим признаком.

Лимфогистиоцитарная и полинуклеарная лейкоцитарная инфильтрация могут развиваться и вследствие воспаления при распаде и изъязвлении опухоли. После лучевой и/или химиотерапии в строме новообразования появляются инфильтраты с примесью макрофагов и гигантских клеток инородных тел, которые участвуют в рассасывании поврежденных и некротизированных опухолевых клеток.

В некоторых случаях в воспалительных инфильтратах, окружающих опухоли, опухолевые клетки обнаруживаются с трудом, и их выявление возможно лишь при тщательном изучении хорошо окрашенных тонких срезов с использованием дополнительной окраски на полисахариды и жир и ряда иммуногистохимических окрасок.

4.9. ИНВАЗИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ

Злокачественным опухолям свойственна способность к инвазии и метастазированию. Инвазия — способность к врастанию в нормальные ткани, а метастазирование — процесс переноса опухолевых клеток за пределы первичной опухоли, в другие органы и ткани, на значительное от нее расстояние, с образованием вторичных опухолевых узлов.

При метастазировании выделяют следующие пути распространения опухолевых клеток:

- ▶ лимфогенный — по лимфатическим сосудам (например, метастазы рака в регионарные лимфатические узлы, и далее с током лимфы в грудной лимфатический проток в другие органы и ткани);
- ▶ гематогенный — по кровеносным сосудам;
- ▶ контактный — вдоль сосудисто-нервных пучков, по периневральным сосудистым щелям;
- ▶ прививочный — разновидность контактного по протяжению, например, когда на брюшине образуются метастатические узлы рака яичников и желудка или когда возникают опухоли в рубцах после удаления злокачественного новообразования.

Могут встречаться ретроградные метастазы, когда блокированы лимфатические и венозные пути оттока (например, метастазы рака легкого в спинной мозг).

Многие метастатические узлы имеют именные названия. Так, отдаленные метастазы в лимфатические узлы левой надключичной области при раке желудка называются метастазом (или узлом) Вирхова; метастазы, распространяющиеся по лимфатическим сосудам круглой связки печени в пупке, носят имя сестры Джозеф; метастазы в параректальную клетчатку дна таза — Шнитцлера, метастазы рака желудка в яичник — Крукенберга и т.д.

Метастазирование — это высшее выражение автономности опухоли, сопровождающееся характерными гено- и фенотипическими перестройками клеток, которые в основном происходят на последних стадиях опухолевой прогрессии. Для того, чтобы опухоль могла метастазировать, она должна приобрести особые свойства. Нарушенная генетическая регуляция в опухолевой клетке ведет к нарушению адгезивных свойств молекул клеточной мембраны и синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, к изменению структуры рецепторов, регулирующих межклеточные взаимодействия, и способствует выработке литических ферментов — протеаз. Все это, в конечном счете, определяет инвазивные свойства, рост, подвижность, имплантацию, жизнедеятельность и приживание клеток в местах метастазирования.

Инвазивные свойства опухоли и способность к метастазированию зависят от продукции опухолевыми клетками протеолитических ферментов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс: нейтральных металлопротеаз (или протеингликаназ), их активаторов и ингибиторов. В то же время способность продуцировать металлопротеазы свойственна не только опухолевым, но и многим неопухолевым клеткам. Разрушение экстрацеллюлярного матрикса стромы

в физиологических и патологических условиях происходит при воспалении, заживлении ран, сокращении матки после родов и многих других процессах

Проявление инвазивных свойств опухоли в основном определяется динамическим равновесием между продукцией металлопротеаз и их ингибиторов. Семейство нейтральных металлопротеаз включает: интерстициальную коллагеназу, желатиназу и протеингликаназу. Интерстициальная коллагеназа разрушает интерстициальный коллаген 1-го, 2-го и 3-го типов. Желатиназа расщепляет только коллаген 4-го типа, поэтому ее еще называют коллагеназой 4-го типа. Протеогликаназа активна по отношению к гликозаминогликанам, не спиральным участкам молекул коллагена, эластина, фибронектина и ламинина.

Метастазирование — многоступенчатый процесс, который требует массового отделения клеток опухоли, приобретения отторгнутыми клетками способности существовать вне поддержки первичного очага, уклоняться от надзора иммунной системы, проникать и закрепляться в новом месте, индуцируя опухолевый ангиогенез.

Процесс метастазирования опухолевых клеток можно представить в несколько стадий (рис. 4.7):

- 1 — формирование метастатического опухолевого субклона;
- 2 — отделение опухолевых клеток от опухолевого пласта и миграция их в строме;
- 3 — проникновение в ток крови или лимфы в виде отдельных клеток или небольших комплексов;
- 4 — транспорт опухолевых эмболов по венам или лимфатическим сосудам и сохранение ими жизнеспособности при контакте с факторами иммунологической защиты;
- 5 — задержка и прикрепление опухолевых клеток к эндотелию сосудов в отдаленных органах и лимфоузлах с инвазией микрососудов;
- 6 — приживание и рост опухолевых клеток на новом месте и в новом окружении с формированием вторичной опухоли.

Процессы метастазирования и инвазии во многом сходны и начинаются с появления субклона опухолевых клеток с измененной цитоплазматической мембраной, в результате чего нарушаются межклеточные контакты, а клетки приобретают способность к передвижению. В начале инвазии на поверхности мембраны снижается содержание Ca^{2+} , увеличивается поверхностный клеточный заряд, вследствие чего ослабляются контакты между клетками. Опухолевые клетки начинают секретировать металлопротеазы, под действием которых разрушается экстрацеллюлярный матрикс стромы. Далее клетки активно мигрируют через матрикс, прикрепляются к базальной мембране сосуда и лизируют ее. Это позволяет опухолевым клеткам проникать через поврежденную стенку в просвет сосудов, прикрепляться к эндотелию и затем отделяться как от опухолевого пласта, так и от эндотелия сосуда.

На следующем этапе происходит отделение клеток или групп клеток от стенки сосуда в ток жидкости с сохранением их жизнеспособности при контакте со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты, дальнейшая их миграция по микрососудам и рост на новом месте в новом микроокружении.

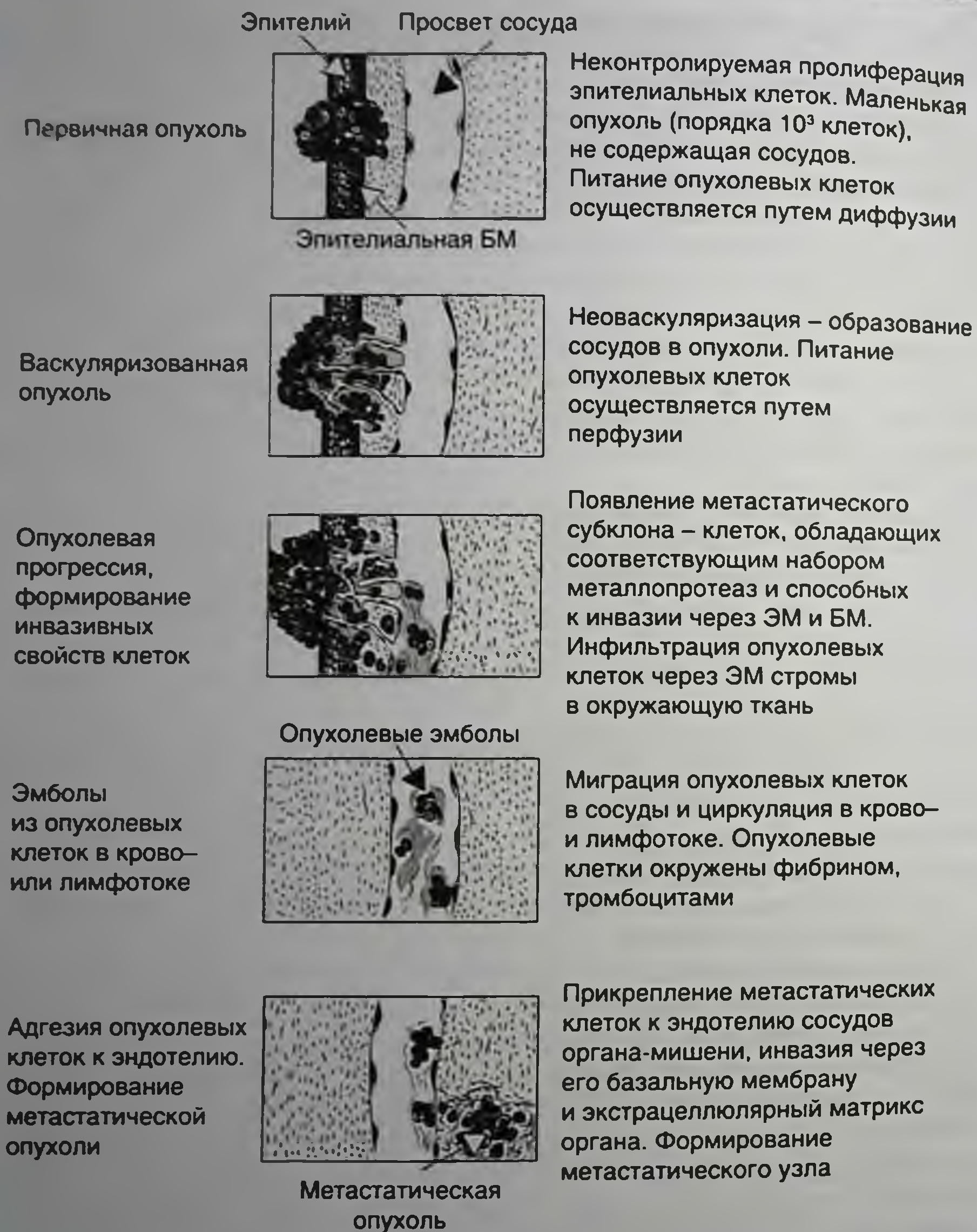


Рис. 4.7. Основные этапы формирования и метастазирования опухоли

При попадании опухолевых комплексов в кровеносное русло опухолевые клетки, благодаря выделению ими большого количества тканевого тромбопластина и других факторов свертывания, быстро окружаются защитным слоем фибрина. Фибриновое покрытие таких эмболов защищает опухолевые клетки от элиминации факторами иммунной системы и действия неспецифических

факторов защиты. Опухолевые эмболы могут состоять только из опухолевых клеток, окруженных фибриновым «облаком», или же из опухолевых клеток в сочетании с тромбоцитами и лимфоцитами.

Выброс опухолевыми клетками различных факторов свертывания крови приводит к повышенному фибриногенообразованию, нарушению реологических свойств крови больного и тем самым определяет большое количество тромбозов и тромбоэмболических осложнений, сопутствующих опухолевому росту.

Довольно часто даже при небольших размерах злокачественной опухоли наблюдается карцинемия — циркуляция в кровотоке опухолевых клеток. Она встречается намного чаще, чем это принято считать. Появление циркулирующих опухолевых клеток, как правило, происходит задолго до того, как станет возможным диагностировать их присутствие с помощью обычных методов исследования. В крови больных раком даже в ранние сроки опухолевого процесса опухолевые клетки можно обнаружить с помощью специальных, чувствительных методов лишь в 80—90% случаев. Однако при наличии карцинемии только незначительная часть (примерно 0,01% для многих солидных опухолей) циркулирующих раковых клеток способна приживаться в отдаленных органах.

Циркулирующие в крови и лимфе опухолевые клетки позволяют выявлять болезнь на ранней стадии, предсказывать рецидивы, что диктует необходимость назначения системной терапии для конкретного больного.

Как правило, при попадании в сосуды опухолевые клетки довольно быстро уничтожаются иммунной системой, а самое главное, такие клетки, не обладая инвазивными свойствами, не способны приживляться в ткани. Доказательство нежизнеспособности раковых клеток в открытом кровотоке — опыты по перевивкам опухолей в кровь. Именно поэтому нахождение циркулирующих опухолевых клеток в крови не имеет такого прогностического значения, как выявление опухолевых эмболов в сосудах стромы самой опухоли, поскольку для этих клеток уже исходно характерно наличие особых гено- и фенотипических свойств, определяющих ее инвазивные свойства и метастатический потенциал.

На заключительном этапе опухолевые клетки взаимодействуют с эндотелием сосудов (венул, лимфатических сосудов), происходит прикрепление и повторный протеолиз базальной мембраны, инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли.

Особенности процессов метастазирования, взаимоотношений организма и опухоли требуют дальнейшего изучения. Причины избирательной локализации метастазов окончательно еще не выяснены. Например, для рака легкого характерны метастазы в головной мозг, кости, надпочечники; для почечно-клеточного рака — в кости, прорастание вдоль почечных и нижней полой вен с образованием внутри этих сосудов массивных опухолевых конгломератов. При раке печени типичны обширные внутриорганные метастазы с прорастанием в почечные вены и внутрисосудистый рост опухоли.

Избирательность метастазирования может объясняться общностью антигенных детерминант опухоли и органа, в котором развились метастазы, а также особенностями метаболизма и местного иммунитета в том или ином органе, что

определяет противоопухолевые свойства этого органа. Например, в селезенке, в отличие от лимфатических узлов, метастазы встречаются исключительно редко, а попадающие в нее опухолевые клетки, как правило, гибнут. «Избирательность» органов, в которых приживаются метастазы, может определяться стромообразующими свойствами опухолей, индивидуальным набором ферментов инвазии — металлопротеаз — и различием состава экстрацеллюлярного матрикса стромы тех или иных органов. Так, в эксперименте была показана корреляция между способностью опухолевых клеток рака легкого продуцировать коллагеназу 4-го типа и эластазу с избирательностью локализации метастазов.

Основной барьер, препятствующий развитию метастазов, — лимфатические узлы, которые выполняют эту функцию не столько посредством механической фильтрации опухолевых клеток, сколько посредством продукции Т-киллеров и противоопухолевых антител. Вместе с тем отмечено, что лимфатические узлы могут реагировать на появление опухолевых клеток индифферентно и, что парадоксально, ускорять их рост.

Важную роль при инвазии играет «неполноценность» структуры сосудов опухолей, устроенных по типу синусоидов, стенка которых имеет неполноценную базальную мембрану. Образование сосудов в опухоли, а, следовательно, и процесс метастазирования может начаться, когда количество опухолевых клеток составит более 10^3 (1–2 мм). Однако на практике метастазы развиваются после превышения критической массы опухоли, количество клеток в которой намного превышает 10^3 . Опухоли разного гистогенеза имеют различную критическую массу, необходимую для метастазирования, однако довольно часто при очень больших размерах, глубокой инвазии опухоли и даже при наличии карциномы как отдаленные, так и регионарные метастазы могут и отсутствовать. Данный факт объясняется отсутствием гено- и фенотипических свойств инвазивности опухолевых клеток и соответствующей противометастатической сопротивляемостью организма. Тормозить рост метастатической опухоли также могут выделяемые первичной опухолью кейлонные ингибиторы.

Регуляция противометастатической реактивности зависит от многих факторов, среди которых ведущее значение имеет состояние иммунной системы и влияние на нее гормонов системы «гипофиз—гипоталамус—кора надпочечников». Воздействие гормонов симпатoadреналовой системы (адренкортикотропный гормон, гормоны коры надпочечников) на противометастатическую сопротивляемость связано прежде всего с подавлением функции системы клеточного иммунитета. Например, снижение противоопухолевого иммунитета наблюдают после обширных хирургических операций без адекватной защиты нейровегетативных функций, особенно в раннем послеоперационном периоде. Этот период наиболее опасен в отношении начала роста микрометастазов, так как в это время наиболее выражен посттравматический операционный синдром, сопровождающийся резкой активацией симпатoadреналовой системы.

Нарушения деятельности иммунной системы при снижении противометастатической резистентности определяются иммунной диссоциацией — угнетением реакций клеточного иммунитета (являющегося основой противоопухолевого иммунитета) при относительной сохранности гуморального.

По гистологической характеристике Т- и В-зависимых зон регионарных лимфатических узлов можно оценивать возможность нарушения противоопухолевого иммунитета, что следует учитывать при прогнозе течения заболевания. Так, иммунореактивная гиперплазия в регионарных лимфатических узлах по клеточному типу (гиперплазия Т-зависимой зоны) свидетельствует о более благоприятном прогнозе течения злокачественного новообразования по сравнению с реакцией по гуморальному типу (гиперплазия В-зависимой зоны).

Метастазированию обычно предшествует активная клеточная иммунная реакция вокруг опухоли, характеризующаяся обильной инфильтрацией иммунокомпетентными клетками — лимфоцитами, плазматическими клетками, гистiocитами, макрофагами. С началом метастазирования эта реакция, как правило, исчезает. Подавление реакции иммунной системы при прогрессии опухолевого роста объясняется иммунодепрессивным действием новообразования.

В ряде случаев способность к метастазированию определяется особенностями кровоснабжения органа, где возникла опухоль. Так, в системе вен и лимфатических сосудов щитовидной железы имеет место отрицательное давление, поэтому даже зрелые, хорошо дифференцированные опухоли, такие как папиллярный и фолликулярный раки, довольно быстро метастазируют. Благодаря открытому типу кровоснабжения в гигантоклеточной опухоли кости (остеобластокластомы) ее клетки легко проникают в кровеносное русло, поэтому даже при морфологических признаках доброкачественности эта опухоль метастазирует примерно в 10% случаев.

4.10. ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЯ. ДОКЛИНИЧЕСКИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ РАКА. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПАТОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОМЕНОВ

Клиническая картина злокачественных новообразований очень разнообразна и зависит от многих факторов — локализации опухоли, ее гистологической формы, характера роста, распространенности процесса, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний.

Достаточно длительное время опухоль обычно развивается без каких-либо клинических проявлений. Период доклинических проявлений злокачественного новообразования может продолжаться несколько лет, а предшествующие диспластические изменения — несколько десятилетий. Изучение предраковых состояний желудка показало, что длительность дисплазии до момента появления признаков начального рака составляет 10–15 лет. Проходит в среднем 7–10 лет с момента появления первых раковых клеток в желудке до клинических проявлений опухоли с выраженной клинической картиной.

Скорость роста каждой конкретной опухоли индивидуальна и зависит от трех параметров: продолжительности клеточного цикла, величины пролиферативного пула и количества утраченных клеток. Два последних фактора играют решающую роль.

Продолжительность биологического развития большинства новообразований максимальна в первых двух стадиях рака. Однако по мере увеличения размеров инвазивного рака скорость роста опухоли замедляется, так как усиливается гибель клеток вследствие апоптоза и некроза из-за недостаточного кровоснабжения и воздействия иммунологических факторов.

Рост опухолей, преимущественно злокачественных, может сопровождаться метаболическими нарушениями, которые влияют на обмен веществ, на нервную, эндокринную и иммунную системы. Следовательно, новообразование может обладать как местным, так и системным действием на организм-опухоленоситель.

Местные изменения возникают в результате прямого действия опухолевых клеток на неопухолевую ткань, непосредственно граничащую с новообразованием, путем паракринных воздействий при секреции факторов роста. Кроме того, местные изменения могут быть связаны с воздействием на неопухолевую ткань клеток иммунного и воспалительного инфильтратов, стимуляцией стромальных клеток к выработке экстрацеллюлярного матрикса, в результате которой на границе опухоли и нормальной ткани развивается десмопластическая реакция с формированием соединительнотканного барьера, состоящего из фибробластов, мезоэпителиальных и гладкомышечных клеток.

Системное действие опухоли на организм проявляется в виде неспецифических симптомов: общей иммунодепрессии, лихорадки, анемии, астении, кахексии и специфических паранеопластических синдромов. В организме опухоленосителя отмечают тенденцию к развитию алкалоза.

Продукты метаболизма распространенных опухолей оказывают отрицательное влияние на различные физиологические системы организма. Несмотря на приспособленность опухолевых клеток к гипоксии, при больших размерах новообразования наступает массовый некроз клеток — опухолевый распад, проявляющийся синдромом неспецифической эндогенной интоксикации, вызванной наличием большой массы некротической ткани. Кахексию, сопутствующую запущенным формам злокачественных новообразований, связывают с повышенным уровнем обменных процессов в ткани опухоли, которая становится ловушкой для питательных веществ, что обрекает организм на голодание.

Метаболиты опухолевых клеток оказывают повреждающее действие на мембраны нормальных неопухолевых клеток различных органов. Активация перекисного окисления липидов и образование повышенного количества свободных радикалов у онкологических больных вызывают склонность к гемолизу эритроцитов и развитие анемии. Вследствие повреждения мембран эритроцитов появляются измененные формы эритроцитов, имеющих разные размеры. Появляются вытянутые, грушевидные, звездчатые формы эритроцитов. Но чаще всего в крови увеличивается количество эхиноцитов — дефектных эритроцитов, которые имеют множественные выпячивания цитоплазмы. Эхиноциты появляются уже в предопухоловом периоде, и их количество увеличивается по мере прогрессирования опухоли.

Опухолевая ткань способствует иммунодепрессии, влияя на клеточное звено противоопухолевого иммунитета. Вследствие своей нестабильности, избыточной пероксидации и массового разрушения опухолевые клетки могут выделять

в окружающую среду образующиеся в ней свободнорадикальные, кислородные и перекисные токсические продукты, которые в определенной мере противодействуют цитотоксическому влиянию макрофагов и Т-лимфоцитов, снижая эффективность иммунного надзора.

Системное, специфическое действие опухоли на организм проявляется паранеопластическими синдромами. Паранеопластический синдром — совокупность метаболических нарушений, сопровождающих развитие злокачественной опухоли. В его основе лежат нарушения, обусловленные непрямым воздействием новообразования: дисбалансом обменных процессов, иммунным конфликтом «опухоль—организм», эктопическим образованием гормоноподобных полипептидов, которые в норме не продуцируются. Эти симптомы связаны с появлением опухоли и исчезают после ее удаления. Перед врачом стоит задача выявления таких признаков, чтобы в совокупности с инструментальными и морфологическими методами распознать новообразование на самых ранних стадиях.

В контексте паранеопластического синдрома могут возникать гемостазиологические и неврологические нарушения, эндокринные симптомокомплексы с гормональными синдромами, дерматопатии, поражение скелетных мышц в виде миопатий и мышечных дистрофий, нарушение деятельности ЖКТ, кардиодепрессия, снижение толерантности к глюкозе и др.

Гемостазиологический паранеопластический синдром у больных со злокачественными опухолями проявляется артериальными и венозными тромбозами, мигрирующим тромбофлебитом, эмболией ветвей легочной артерии, абактериальным тромбоэндокардитом, парадоксальными кровотечениями, тромботической микроангиопатией и др. Патогенез тромботических осложнений у онкологических больных сложен, поскольку наряду с общими факторами действуют еще и специфические пусковые механизмы. В основе патогенеза гемостазиологической паранеоплазии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается:

- ▶ синтезом прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- ▶ прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов;
- ▶ нарушением целостности и стабильности сосудистого эндотелия при воздействии опухолевых цитокинов;
- ▶ многофакторным усилением агрегационных свойств тромбоцитов.

Опухолевая клетка занимает ключевую позицию в запуске коагуляционного каскада через сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза. В этот процесс вовлечены несколько различных механизмов:

- ▶ активация внешнего (плазменного) пути свертывания крови с образованием тромбина — мощного агрегатора тромбоцитов;
- ▶ освобождение опухолевыми клетками аденозиндифосфата, непосредственно воздействующего на тромбоциты;
- ▶ повреждение эндотелия сосудов.

Среди активаторов фактора X, продуцируемых опухолевыми клетками, наиболее известны термо- и кислотоустойчивый гликопротеин, превращающийся

фактор X в фактор Xa, и опухолевый прокоагулянт — цистеиновая протеаза A, которая независимо от тромбоцитарных факторов и фактора VII ведет к образованию фактора Xa, действуя аналогично змеиному яду.

Важнейшая роль в регуляции сосудисто-тромбоцитарного звена свертывающей системы крови при злокачественных новообразованиях принадлежит опухолевым цитокинам, в частности фактору некроза опухоли. *In vitro* этот фактор вызывает значительные морфологические изменения в цитоскелете эндотелиальных клеток, подавляя их пролиферативную активность, что *in vivo* проявляется повреждением микрососудов, угнетением неоваскуляризации.

Определенное значение в развитии тромбозов имеет эмболизация сосудов опухолевыми клетками. Раковый эмбол служит ядром тромба, который при соответствующих условиях, если процесс организации запаздывает, может способствовать метастазированию. Отложение фибрина в опухоли и вокруг нее оказывает стимулирующее влияние как на опухолевый рост, так и на процесс метастазирования. Участие фибрина в защите опухолевых клеток от воздействия охранных механизмов организма вполне доказано.

Повреждение мембран тромбоцитов продуктами перекисного окисления, образующимися при опухолевом распаде, также может способствовать повышенному тромбообразованию. Именно поэтому распространенные формы рака, как правило, протекают на фоне скрытого или явного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. К факторам риска тромбообразования у онкологических больных можно отнести и диспротеинемию, проявляющуюся снижением содержания альбуминов и увеличением α - и γ -глобулиновых фракций. Механизм раковой диспротеинемии сложен и характеризуется не только расстройствами обмена, но и иммунологическими реакциями, связанными с циркулирующей противоопухолевых иммунных комплексов.

Воздействие опухолевых перекисных метаболитов может вызывать повреждения сосудистой стенки, что проявляется пролиферацией и деструктивно-некробиотическими процессами в эндотелии, гомогенизацией и разволокнением мышечного слоя, и даже провоцировать периваскулярные и васкулярные склерозы, приводящие к сужению просвета сосудов.

К специфическим проявлениям паранеоплазии относят эндокринные нарушения, вызванные действием продуктов метаболизма опухоли, секреторной гормонов и медиаторов. Эндокринные паранеопластические синдромы возникают преимущественно при апудомах или опухолях с нейроэндокринной дифференцировкой. Например, синдром Кушинга, возникающий при секреции адренокортикотропного гормона, часто встречается при мелкоклеточном раке легкого; гиперплазия околощитовидной железы с гиперкальциемией — при опухолях почки.

Основные нейроэндокринные синдромы связаны с секрецией гормонов (серотонина, гастрин, адренокортикотропного гормона, гормонов коры надпочечников) при апудомах. Чаще всего встречается карциноидный синдром, который развивается при апудомах из энтерохромаффинных клеток, секреторных серотонин, и сопровождается сосудистыми расстройствами, лихорадкой, бронхоспазмом, диареей, абактериальным эндокардитом, олигоурией.

При гиперсекреции гастрина при апудомах из G-клеток, чаще всего поджелудочной железы, развивается синдром Золлингера—Эллисона. Его клинические проявления связаны с развитием диспепсических явлений, диарей, стеаторей, пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При апудомах из D-клеток, продуцирующих вазоактивный интестинальный полипептид, развивается синдром Вернера—Моррисона. Он проявляется в виде панкреатической холеры — водной диарей, дегидратации, гипокалиемии, ахлоргидрии.

При множественных апудомах из C-клеток щитовидной и паращитовидных желез, а также из A- и HA-клеток мозгового вещества надпочечников и параганглиев может развиваться синдром Сиппла. Данный синдром характеризуется гиперсекрецией кальцитонина, катехоламинов, серотонина, иногда — адренокортикотропного гормона и простагландинов. В клинической картине преобладают диарея, гиперпаратиреоз, гипертония, сосудистые кризы, расстройство пигментного обмена.

Развитие различных нейро-, нефро-, дерматопатий в основном объясняется нарушениями работы иммунной системы. Так, причиной развития нефропатии с почечной недостаточностью может стать циркуляция в крови противоопухолевых иммунных комплексов.

Дерматопатии у онкологических больных весьма многообразны: это могут быть неспецифические дерматиты, экземы, герпес, пигментации. Воспалительные изменения кожи и экзема имеют иммунный генез и сочетаются с вторичной инфекцией на фоне имеющегося иммунодефицита. Пигментация кожи может быть следствием секреции опухолью эктопического меланостимулирующего гормона при опухолях поджелудочной железы или адренокортикотропного гормона при мелкоклеточном раке легкого. Необходимо обратить внимание на то, что среди больных с дерматомиозитами и псориазом весьма велика вероятность развития рака.

Нейропатии нередко развиваются у больных раком легкого, молочной железы, яичников и проявляются в виде периферических невритов и энцефаломиелопатий. При раке легкого, молочной железы и толстой кишки часто возникают миопатии и миастении. Патогенез всех этих состояний до настоящего времени неизвестен; предполагают, что они связаны с аутоиммунизацией.

Следует заметить, что перечисленные нарушения встречаются при распространенных формах новообразований. При ранних формах злокачественных опухолей какие-либо специфические проявления опухоли отсутствуют. Минимальный объем опухоли, которую можно обнаружить при пальпации или рентгенологическом исследовании, составляет примерно 1 см³, а масса — менее 1 г. Однако к этому времени опухоль содержит не менее 10⁶ клеток и уже может метастазировать. Таким образом, любое, даже небольшого размера, злокачественное образование, которое можно диагностировать клинически, следует рассматривать как процесс в распространенной стадии.

Местное действие опухоли проявляется рядом феноменов, которые позволяют диагностировать ее клинически; можно выделить следующие группы симптомов новообразования: опухолевидного образования, обтурации, ком-

пресени и деструкции. Наличие опухолевидного образования можно диагностировать визуально и путем пальпации. Прощупыванием можно установить, из какого органа исходит новообразование. Пальпируя опухоль или область ее расположения, можно получить сведения о ее протяженности и границах, консистенции, взаимоотношениях с окружающими тканями и органами. Одновременно при обследовании следует пальпировать все регионарные лимфатические узлы. Метастатические лимфатические узлы обычно увеличены, плотные, иногда бугристые, спаяны с окружающими тканями и другими лимфатическими узлами.

Вызывая сдавление и нарушая проходимость полых органов, даже доброкачественные опухоли некоторых локализаций могут представлять смертельную опасность. Рост опухоли в просвет полого органа может обусловить закрытие просвета и нарушение пассажа его содержимого, определяя синдром сдавления и обтурации. Так, опухоль пищевода ведет к дисфагии или полной непроходимости пищевода, что обрекает организм на голодание. Опухоль любой части пищеварительного тракта нарушает пассаж пищи и ведет к нарушению питания. Новообразование привратника желудка вызывает рвоту и резкое истощение организма, кишечника — непроходимость, мочеочника — анурию, гортани — стеноз и удушье, бронха — ателектаз легочной ткани, при опухоли желчевыводящих протоков развиваются холестаза и желтуха. Опухоль мозга может сдавливать жизненно важные центры мозга.

По мере увеличения размеров опухоли может происходить ее разрушение или распад. При прорастании опухоли в сосуды на фоне ее распада и изъязвления может наступить аррозия сосудов, приводящая к кровотечениям, иногда даже смертельным. Некроз опухоли может вызвать перфорацию стенок органа (пищевода, мочевого пузыря), полностью или частично разрушить органы, что при поражении жизненно важных систем организма может привести к смерти. При разрушении кости метастазами или первичными опухолями (иногда незлокачественными) могут развиваться патологические переломы.

Таким образом, на сегодняшний день главное условие успешного лечения злокачественных опухолей — их ранняя диагностика и эту диагностику следует проводить не по мере обращения пациента за помощью к врачу, а посредством соответствующих скрининговых программ, диспансерного наблюдения и углубленных систематических обследований людей, включенных в группу повышенного риска развития злокачественных новообразований.

В качестве диагностических тестов в группах повышенного риска развития опухолей можно использовать молекулярно-биологические методы исследования. На основе этих методов можно разработать относительно недорогие скрининговые, неинвазивные программы исследований, базирующиеся на выявлении измененных фрагментов и комбинаций онкогенов, например, в мокроте. Люди, у которых будет установлен молекулярный предрак, должны избегать любых контактов с канцерогенами и систематически проходить углубленное медицинское обследование. Использование молекулярных маркеров ранних стадий канцерогенеза может лечь в основу новых методов скрининга, а именно — выявления признаков злокачественного роста до формирования его морфологических проявлений.

4.11. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПО СИСТЕМЕ TNM

Система TNM для классификации злокачественных новообразований была разработана Пьером Денуа (Франция) в 1943–1952 гг.

На территории РФ до 2018 г. было актуально седьмое издание Классификации TNM, опубликованное в 2009 г. Оно содержало правила классификации и стадирования, аналогичные представленным в седьмом издании руководства по стадированию злокачественных новообразований Американского объединенного комитета по раку, выпущенном в 2009 г.

В 2017 г. Американский объединенный комитет по раку пересмотрел это руководство. Ключевые изменения в принципы стадирования опухолей внесли на XXII ежегодной конференции Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США 25 марта 2017 г. в Орландо. Начиная с 1959 г. система TNM придерживалась анатомического принципа описания распространения поражения: первичная опухоль (T), регионарные лимфатические узлы (N), отдаленные метастазы (M). Экспертная группа Американского объединенного комитета по раку пришла к выводу, что успехи в молекулярной биологии, лабораторной диагностике и других областях медицины поставили под сомнение существование исключительно анатомического подхода в принципах стадирования опухолей. Неанатомические факторы, такие как геномные профили и молекулярные мишени, все чаще выходят на первый план при идентификации групп пациентов с разными молекулярными характеристиками, прогнозами и подходами к лечению. Экспертная группа признала, что современная классификация 8-го пересмотра должна базироваться на анатомических факторах TNM с необходимостью включения биологических маркеров. Изменения вступили в силу 1 января 2018 г.

Принципы системы TNM

Практика разделения злокачественных новообразований на группы в соответствии со стадиями основана на том, что выживаемость пациентов была выше в тех случаях, когда образование было локальным и опухоль не распространилась за пределы пораженного органа. Эти группы также часто называют «ранними случаями» и «поздними случаями» исходя из того, что заболевание относительно равномерно прогрессирует со временем. Фактически стадия заболевания на момент постановки диагноза может отражать не только скорость роста и распространения образования, но и тип опухоли, а также особенности взаимодействия между опухолью и организмом.

Разделение новообразований на группы в зависимости от их распространенности — своеобразная дань традиции; кроме того, оно необходимо для анализа разных групп пациентов. Международный противораковый союз считает необходимым достичь полного согласия в вопросах учета данных о распространенности опухоли той или иной локализации, так как точные клинические

и гистологические данные о злокачественных новообразованиях служат следующим целям:

- ▶ планирование лечения;
- ▶ учет прогностических факторов;
- ▶ оценка результатов лечения;
- ▶ обмен информацией между разными медицинскими центрами;
- ▶ непрерывный процесс изучения злокачественных новообразований;
- ▶ контроль за злокачественными новообразованиями.

Основная цель международного соглашения по систематизации злокачественных новообразований — возможность обмена информацией между разными исследователями без ее искажения.

Опухоли можно классифицировать по множеству факторов: по локализации, течению, распространенности, длительности тех или иных симптомов, полу и возрасту пациентов, гистологическому типу и стадии. Все эти факторы — своеобразные переменные, влияющие на исход заболевания. Классификацию новообразований по системе TNM применяют прежде всего для описания анатомического распространения опухоли, определяемого ее клиническими и гистологическими особенностями.

Перед врачом всегда стоит задача, которую необходимо решить как можно быстрее, — дать прогноз заболевания и выбрать самый эффективный метод лечения. Для решения этой задачи, помимо прочего, необходима объективная оценка распространенности новообразования. Кроме того, в последнее время при описании новообразования все больше отходят от принципа стадийности в сторону интерпретируемых описаний с той или иной формой обобщения.

Таким образом, классификация должна быть такой, чтобы:

- ▶ ее главные принципы можно было применить к новообразованиям любой локализации вне зависимости от применяемого лечения;
- ▶ в дальнейшем ее можно было бы дополнять результатами хирургического вмешательства и гистологического исследования.

Общие правила системы TNM

В основе системы TNM для описания анатомической распространенности новообразования лежат три компонента:

- ▶ T (от лат. *tumor* — опухоль, припухлость) — распространенность первичной опухоли;
- ▶ N (от лат. *nodus* — узел) — наличие, отсутствие и распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- ▶ M (от греч. μεταστάσις — перемещение) — наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Цифра рядом с компонентом указывает на степень распространенности злокачественного новообразования:

- ▶ T0, T1, T2, T3, T4;
- ▶ N0, N1, N2, N3;
- ▶ M0, M1.

Таким образом, система TNM — краткое руководство для описания распространенности специфических злокачественных новообразований.

Основные правила классификации новообразований любой локализации

Во всех случаях необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Случаи, когда подтверждение невозможно, необходимо описывать отдельно. Для каждой локализации есть две следующие классификации.

- **Клиническая классификация (cTNM или TNM)** — классификация до лечения, которую используют для выбора и оценки эффективности лечения. Она основана на признаках, выявленных до начала лечения путем физического исследования, а также на результатах лучевых и эндоскопических методов исследования, предоперационных биопсий и диагностических вмешательств.
- **Патолого-анатомическая классификация (pTNM)** — классификация после хирургического вмешательства для выбора дополнительной терапии, получения дополнительной информации о прогнозе лечения, а также статистического учета результатов лечения. Эта классификация основана на данных, полученных до начала лечения, которые в дальнейшем дополняют или изменяют, исходя из результатов хирургического вмешательства и патолого-анатомического исследования. Морфологическую оценку распространенности первичной опухоли (категория pT) проводят после резекции или биопсии новообразования. Поражение регионарных лимфатических узлов (категория pN) оценивают после их удаления. При этом отсутствие метастазов обозначают как pN0, а наличие — тем или иным значением pN. Эксцизионная биопсия лимфатических узлов без гистологического исследования первичной опухоли не служит достаточным основанием для установления категории pN и относится к клинической классификации. Наличие отдаленных метастазов (pM) определяют с помощью микроскопического исследования.

После определения категорий T, N и M и/или pT, pN и pM их группируют в ту или иную стадию заболевания. Установленные категории TNM, а также стадия заболевания должны оставаться в медицинской документации неизменными. Данные клинической и патолого-анатомической классификации можно комбинировать в тех случаях, когда представленная в них информация дополняет друг друга.

Если в конкретном случае есть сомнения при определении точного значения категории T, N или M, необходимо выбрать категорию с меньшим значением. Это же правило действует и при выборе стадии заболевания.

В случае множественных первичных опухолей одного органа категории T присваивают максимальное среди этих опухолей значение. При этом множественный характер образования или число первичных опухолей должно быть указано в скобках после значения T, например T2(m) или T2(5). В случае симультанных билатеральных (двусторонних) первичных новообразований парных органов каждое из этих новообразований следует классифицировать отдельно. При опухолях печени, яичника и фаллопиевых (маточных) труб множественность считают критерием категории T, тогда как при опухолях легких множественность может быть критерием как категории T, так и M.

Определения категорий TNM и стадий заболевания могут быть перенесены или расширены для клинических или исследовательских целей с учетом того, что основные рекомендованные определения останутся неизменными. Так, например, любая из категорий T, N и M может быть поделена на подгруппы.

Клиническая классификация TNM.

- ▶ T — первичная опухоль:
 - Tx — первичную опухоль невозможно оценить;
 - T0 — данные о первичной опухоли отсутствуют;
 - Tis — рак *in situ*;
 - T1–T4 — степень распространенности первичной опухоли.
- ▶ N — регионарные лимфатические узлы:
 - Nx — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
 - N0 — нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
 - N1–N3 — степень вовлеченности регионарных лимфатических узлов.
- ▶ M — отдаленные метастазы:
 - M0 — нет отдаленных метастазов;
 - M1 — есть отдаленные метастазы.

Патолого-анатомическая классификация TNM.

- ▶ pT — первичная опухоль:
 - pTx — первичную опухоль невозможно оценить гистологически;
 - pT0 — отсутствие гистологических признаков первичной опухоли;
 - pTis — рак *in situ*;
 - pT1–pT4 — увеличение размеров и/или степени распространенности первичной опухоли, установленных при гистологическом исследовании.
- ▶ pN — регионарные лимфатические узлы:
 - pNx — регионарные лимфатические узлы нельзя оценить гистологически;
 - pN0 — при гистологическом исследовании отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах;
 - pN1–pN3 — степень вовлеченности регионарных лимфатических узлов, установленная при гистологическом исследовании.
- ▶ pM — отдаленные метастазы:
 - pM1 — отдаленный метастаз, подтвержденный при гистологическом исследовании.

Категории pM0 и pMx в настоящее время не используют. Категорию pM1 дальше можно детализировать так же, как и категорию M1 (уточнение локализации отдаленных метастазов — см. выше).

Проращение первичной опухоли в лимфатические узлы расценивают как метастаз в лимфатических узлах.

Опухолевые сателлиты, например макро- и микроскопические гнезда или узелки в зоне дренирующих первичную опухоль лимфатических сосудов без гистологических признаков остаточной ткани лимфатических узлов в таких образованиях, могут быть продолжением первичной опухоли, не связанным с ней узлами, результатом венозной инвазии (V1/2) или полного замещения ткани лимфатического узла опухолевой тканью. Если патолог подозревает, что

такой узелок представлен замещенной опухолевыми клетками тканью лимфатического узла (обычно она имеет гладкие контуры), он обязан обозначить данный феномен как метастаз в лимфатическом узле. При этом каждый узелок должен быть зафиксирован как отдельный лимфатический узел в окончательном значении категории pN.

Метастаз в любом лимфатическом узле, не являющемся регионарным, следует расценивать как отдаленный метастаз.

Если критерием категории pN служит размер, то измеряют только метастаз, а не весь лимфатический узел.

При наличии только микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, т.е. метастазов, максимальный размер которых не превышает 0,2 см, к значению pN в скобках добавляют (mi), например «pN1(mi)».

Необходимо указывать число удаленных и пораженных лимфатических узлов.

Сторожевой (сигнальный) лимфатический узел

Сторожевой лимфатический узел — первый лимфатический узел, в который попадает оттекающая от первичной опухоли лимфа. При этом топографически это может быть не самый ближайший к опухоли лимфатический узел. Если в ткани этого узла есть опухолевые клетки, то они могут быть и в других лимфатических узлах. Если опухолевые клетки в сторожевом узле отсутствуют, то, скорее всего, их нет и в других лимфатических узлах.

При учете состояния сторожевого лимфатического узла используют следующие обозначения:

- ▶ pNx (sn) — сторожевой лимфатический узел оценить невозможно;
- ▶ pN0 (sn) — метастазов в сторожевом лимфатическом узле нет;
- ▶ pN1 (sn) — метастаз в сторожевом лимфатическом узле.

Изолированные клетки опухоли

Изолированные клетки опухоли — единичные опухолевые клетки или их скопления, максимальный размер которых не превышает 0,2 см и которые можно выявить при рутинном гистологическом (при окраске гематоксилином и эозином) или иммуногистохимическом исследовании. Дополнительный критерий включения в группу изолированных клеток опухоли — наличие в одном гистологическом срезе не более 200 опухолевых клеток. В типичных случаях изолированные клетки опухоли не обладают признаками метастатической активности (такими, как пролиферация или стромальная реакция) и не проникают через стенку сосудов или лимфатических синусов. Наблюдения, в которых изолированные клетки опухоли обнаруживают в лимфатических узлах или на удалении от первичной опухоли, следует классифицировать как N0 и M0 соответственно. То же относится и к случаям, когда опухолевые клетки или их компоненты обнаруживают с помощью неморфологических методов (проточная цитофлуориметрия или анализ ДНК). Такие наблюдения необходимо анализировать отдельно.

Гистологическая классификация

Гистологическую степень злокачественности (Grade, G) для новообразований большинства локализаций указывают следующим образом:

- Gx — степень дифференцировки опухоли определить невозможно;
- G1 — высокодифференцированная опухоль;
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 — низкодифференцированная опухоль;
- G4 — недифференцированная опухоль.

При некоторых условиях категории G3 и G4 можно объединить в виде G3–4, т.е. «низкодифференцированная или недифференцированная опухоль». В классификациях сарком костей и мягких тканей используют термины «высокая степень злокачественности» и «низкая степень злокачественности». Особые системы оценки степени злокачественности разработаны для опухолей молочной железы, тела матки, предстательной железы и печени.

Дополнительные критерии

Для некоторых особых случаев в системах TNM и pTNM существуют дополнительные критерии, обозначаемые символами «m», «y», «r» и «a». Несмотря на то, что их использование не меняет установленную стадию заболевания, они указывают на случаи, которые требуют отдельного, дополнительного анализа.

Символ «m» используют для указания на наличие множественных первичных опухолей в одной области (см. раздел «Общие правила системы TNM»).

Символ «y» применяют в тех случаях, когда опухоль оценивают во время или сразу после комплексного лечения, при этом значения категорий cTNM или pTNM сопровождаются префиксом «y». Значения ycTNM или ypTNM характеризуют распространенность опухоли на момент исследования. Префикс «y» учитывает распространенность опухоли до начала комплексного лечения.

Символ «r» в качестве префикса употребим при оценке рецидивных опухолей после безрецидивного периода.

Символ «a», использованный в виде префикса, указывает на то, что опухоль классифицирована после аутопсии.

Классификация остаточных опухолей

Наличие или отсутствие остаточной опухоли после лечения указывают в категории R.

Некоторые исследователи считают, что категорию R можно использовать только в отношении первичных опухолей и их местных или регионарных разрастаний. Другие применяют данную категорию шире, в т.ч. для обозначения отдаленных метастазов, поэтому при использовании категории R необходимо отмечать указанные особенности.

Значения категории R:

- Rx — остаточную опухоль нельзя оценить;
- R0 — нет остаточной опухоли;

- ▶ R1 — микроскопически выявленная остаточная опухоль;
- ▶ R2 — макроскопически выявленная остаточная опухоль.

Группировка по стадиям

Систему TNM используют для описания и документирования анатомической распространенности заболевания. С целью объединения и анализа данных категории можно сгруппировать в стадии. В системе TNM определено, что рак *in situ* относится к стадии 0. Опухоли, не выходящие за пределы органа, из которого они происходят, в большинстве случаев относят к стадиям I и II. Местнораспространенные опухоли и опухоли с поражением регионарных лимфатических узлов относят к стадии III, а опухоли с отдаленными метастазами — к стадии IV. Стадии установлены таким образом, чтобы, насколько это возможно, каждая из образовавшихся групп была более или менее однородной по показателю выживаемости, и чтобы коэффициенты выживаемости в группах для новообразований разных локализаций были различными.

При группировке в стадии с использованием патолого-анатомической классификации pTNM в тех случаях, когда исследуемая ткань была удалена для патолого-анатомического исследования с целью выяснения максимального значения категорий T и N, категория M может быть как клинической (сM1), так и патолого-анатомической (pM1). При наличии гистологического подтверждения отдаленных метастазов категория pM1 и стадии будут патолого-анатомически подтвержденными.

Несмотря на то, что распространенность опухоли, описываемая с помощью классификации TNM, служит значимым прогностическим фактором онкологического заболевания, многие другие факторы также оказывают большое влияние на исход заболевания. Часть из них включена в сгруппированные стадии заболевания, например степень злокачественности (для сарком мягких тканей) и возраст пациентов (для рака щитовидной железы).

4.12. ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛЕЙ

Лечение меняет структуру и клиническое течение опухолевого процесса. Такие изменения картины болезни называют патоморфозом. По определению Я.Л. Рапопорта (1962), «патоморфоз — стойкие и стандартные изменения клинических проявлений и патоморфологии болезни, произошедшие вследствие естественной эволюции, под влиянием гипотетических факторов среды (что наблюдается редко) или лечения». Выделяют спонтанный и индуцированный, или терапевтический, патоморфоз.

На практике данные о лечебном патоморфозе опухолей используют для сравнения эффективности разных методов лечения, что помогает установить оптимальные схемы. Например, малые дозы ионизирующего излучения и химиопрепаратов не способны обеспечить стойкое подавление роста клеток опухоли. Более того, при недостаточных дозах химиопрепаратов или лучевой терапии в процессе опухолевой прогрессии начинают размножаться клоны клеток,

устойчивых к терапии. Увеличение дозы воздействия усиливает деструктивные процессы в опухоли, но лишь до определенных пределов. Применение больших доз химио- или лучевой терапии, превышающих толерантные возможности окружающих опухоль нормальных тканей, хотя и приводит к гибели опухолевых клеток, но вызывает повреждения нормальных тканей и, как следствие, тяжелые осложнения.

Лучевая терапия, особенно лекарственные химиотерапевтические препараты, непосредственно повреждают клетки, находящиеся в митотическом цикле (фракцию роста), и не влияют на покоящиеся клетки. Такие клоногенные клетки могут в дальнейшем стать источником рецидива опухоли. Однако наряду с прямыми повреждающими воздействиями облучения и химиотерапии на опухоль определенное значение имеют и вторичные изменения, вызванные сосудистыми нарушениями.

Принципиальных морфологических различий между различными типами, например лучевым и лекарственным патоморфозом, не выявлено. Морфологические проявления патоморфоза опухолей многообразны и в значительной мере индивидуальны. Новообразования даже однотипной гистологической структуры обладают разной индивидуальной чувствительностью к проводимой терапии, поэтому после лечения больных с однотипными опухолями одной и той же локализации с использованием одинаковых методов лечения степень выраженности изменений у разных больных может оказаться разной. Однако наряду с определенными индивидуальными различиями имеются и общие проявления, которые в свою очередь зависят от дозы и времени воздействия, индивидуальной чувствительности, гистогенеза и локализации опухоли в органе, стадии опухолевого процесса, дозы облучения или противоопухолевого препарата.

Основные морфологические признаки лечебного патоморфоза, общие для всех опухолей, — дистрофические и некротические изменения паренхимы, а также усиление апоптоза клеток. Вследствие нарушений межклеточных контактов происходит дисконфлексация и дезинтеграция тканевого опухолевого пласта. Угнетается синтез ДНК и митотическая активность, увеличивается количество патологических митозов, полиплоидных клеток. Отмечены вакуолизация, лизис и рексис ядер. В цитоплазме снижается активность окислительно-восстановительных ферментов и содержание гликогена.

После лечения в опухолевых клетках появляются разнообразные ультраструктурные изменения. Так, увеличивается размер ядер и усиливается инвагинация их оболочки (последние могут принимать форму уродливых лопастных образований). Хроматин в основном конденсируется около оболочки или неравномерно распределяется в виде крупных глыбок по всему ядру. Местами ядерная оболочка разрушается, и хроматин распределяется и в цитоплазме клетки. В цитоплазме обнаруживают участки деструкции, аутофагосомы и миелиновые фигуры. На поверхности мембраны клеток могут появиться микроворсинки. В строме опухоли развиваются фиброз (в виде разрастаний грубоволокнистой соединительной ткани), отек, миксоматоз, гиалиноз, дезорганизация аргирофильных и коллагеновых волокон, отложения солей известни

и гемосидерина. После лучевой терапии в строме опухоли начинаются воспалительные и иммунопатологические реакции, которые проявляются в виде диффузных и очаговых скоплений лимфоцитов, плазматических клеток, полинуклеарных лейкоцитов, макрофагов, поглощающих продукты распада. Встречаются русселевские тельца и гиалиновые шары. Могут образовываться гранулемы типа инородных тел. В связи с развитием местной иммунологической реакции необходимо заметить, что местное лучевое воздействие, в противовес сложившемуся представлению клинической радиологии об иммунодепрессивном действии ионизирующего излучения, обладает иммуномодифицирующим эффектом, усиливая или угнетая местный иммунитет.

В стенках сосудов происходят самые разнообразные изменения: отек, фибриноидное набухание, некрозы и дистрофические изменения различной степени выраженности и утрата капиллярами эндотелиальной выстилки. Стенки сосудов подвергаются облитерации просвета и гиалинозу. Нередко сосуды микроциркуляторного русла паретически расширяются, появляются лейкостазы с кровоизлияниями вокруг.

Один из показателей лечебного патоморфоза — появление гигантских одно- и многоядерных опухолевых клеток с уродливыми гиперхромными ядрами — так называемых «лечебных форм», количество которых по мере увеличения срока, прошедшего после лечения, убывает. Гигантские клетки — опухолевые клетки, в которых повреждение в течение определенного времени компенсируется внутриклеточными восстановительными процессами. Размер данных клеток значительно варьирует. В ядрах «лучевых гигантов» наблюдают многочисленные и глубокие инвагинаты оболочки. Хроматин в ядрах разрежен, иногда сохраняется лишь по периферии. В цитоплазме уменьшено количество рибосом, часто встречаются жировые включения.

Для сравнения различных видов и схем терапии в опухолях одинаковой гистологической структуры при количественной морфологической оценке эффективности проведенного предоперационного лечения в качестве критериев патоморфоза учитывают процентное соотношение паренхимы и стромы, некрозов и дистрофически измененных клеток, выраженность клеточного полиморфизма, митотическую активность, количество патологических митозов. При сравнении изменений используются морфометрические, счетные методы и полуколичественные оценки.

Выделяют четыре степени лечебного патоморфоза.

- ▶ I степень повреждения. Структура опухоли почти не изменяется. В клетках появляется не свойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия отдельных клеток, уменьшается митотическая активность. Усиливается дифференцировка клеток, которая при плоскоклеточных раках проявляется в усилении ороговения опухолевых комплексов и ослизнения стромы в аденокарциномах. Развивается отек стромы.
- ▶ II степень повреждения. Основная масса опухоли сохранена. Присутствуют очаги регрессивных изменений в виде отчетливых дистрофических изменений клеток, участков некрозов и наличия пикнотических ядер. Появляются уродливые гигантские «лечебные» клетки. При плоскоклеточных

раках наблюдают скопления роговых масс с отдельными многоядерными гигантскими клетками инородных тел по периферии. В строме появляется воспалительная инфильтрация и очаги фиброза паренхимы опухоли.

- ▶ III степень повреждения. Структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза. Остатки опухоли сохраняются в виде разрозненных групп клеток с выраженными дистрофическими изменениями, местами с образованием клеток-теней. В строме определяется неравномерная лимфолейкоцитарная инфильтрация.
- ▶ IV степень повреждения. Наблюдают почти полное исчезновение опухолевых клеток, обширные поля фиброза с единичными гигантскими многоядерными уродливыми клетками. Лишь в некоторых случаях заметны «следы» бывшей опухоли в виде гранул вокруг роговых масс и очагов некроза, лишенных клеточных элементов, либо «озера» слизи при аденокарциномах или скопления меланина при меланомах.

Разные участки опухоли даже в одном и том же новообразовании могут иметь разную чувствительность к проводимой терапии, поэтому после лечения в опухоли наблюдают мозаичность изменений. Для получения достоверных результатов, характеризующих патоморфоз, приходится исследовать несколько кусочков тканей, взятых из различных отделов опухоли.

Гистологическое исследование после проведенной терапии позволяет охарактеризовать весь комплекс изменений в опухоли, что позволяет объективно определить степень повреждения. Однако биопсийные исследования с изучением структуры ткани на практике по известным причинам недоступны, поэтому для характеристики динамики проводимого лечения можно использовать, с определенными оговорками, цитологические исследования, которые характеризуют лишь клеточный уровень процесса. Показательными признаками считают снижение митотического индекса и относительное увеличение количества «комковатых» метафаз, при которых наступает гибель клеток.

После окончания лечебного воздействия в опухолевой ткани какое-то время продолжают нарастать изменения. Е.Ф. Лушников выделяет четыре стадии течения постлучевого патоморфоза в зависимости от сроков, прошедших после лечебного воздействия.

- ▶ На первой стадии, в течение первых суток после воздействия, изменения в клетках можно определить лишь на молекулярном и субклеточном уровнях. В опухолевых клетках снижается содержание ДНК. На фоне уменьшения общей ploидности появляются полиплоидные уродливые ядра.
- ▶ На второй стадии в опухолевых клетках заметны дистрофические, некробиотические и сосудистые изменения; повышается количество митозов, появляются гигантские клетки, активируются клетки соединительной ткани.
- ▶ На третьей стадии происходит массовая гибель клеток опухоли с образованием обширных некрозов, разрастаний соединительной ткани, а также появляются выраженные сосудистые расстройства в виде кровоизлияний и лимфостаза.
- ▶ При успешном лечении на четвертой стадии в достаточно отдаленные сроки происходит полное замещение некротизированной опухоли соединительной тканью, обызвествление, формирование кист.

Чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии определяется законом Бергонье—Трибошдо: чувствительность клеток к лучевой терапии тем выше, чем больше способность их к размножению, дольше продолжительность фазы митоза, менее выражена дифференцировка и слабее функциональная активность. Все быстрорастущие опухоли, в которых большая часть клеток находится в митотическом цикле, например некоторые формы лейкозий (лейкозов), лимфом, хорионэпителиома, саркома Юинга, являются высокочувствительными к химиотерапевтическим воздействиям и облучению.

Особенности патоморфоза в определенной мере зависят не только от гистогенетической принадлежности опухоли, но и от ее локализации. Так, патоморфоз плоскоклеточного рака легкого характеризуется преобладанием некротических и дистрофических изменений с резким полиморфизмом опухолевых клеток, вакуолизацией ядер и цитоплазмы, появлением уродливых «лечебных» гигантов. Патоморфоз рака пищевода, в отличие от плоскоклеточного рака легкого, характеризуется преобладанием процессов фиброзирования и слабыми некротическими изменениями и т.д.

Таким образом, при решении вопроса о характере морфологических изменений в опухоли необходим тесный контакт между патоморфологом и клиницистом. Патоморфолог должен располагать клиническими сведениями о цели и особенностях проведенного лечения больного, методах лечения, дозах облучения или химиопрепаратов, сроках оперативного лечения и т.п. Без данных о характере лечения оценивать патоморфоз не рекомендовано ввиду возможных ошибок и дискредитации исследования в целом.

Глава 5

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Диагностика онкологических заболеваний — чрезвычайно важная и сложная задача для специалистов. Существует два этапа выявления рака. Первый этап связан с установлением диагноза злокачественного новообразования, который в большинстве случаев завершается морфологической диагностикой образцов опухоли, взятых во время биопсии. Второй этап диагностики связан с установлением стадии заболевания для последующего назначения соответствующего стадии опухоли плана лечения. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в онкологии, связанные с внедрением современных методов визуализации, применением искусственного интеллекта и цифровых технологий, до настоящего времени более 50% онкологических заболеваний выявляют на поздних стадиях. В первую очередь это связано с тем обстоятельством, что на ранних стадиях эти заболевания протекают в большинстве случаев бессимптомно, а возникающие симптомы, даже на поздних стадиях, довольно неспецифичны и характерны для большинства хронических неспецифических заболеваний в пораженном органе или системе. Общеизвестно, что успех лечения и его результативность, оцениваемая по данным пятилетней выживаемости, напрямую зависит от стадии, при которой впервые было выявлено злокачественное новообразование. Исключительную важность приобретает этапность применения комплекса различных методов исследований, выполняемых в лечебно-профилактических учреждениях разного уровня и профиля. Речь идет о диагностике, дающей полное представление о характере опухолевого поражения, позволяющей достаточно точно планировать специальное лечение и прогнозировать исход.

Существуют два основных маршрута онкологического больного до специализированной клиники: по обращаемости (обращение за медицинской помощью после появления симптомов заболевания) и при активном выявлении — скрининге (целенаправленное проведение осмотров населения с целью выявления опухоли).

Случайное обнаружение опухолей при параллельном обследовании больного в медицинском учреждении по поводу другого заболевания также относят к выявлению новообразования по обращаемости.

Независимо от маршрута больного от медицинских работников на каждом этапе необходимо полное внимание даже к малозначительным признакам, которые могут оказаться проявлением злокачественного новообразования, и правильное применение дополнительных методов обследования. Важно понимать,

что принцип диагностики «от простого к сложному» в современном понимании изменен на «достижение конечной цели самым коротким путем». Это означает, что для выявления опухоли у больных следует применять наиболее информативный и эффективный из всех доступных методов диагностики в каждом индивидуальном случае.

Следует хорошо понимать разницу следующих понятий:

- ▶ выявление новообразования в доклиническом периоде — обнаружение опухоли до появления клинических признаков, свидетельствующих о наличии определенного заболевания;
- ▶ раннее выявление опухоли — обнаружение опухоли к такому моменту ее развития, когда она еще не распространилась на соседние анатомические структуры, а появление местных и отдаленных метастазов маловероятно;
- ▶ своевременное выявление — выявление опухоли в стадии, при которой выполнимо специальное радикальное лечение, но нет уверенности в отсутствии макро- и микрометастазирования;
- ▶ позднее выявление опухоли — выявление опухоли в запущенной стадии развития, при которой радикальное лечение невыполнимо, а болезнь уже вошла в финальную фазу.

В последнем случае основные усилия врачей будут направлены на продление жизни больного на приемлемо качественном уровне.

Скрининг можно проводить на постоянной основе в рамках ежегодной диспансеризации или как разовую акцию с определенным контингентом обследуемых. Система скрининга может быть организована комплексно, с охватом различных органов и систем организма или по отдельным, наиболее вероятным локализациям новообразований.

Оптимальная система скрининга — работа с группами повышенного риска на постоянной основе. Существуют как стандартизированные программы такой работы, так и отдельные оригинальные проекты, учитывающие местные территориальные особенности.

Любое деление на группы повышенного риска по онкологическим заболеваниям обязательно учитывает:

- ▶ половозрастные характеристики (возрастной интервал с наибольшей заболеваемостью определенными опухолями у женщин или у мужчин);
- ▶ особенности жизни и труда (химические и другие виды производства, связанные с вредными выбросами, как место работы или близкого проживания);
- ▶ наличие вредных привычек (с учетом интенсивности и стажа курения табака, злоупотребления алкоголем, приема токсических веществ и наркотиков);
- ▶ наследственность (проявления онкологических заболеваний в 3–4 поколениях с учетом локализаций);
- ▶ результаты опроса, анкетирования или компьютерного тестирования, призванные выявить «сигналы тревоги».

Концентрация усилий на ограниченном контингенте обследуемых позволяет лучше распределять силы и средства профилактической медицины.

5.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Жалобы и анамнез болезни можно частично узнать при автоматизированном скрининге по результатам анкетирования больших групп населения или подробно выяснить во время индивидуального клинического обследования пациента врачом.

Тщательность сбора жалоб и анамнеза при анкетировании зависит от удачного подбора понятных пациенту вопросов, при индивидуальном собеседовании — от подготовленности врача и его умения общаться с больным. Чтобы не пропустить какие-либо симптомы и выяснить состояние всех органов, опрос больного ведут по определенной схеме. Выясняют изменение общего состояния (похудение, лихорадка, слабость, отеки, головная боль и др.), состояние дыхательной системы, ЖКТ, сердечно-сосудистой и нервной систем. Особое внимание уделяют «сигналам тревоги» и паранеопластическому синдрому. При расспросе пациента о развитии самой болезни выясняют время наступления заболевания, характер появившихся симптомов в их хронологическом порядке, дальнейшее прогрессирование, результаты ранее выполненного обследования, эффективность проводимого лечения.

Применяемый в клинической практике термин «сигналы тревоги» означает появление у больного тех или иных симптомов, вызывающих у врача онкологическую настороженность. К таким симптомам можно отнести кровохарканье, желтуху, увеличение лимфатических узлов, микро- и макрогематурию, лихорадку, ночной пот, потерю веса без объективных причин, примесь крови в кале, моче, кровянистые выделения у женщин в постменопаузе, контактные кровянистые выделения у женщин репродуктивного возраста в межменструальный период и др. При появлении «сигналов тревоги» необходимо провести углубленное обследование больного с целью исключения диагноза онкологического заболевания.

5.2. ОБЪЕКТИВНЫЙ ОСМОТР

При объективном осмотре после оценки состояния сознания, положения больного, телосложения и общего строения тела, конституции и осанки следует начать осмотр с внешних кожных покровов и слизистой оболочки полости рта. Под видом участков пигментации и разного вида язвочек и эрозий могут скрываться различные новообразования — меланома кожи, рак нижней губы, языка и др. Увеличение поверхностных лимфатических узлов может быть признаком их метастатического поражения. Перкуссия и аускультация могут выявить косвенные признаки опухолей внутренних органов, пальпация помогает прощупать новообразования самых разных локализаций. В некоторых случаях, например при РМЖ, при поражении поверхностных лимфатических узлов, это самый простой и эффективный метод обследования.

Пальцевое исследование прямой кишки — первый этап диагностики рака этого органа и простаты. Вагинальное и ректовагинальное исследование — важный и информативный этап в распознавании новообразований женских половых органов и других органов малого таза.

5.3. ОБСЛЕДОВАНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Основные принципы обследования продиктованы патолого-анатомическими особенностями распространения злокачественных новообразований. Общепринятая классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза — TNM — описывает три основных параметра распространения опухоли. Для создания полного представления о распространенности новообразования необходимо получить сведения по каждой из указанных категорий.

Диагноз злокачественного или иного новообразования приобретает абсолютную точность и считается полностью доказанным только после морфологического подтверждения (верификации) с определением гистологического типа опухоли. При получении биопсийного материала в виде отпечатка или соскоба проводят цитологическое исследование — изучение клеток, которые могут иметь только отдельные черты злокачественности или полностью идентифицироваться по гистологическому типу опухоли. При получении кусочков тканей проводят гистологическое исследование — изучение тканевых структур с идентификацией опухоли по ее внутреннему клеточному строению.

Условно в плановом обследовании больных с подозрением на злокачественную опухоль, в том числе выявленную во время скрининга, можно выделить четыре этапа.

- ▶ **Клинический этап.** Больной с обычными жалобами обращается за медицинской помощью. Как правило, онкологические заболевания не имеют патогномоничных симптомов и физикальное обследование дает лишь приблизительные данные о локализации патологического процесса, кроме «кричащих» случаев, когда явные признаки новообразования в буквальном смысле «выходят наружу». Наблюдение за больным без обследования необходимого обследования — главная врачебная ошибка.
- ▶ **Базовый диагностический этап.** Применение рентгеномографических и сономографических (ультразвуковых) методов. Данный этап всегда предшествует эндоскопическому, так как применение этих методов исследования позволяет получить общее, целостное представление о состоянии пораженного органа и выделить зону диагностического интереса. В большинстве случаев диагноз можно считать по меньшей мере предположительным. Последующие этапы рассчитаны на работу с ориентирами в зоне диагностического интереса, полученными при рентгенографии или УЗИ. Завершение обследования на этом этапе допустимо при очевидных признаках запущенного рака.
- ▶ **Эндоскопический этап.** В основе этого этапа лежат визуальная диагностика, направленная на изучение внутренних органов с помощью специальных оптических приборов, и инструментальная диагностика, включающая механическое воздействие (дистанционная пальпация и раздувание воздухом) на пораженный опухолью орган изнутри и биопсию из новообразования. При отсутствии визуальных признаков опухоли биопсию проводят

в зоне диагностического интереса по ориентирам, указанным рентгенологами или врачами-специалистами по ультразвуковой диагностике. Только перед ирригоскопией сначала выполняют ректороманоскопию.

- ▶ Дифференциально-тактический (аналитический) этап. Завершение диагностического процесса в специализированном онкологическом учреждении с установлением окончательного диагноза и уточнением стадии заболевания; по мере необходимости. Для этого применяют обычные или более сложные методы исследования и дополнительные методики с сопоставлением всех полученных данных.

Для визуализации, т.е. получения изображения внутренних органов, используют методы из арсенала лучевой диагностики или эндоскопии. Для их характеристики используют различные показатели информативности:

- ▶ точность — способность метода давать правильные заключения;
- ▶ чувствительность — способность метода давать положительный результат у людей с конкретным заболеванием;
- ▶ специфичность — способность метода давать отрицательный ответ у людей, не страдающих данным заболеванием.

Лучевая диагностика

Лучевая диагностика включает методы, основанные на получении изображений, связанных с использованием различного излучения — проходящего через изучаемый объект, излучаемого им или отраженного от него.

Регистрировать изображения можно непосредственно в аналоговом режиме (без компьютерной обработки) и в цифровом режиме (с так называемой цифровой компьютерной обработкой) на дисковых, бумажных и пленочных носителях.

К основным видам лучевой диагностики относят следующие методы.

- ▶ Рентгенодиагностика:
 - базовая;
 - рентгеновская КТ.
- ▶ Магнитно-резонансная томография (МРТ).
- ▶ УЗИ.
- ▶ Радионуклидная диагностика.
- ▶ ПЭТ.

Рентгенодиагностика

Базовая рентгенодиагностика

Базовая рентгенодиагностика включает:

- ▶ рентгеноскопию (рентгенотелевизионное просвечивание на аппаратах, оснащенных усилителями рентгеновского изображения);
- ▶ флюорографию;
- ▶ рентгенографию и линейную томографию;
- ▶ специальные приемы и методики.

Рентгеноскопия

Рентгенотелевизионное просвечивание применяют в основном в двух ситуациях: при контрастных исследованиях ЖКТ и с целью уточнения состояния дыхательной системы. Во время таких исследований можно получить рентгенограммы прицельные или обзорные — в зависимости от широты охвата изучаемого объекта. В любом случае рентгеноскопию выполняют полипозиционно (с изменением положения больного и наклона стола рентгеновского аппарата) и подпроекционно (в разных проекциях прохождения рентгеновского луча через тело больного). Также под рентгенотелевизионным контролем проводят пункционные биопсии и рентгеноэндоскопические процедуры.

Рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта (глотки, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) до настоящего времени остается одним из основных методов диагностики злокачественных новообразований этих органов. В современной рентгенодиагностике все четыре перечисленных органа исследуют одновременно. Особое значение имеет возможность обнаружения опухолей с интрамуральным (внутри стенки) или экзоорганным (кнаружи от стенки органа) ростом, а также новообразований соседних органов, которые не видны при эндоскопическом исследовании.

Процедуру проводят в три этапа:

- ▶ изучение рельефа слизистой оболочки;
- ▶ тугое наполнение;
- ▶ двойное контрастирование.

Первая порция бариевой взвеси, принимаемая больным, дает тугое наполнение пищевода и изображение внутреннего рельефа желудка. Как только бариевая взвесь покидает пищевод, становится виден рельеф его слизистой оболочки (продольные складки) в условиях двойного контрастирования (воздух заглатывается физиологически) и потом — спавшегося органа (после прохождения воздуха). Далее врач-рентгенолог добивается тугого заполнения полости желудка, для чего требуется 1–2 стакана сульфата бария. Двойного контрастирования желудка достигают приемом специальной газообразующей смеси (лимонная кислота и пищевая сода) или закачиванием воздуха по желудочному зонду. К этому моменту часть бариевой взвеси через привратник достигает двенадцатиперстной кишки с получением фазы тугого наполнения. Для исследования рельефа слизистой оболочки выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки используют так называемую дозированную компрессию специальным приспособлением (тубусом) на рентгеновском аппарате.

Пассаж бариевой взвеси по тонкой кишке — единственный метод в арсенале базовой рентгенодиагностики для изучения этого органа. Данную процедуру можно выполнять, как продолжение рентгеноскопии верхних отделов пищеварительного тракта, а можно проводить самостоятельно. Продвижение контрастной массы по кишке контролируют с помощью рентгеновского просвечивания и обзорной рентгенографии.

Ирригоскопия — контрастное исследование прямой и толстой кишок (ретроградная контрастная клизма). С помощью аппарата Боброва под контролем рентгеноскопии через прямую кишку вводят бариевую взвесь. По традици-

онной методике сначала получают тугое заполнение толстой кишки, для чего требуется до 4,5 л контрастной массы. После опорожнения кишечника на рентгенограммах виден рельеф слизистой оболочки. Для двойного контрастирования вновь устанавливают аппарат Боброва и вводят воздух для раздувания петель толстой кишки. На рентгенограммах видны контуры раздутого органа за счет контрастирования его стенок остатками бариевой взвеси. Существует также менее сложная процедура одномоментного двойного контрастирования толстой кишки, при которой попеременно отдельными порциями вводят бариевую взвесь и воздух. Газ, введенный в толстую кишку, расправляет ее петли и как бы прижимает бариевую взвесь к стенкам, за счет чего получается яркая картина внутреннего рельефа и всех анатомических особенностей. Для одного исследования необходимо до 1,5 л взвеси сульфата бария. Следует отметить, что ирригоскопии должны предшествовать пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопия, проводимые врачом-проктологом. Злокачественное или иное новообразование может локализоваться именно в этом органе, который плохо виден при ирригоскопии. При нагнетании бариевой взвеси возможен разрыв прямой кишки со всеми вытекающими последствиями; важно, чтобы врач-рентгенолог не пропустил этот момент. Отдельного метода под названием «ирригография» не существует (иначе это означало бы заполнение толстой кишки вслепую, без рентгеноскопического контроля), в то же время рентгенограммы толстой кишки по праву называют ирригограммами.

Выявляемые при контрастной рентгеноскопии полых органов ЖКТ основные симптомы рака одинаковы:

- ▶ органическое (стойкое) сужение просвета полого органа с его деформацией, что характерно для инфильтративной формы рака с циркулярным распространением;
- ▶ дефект наполнения любой формы (отсутствие части изображения органа в месте, занятом опухолью) — такие изменения характерны для экзофитно растущих новообразований внутрь просвета органа;
- ▶ ригидность стенки на ограниченном участке (определяют при тугом наполнении и при двойном контрастировании) — за таким признаком чаще всего скрывается инфильтративная форма рака, растущая в стенке органа и снаружи от него.

Такие признаки, как аперистальтическая зона, обрыв складок слизистой оболочки, конвергенция и дивергенция складок и другие, при отсутствии явных признаков опухолевого поражения нацеливают врача-рентгенолога на правильное заключение с привлечением особого внимания врачей-эндоскопистов к дополнительному изучению данной зоны. По косвенным рентгенологическим признакам можно предположить наличие опухоли смежного органа (сдавление извне). Классический симптом такого рода — развернутость подковы двенадцатиперстной кишки при раке головки поджелудочной железы за счет ее объемного увеличения в сочетании с любым из перечисленных прямых признаков, свидетельствующих о прорастании опухоли в стенку кишки.

Достоинства рентгеноскопии:

- ▶ оценка функционального состояния органа;

- ▶ высокая информативность в выявлении эндофитных и экзоорганных опухолей и определении границ новообразований.

Рентгеноскопию органов грудной клетки в онкологической практике применяют как дополнительный метод исследования при дифференциальной диагностике. Рентгеноскопию грудной клетки можно также применять при периферических образованиях в легких, если таковые видны только на прямой рентгенограмме, но не определяются в других проекциях, — для выбора оптимального среза линейной томографии.

Инвазивные исследования под рентгенотелевизионным контролем проводят в рентгенооперационных блоках или в рентгеновских кабинетах общего назначения при выполнении определенных условий по обеспечению правил асептики и антисептики, а также по оказанию экстренной помощи. Наиболее распространены различные виды пункционной биопсии из видимых при рентгеновском просвечивании областей — новообразований легких, плевры (трансторакальная пункционная биопсия) и костно-суставной системы. Процедуру выполняют специально обученные врачи-рентгенологи или хирурги с помощью рентгенологов. Один из вариантов такого врачебного сотрудничества — нанесение меток на кожу больного врачом-рентгенологом с последующей биопсией, выполняемой хирургом.

Флюорография

Флюорография — метод, основанный на фотографировании светящегося рентгеноскопического изображения. Термин «диагностическая флюорография» применяют в случае, когда флюорографию используют взамен рентгенографии. На аналоговых аппаратах изображение фиксируют на пленку с шириной кадра 70, 100 или 110 мм. Мелкие детали на таких флюорограммах менее заметны, чем на рентгенограммах, однако общая оценка получаемой картины упрощена (например, при поиске вентиляционных расстройств в легких). На цифровых аппаратах изображение выводится на монитор, а выполнение его на пленке или на бумаге возможно с помощью принтера. Разрешающая способность цифровой флюорографии сопоставима с возможностями рентгенографии. Области применения (грудная клетка, кости черепа, шейный отдел позвоночника) любой флюорографии ограничены конструктивными особенностями аппаратов.

Рентгенография

Рентгенографию (наряду с диагностической флюорографией) широко используют в диагностике заболеваний органов грудной клетки и костно-суставной системы. Фактически только после применения этих методов появляется предварительный диагноз злокачественного поражения.

Рентгенография может быть обзорной (охватывает весь объект) или частичной (часть объекта). Данное исследование выполняют как минимум в двух перпендикулярных проекциях (прямой и боковой) в стандартных укладках (специально разработанные положения больного во время исследования для получения анатомически правильного снимка). Для выполнения этой процедуры используют горизонтальный рентгенографический стол и вертикальную (пристенную) стойку.

При изучении легочных патологических изменений выявляемые симптомы можно разделить на пять групп:

- ▶ патологические изменения в легочной ткани — очаги и фокусы поражения, единичные или множественные (предполагают наличие периферического рака легкого или метастазов), или инфильтративные изменения (возможный признак обтурационной пневмонии, возникающей на фоне нарушения бронхиальной проходимости вследствие центрального рака легкого или параканкротической пневмонии, окружающей периферический рак);
- ▶ вентиляционные расстройства — три последовательные фазы нарушения бронхиальной проходимости при центральном раке легкого и других внутрибронхиальных опухолях (гиповентиляция, клапанная эмфизема, ателектаз);
- ▶ патологические изменения корня легкого — его расширение с потерей структуры, один из признаков центрального рака легкого;
- ▶ расширение тени средостения — признак поражения медиастинальных лимфатических узлов при метастатическом поражении или лимфопролиферативных заболеваниях, симптом опухоли средостения;
- ▶ наличие жидкости в плевральной полости и уплотнений на паракостальной или междолевой плевре — подразумевает наличие специфического метастатического плеврита или мезотелиомы плевры.

Любой из перечисленных симптомов необходимо дополнительно уточнять с помощью линейной томографии или КТ, а также на эндоскопическом этапе обследования.

При изучении заболеваний опорно-двигательного аппарата возможно выявление следующих признаков злокачественного поражения:

- ▶ вздутые кости с ее деформацией — вероятный признак опухоли, растущей из толщи кости;
- ▶ деструкция (нарушение костной структуры губчатого или компактного вещества, разрушение кортикального слоя и нарушение непрерывности периоста — в виде очагов или сплошного поражения) — одно из основных проявлений первичных или метастатических опухолей костей;
- ▶ остеопластические очаги или сплошная мраморная («сахарная») перестройка костной структуры — появляются, помимо мраморной болезни, при особом типе метастазирования в кости (osteобластические метастазы, напоминающие по виду остеосклероз).

Для обнаружения прочих признаков поражения костно-суставной системы необходима специальная подготовка врача-рентгенолога.

Линейная томография

Линейная томография — доступный метод изучения тонких срезов внутренних органов при исследовании легких, средостения и костно-суставной системы. Большинство рентгеновских аппаратов оснащены томографической приставкой, смонтированной на горизонтальном рентгенографическом столе. Приставка — конструкция, обеспечивающая согласованное движение источника излучения (рентгеновской трубки) и кассеты с рентгеновской пленкой.

Геометрия аппарата позволяет выделять исследуемый слой толщиной 5–10 мм с четким изображением анатомических структур при одновременном «размывании» выше- и нижележащего слоя объекта.

Линейную томографию применяют в диагностике:

- ▶ периферического рака легкого или опухолей плевры — для получения их четкого изображения (оценка контуров, структуры и взаимоотношений с окружающими тканями);
- ▶ центрального рака легкого — для получения изображения опухоли в корне легкого, долевого или сегментарного бронха, через который снабжается воздухом зона легкого с нарушенной вентиляцией (признаки частичной или полной обтурации бронха);
- ▶ корневой или медиастинальной лимфаденопатии (поражение лимфатических узлов корня легкого или средостения при метастатическом поражении или лимфопролиферативном заболевании), однако, в отличие от КТ, при линейной томографии нормальные лимфатические узлы не видны;
- ▶ опухолей костей и суставов для уточнения симптомов, обнаруженных при рентгенографии;
- ▶ опухолей гортани (наличие дополнительной ткани и деформация просвета органа).

Оптимальный томографический срез рассчитывают совместно врачом-рентгенологом и рентгенолаборантом по имеющимся рентгенограммам.

Специальные виды рентгенографии

Специальные виды рентгенографии — холецистография, маммография (в том числе цисто- и дуктография), рентгенография в условиях искусственного пневмоторакса, пневмоперитонеума и пневморетроперитонеума, парие-тография, фистулография и некоторые рентгеноэндоскопические процедуры — прерогатива специализированных учреждений онкологического и иного профиля. Самая распространенная рентгеноэндоскопическая процедура — эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, при которой через большой дуоденальный сосок в холедох и вирсунгов проток вводят водорастворимое неионное рентгеноконтрастное вещество. Заполнение протоков контролируют при рентгенотелевизионном просвечивании. Итог процедуры — рентгенография с получением холангиохолецистовирсунгограмм (опухольный процесс проявляется неравномерным сужением или полным блоком пораженного протока).

Особый раздел специализированной рентгенодиагностики — различные виды ангиографии. Эта технология основана на серийной съемке в момент прохождения введенного в сосуд водорастворимого контрастного вещества. По изменениям артерий (артериальная фаза), контрастированию нормальных и опухолевых тканей (капиллярная фаза) и венозных сосудов (венозная фаза) судят об исходной локализации опухоли, ее размерах и распространении на окружающие ткани и магистральные сосуды. Для введения катетера в артерию по методу Сельдингера обычно используют трансфemorальный, реже — трансаксиальный и транслюмбальный доступы. Ангиографически исследуют сосуды головы и шеи, органов грудной и брюшной полости, конечностей и таза.

Для исследования лимфатических узлов сегодня используют следующие методы: УЗИ, радионуклидную диагностику, КТ, МРТ, ПЭТ и прицельную пункцию подозрительного лимфатического узла под контролем УЗИ.

Широко применяют такой специальный вид рентгенографии, как экскреторная урография: водорастворимое рентгеноконтрастное вещество вводят внутривенно (20–50 мл 60% или 76% раствора — в зависимости от массы тела), далее у вертикальной стойки выполняют обзорные рентгенограммы мочевыводящей системы. В зависимости от выдержанного времени (от 5 мин до 1 ч) получают изображения полостной системы почек, мочеточников, мочевого пузыря.

Компьютерная томография

КТ, которую иногда называют «рентгеновская КТ», — рентгеновский метод исследования, основанный на компьютерной обработке данных о степени поглощения рентгеновского излучения в разных точках изучаемого пространства. КТ как бы отражает поверхностное строение атомов вещества (рентгеновскую или электронную плотность), так как поглощение рентгеновского излучения в значительной степени связано с переходом электронов с орбиты на орбиту: чем ярче выглядит ткань при КТ, тем она плотнее.

Основные части компьютерного томографа: гентри, стол, компьютер, консоль оператора. Гентри — основная считывающая информацию часть томографа, в его отверстие (апертуру) помещают пациента. Внутри гентри имеется постоянно вращающееся кольцо большого диаметра, на котором закреплены рентгеновская трубка и одна или несколько (до 64) линеек рентгеночувствительных датчиков, которых может быть 256 и больше. Сигналы от датчиков поступают в основной компьютер, обрабатывающий информацию и создающий изображение. Стол, на котором располагается пациент, ступенчато или непрерывно втягивается в отверстие гентри. Ступенчатая подача необходима при пошаговом исследовании, когда задают толщину выделяемого среза и шаг томографа, а изображения выдаются с соответствующими паузами. Непрерывная подача стола происходит при спиральном (безостановочном) сканировании (вращении кольца при включенной рентгеновской трубке), когда основной компьютер стремительно обрабатывает информацию и выдает изображения в реальном режиме времени. Операторская консоль — основной пульт управления аппаратом, рабочее место рентгенолаборанта и врача-рентгенолога. Современные компьютерные томографы — одновременно спиральные (с непрерывной системой вращения), субсекундные (получение одного среза менее чем за 1 с) и мультискановые (оснащены несколькими линейками датчиков).

Распределение плотности черно-белого изображения на мониторе связано с поглотительными способностями различных тканей по шкале Хаунсфилда (от 0 единиц, соответствующих чистой воде, и до 1000 единиц, присущих воздуху: шкала продолжена в обе стороны, подобно шкале Цельсия на обычном термометре). Артефакты при КТ могут возникнуть на границе сред с большой разницей их плотности (металлические конструкции и естественные костные кольца — затылочное, верхняя апертура грудной клетки, позвоночный канал, малый таз и др.).

Получаемые изображения близки по анатомической сути пироговским топографическим срезам человеческого тела. В отличие от базовой рентгенодиагностики КТ позволяет визуализировать мягкие ткани и не требует искусственного контрастирования для того, чтобы увидеть внутренние органы. Но для обнаружения патологических изменений в органах и тканях, а также для корректной дифференциальной диагностики выявленных образований контрастирование — неотъемлемый технический прием.

Самый распространенный способ стандартного контрастирования при КТ — пероральный прием 3% водного раствора водорастворимого контрастного вещества для выделения изображений желудка и петель кишечника. Если не использовать этот прием при исследованиях органов брюшной полости и малого таза, то за опухоль можно принять обычное кишечное содержимое.

Целесообразность внутривенного контрастирования определяется клинической задачей или выясняется в процессе исследования. Как правило, внутривенное введение контрастного препарата необходимо для уточнения органо-принадлежности, характера и распространенности патологического процесса. При этом особенности накопления и вымывания контрастного вещества опухолевыми массами в большинстве случаев позволяют с уверенностью говорить о злокачественном или доброкачественном характере образования, не прибегая к пункционной биопсии и другим инвазивным методам морфологической верификации. Несомненно, основное предназначение КТ — диагностика онкологических заболеваний.

Стремительно развивающиеся возможности спиральной КТ позволили создать ряд специфических приложений для этого метода. КТ-кардиоангиография — трехмерная визуализация сердца и кровеносного русла. Виртуальная КТ-эндоскопия позволяет изучать как бы изнутри трахеобронхиальное дерево, околоносовые пазухи, сосуды и толстую кишку. Не заменяя обычную эндоскопию, такая имитация продвижения по полым органам полезна в случаях, когда выполнить стандартную эндоскопию невозможно. В отдельных случаях метод последующего переформатирования (известен, MPR — от англ. *multiplanar reconstruction*) изображения опухоли и прилежащих структур в интересующих специалиста плоскостях полезен при решении вопроса о тактике и объеме хирургического вмешательства.

Возможности КТ традиционно описывают по областям исследования — сверху вниз по телу человека.

Головной мозг, орбиты, кости основания и свода черепа

КТ открывает широкие возможности для обнаружения первичных и метастатических опухолей головного мозга. Для правильной оценки анатомических структур и выявления возможных аномалий необходимо хорошее пространственное разрешение, поэтому толщина срезов не должна превышать 5 мм. Критическая зона — стволовая часть головного мозга, замкнутая в костное кольцо и неизменно перекрываемая артефактами. Опухоли головного мозга характеризуются патологической зоной измененной плотности определенной формы, с признаками объемного воздействия на окружающие структуры, со сдавлением прилежащих полостей и активным накоплением контрастного

вещества при внутривенном контрастировании. Некоторым первичным опухолям, таким, как краниофарингиома, присуща кистозная структура. Следует отметить, что 2/3 краниофарингиом обнаруживают в первые два десятилетия жизни, они имеют срединное расположение в хиазмально-селлярной области и составляют 3–9% всех первичных опухолей ЦНС. Тем не менее в большинстве случаев степень злокачественности выявленного новообразования удается оценить только при гистологическом исследовании после операции. Перифокальный отек, несомненно, служит важным помощником в выявлении множественного метастатического поражения головного мозга, однако метастазы диаметром 0,5 см, как правило, вообще не имеют перифокального отека и их можно выявить только при внутривенном контрастировании.

В области глазниц могут встречаться невриномы зрительного нерва, опухоли ретробульбарного пространства. К сожалению, достоверными признаками злокачественности служат только разрушение костных стенок орбиты и распространение опухоли на окружающие анатомические структуры. Злокачественность небольшого новообразования определить нельзя.

В костях основания и свода черепа можно обнаружить метастазы остеолитического, остеобластического или смешанного строения, имеющие те же признаки, что и в традиционной рентгенодиагностике.

Лицевой череп, придаточные пазухи носа, полость носа, носоглотка

В настоящее время КТ — ведущий метод в рентгенодиагностике новообразований носоглотки, гортани и челюстно-лицевой области. Во всех случаях исследование выполняют в двух проекциях (аксиальной и фронтальной), с толщиной томографического среза 2–3 мм, в нативном режиме и с внутривенным контрастированием в объеме 50–100 мл. При этом послойное исследование предпочтительнее спирального, так как обеспечивает более четкую визуализацию мелких костных структур. Данный метод позволяет получить ответ на вопрос, распространяется ли опухоль на лицевой скелет и основание черепа. Однако во всех этих областях нельзя с достаточной точностью отличить полип или аденоид от злокачественной опухоли даже при внутривенном контрастировании (особенно в носоглотке) до появления признаков инвазии окружающих тканей.

Шея, щитовидная железа

С помощью КТ хорошо визуализируются опухоли и кисты шеи, а также пораженные лимфатические узлы. Щитовидная железа часто перекрывается артефактами от костей верхнего плечевого пояса и ее тонкую структуру увидеть удается редко. Однако опухолевые узлы, особенно при достаточно больших размерах, видны без искажений. Легко можно проследить взаимоотношения опухоли с окружающими тканями и анатомическими зонами, в том числе с верхним средостением. В большинстве случаев необходимо внутривенное контрастное усиление.

Гортаноглотка, гортань

Наиболее ценные сведения можно получить о степени экзоорганного распространения опухоли. Для уточнения границ новообразования и определения состояния крупных сосудов шеи целесообразно использовать внутривенное

контрастирование. Тем не менее КТ не относится к методам первичной диагностики новообразований этой области, для этого достаточно фиброларингоскопии с биопсией.

Органы грудной клетки (средостение, легкие, плевра)

Рентгеносемиотика заболеваний этих органов полностью совпадает с базовой рентгенодиагностикой при большей информативности КТ (те же признаки улавливаются более детально). Более точные сведения можно получить о прорастании новообразования из легкого в плевру или средостение; из плевры — в мягкие ткани и костный каркас грудной стенки, в грудные позвонки; из средостения — в обратном направлении. Кисты и опухоли данных органов визуализируются четко. При КТ видны даже неизмененные медиастинальные лимфатические узлы. Пораженные лимфатические узлы с помощью КТ можно охарактеризовать по форме, размерам, плотности, склонности к конгломерации и агрессии по отношению к окружающим тканям. При этом затруднена дифференциальная диагностика гиперпластической и метастатической лимфаденопатии, отдельных видов лимфопролиферативных заболеваний и невозможна диагностика микрометастазов в лимфатических узлах. Для оценки состояния лимфатических узлов корней легких и связи опухоли с сосудами целесообразно использовать болюсное контрастное усиление по стандартным методикам. При установленном диагнозе рака пищевода КТ применяют для оценки степени распространения экзоорганный компонента опухоли в средостение. Для диагностики опухолей диафрагмы необходимы дополнительные приемы (искусственный пневмоперитонеум). Кисты и опухоли перикарда доступны для КТ-диагностики; новообразования миокарда можно диагностировать при применении КТ-ангиографии (но приоритет при этом остается за УЗИ и МРТ).

Органы брюшной полости и забрюшинного пространства

Условно данная область исследования продолжается от куполов диафрагмы до гребней подвздошных костей (толщина среза — 7–10 мм). Многообразие проявлений опухолевых и опухолевидных поражений печени обуславливает сложность их дифференциальной диагностики. Решающее значение в уточненной диагностике новообразований печени принадлежит четырехфазному исследованию с болюсным внутривенным контрастированием.

Первичные и метастатические опухоли печени имеют вид округло-овальных узловых образований пониженной плотности, как правило, хорошо накапливающих контрастное вещество. Причем диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в артериальную фазу характерно для гепатоцеллюлярного рака, в то время как при фокальной нодулярной гиперплазии контрастное вещество накапливается гомогенно. Характерный для метастазов симптом «ободка» в большинстве случаев также наиболее отчетливо заметен в ранние фазы внутривенного контрастирования. Отличить гемангиомы от прочих новообразований печени можно по наличию «глубчатого» усиления по периферии очага, медленно нарастающего и переходящего к почти полному контрастированию всего очага к отсроченной фазе. Липомы имеют отрицательные значения плотности; других предположений при этом нет.

Менее очевидна диагностика рака поджелудочной железы, так как этот вид опухоли имеет изоденсивную плотность и при внутривенном контрастировании меняет свои свойства одинаково с непораженной паренхимой органа. При раке головки поджелудочной железы обнаруживают признаки механической желтухи в виде расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков, застоя желчного пузыря, блока холедоха на уровне опухоли. Дополнительные симптомы опухоли в любой части железы — ее объемное увеличение, отсутствие дифференциации с окружающими тканями, признаки прорастания в соседние органы.

Селезенка может быть патологически изменена при системных лимфопролиферативных заболеваниях, новообразованиях печени и некоторых других процессах, что проявляется в виде спленомегалии. Очаговые изменения округлой формы характерны для метастатического поражения. Первичные опухоли селезенки не имеют правильной округлой формы, значения плотности — гиподенсивные, структура — однородная.

Надпочечники в норме треугольной формы. Увеличение их размеров и округление формы при «мягкотканной» плотности >15 единиц по шкале Хаунсфилда указывают на опухолевую природу изменений — от аденомы до злокачественного поражения, без полной уверенности в дифференциальном диагнозе. Диагноз устанавливают после сопоставления данных УЗИ, КТ (структурные и денситометрические характеристики) и клинико-лабораторных показателей.

Опухоли паренхимы и полостной системы почек диагностируют с высокой достоверностью, особенно при оптимальном применении внутривенного «усиления». Обычно их оценивают как объемное образование неправильной округлой формы с гиподенсивными значениями плотности, с признаками инвазивного роста. При контрастном усилении плотность опухоли быстро увеличивается из-за хорошей васкуляризации.

Для оценки состояния мочеточников, как правило, необходимо их антеградное и ретроградное контрастирование.

Органы малого таза

В диагностике новообразований малого таза КТ способна дать информацию о распространенности злокачественного процесса в случае уже установленного диагноза, но при первичной и дифференциальной диагностике ее возможности ограничены, особенно при раке шейки, вульвы, тела матки, яичников, простаты, прямой кишки в стадиях T1–T2 и в некоторых случаях — в стадии T3. Хорошие результаты удается получить при оценке метастатического поражения тазовых лимфатических узлов. Приоритет в дифференциальной диагностике новообразований этих органов принадлежит базовому и специализированному УЗИ и МРТ.

Костно-суставная система

КТ — эффективный метод оценки состояния крупных плоских и длинных трубчатых костей, превосходящий по возможностям базовую рентгенодиагностику. Также эффективна оценка состояния суставов в целях онкологической диагностики с помощью КТ, а для других целей, как правило, используют МРТ.

Исследование мелких и тонких костей сопряжено с техническими трудностями и менее результативно.

При диагностике первичных костных опухолей КТ позволяет получить изображения не только эндооссального (внутрикостного) компонента и периоста, но и экзооссального (внекостного) мягкотканного компонента опухоли. В некоторых случаях обнаружение внешнего компонента имеет решающее значение при дифференциальной диагностике опухолевой, диспластической и воспалительной патологии. Оценка остеолитических (результат деятельности клеток — остеокластов) и остеобластических (последствия работы остеобластов) изменений, особенно в случае их сочетания, с помощью КТ проще, чем с помощью базовой рентгенодиагностики. В диагностике опухолей мягких тканей немаловажное преимущество КТ — возможность определения их взаимоотношений с костями и суставами. В обоих случаях можно получить ценную информацию о границах распространения опухоли и ее контакте с другими анатомическими структурами.

При диагностике метастазов действуют те же принципы, что и при исследовании первичных опухолей.

Магнитно-резонансная томография

МРТ — неионизирующий (т.е. практически безвредный) метод лучевой диагностики, основанный на использовании определенного физического явления — ядерного магнитного резонанса.

Физическая основа метода — регистрация радиоволн, излучаемых намагниченными атомами водорода после воздействия на них внешнего радиоволнового сигнала, и компьютерная обработка данных. Контрастность тканей на магнитно-резонансной томограмме отражает особенности ядерных структур вещества. Одна и та же ткань может на одной томограмме получиться темной, на другой — светлой; это зависит от выбора формы облучающего сигнала или импульсной последовательности. Напряженность («мощность») магнитного поля, создаваемого тем или иным аппаратом, определяет его основные технико-диагностические возможности: чем выше напряженность, тем шире возможности. Наиболее распространены магнитно-резонансные томографы с напряженностью 0,23–0,5–1,0–1,5 Тл. В высокоспециализированных научных центрах встречаются установки с мощностью 1,5–3,0 Тл.

Основные компоненты любого магнитно-резонансного томографа:

- ▶ магнит (постоянный, электрический резистивный или сверхпроводящий — создает постоянное магнитное поле, в которое помещают пациента);
- ▶ градиентные катушки (создают слабое переменное градиентное магнитное поле в центральной части постоянного поля — для выбора области исследования);
- ▶ радиочастотные катушки (передающие и приемные);
- ▶ компьютер (управление работой градиентных и радиочастотных катушек, регистрация сигналов, обработка данных, реконструкция томограмм).

Диагностические преимущества МРТ (по сравнению с другими методами получения изображения) основаны на возможности построения анатомических изображений с учетом нескольких физических параметров, в частности,

протонной плотности, времени релаксации T1 и T2, что в сочетании с применением большого количества разнообразных импульсных последовательностей (протоколов исследования) почти всегда позволяет выявить различия в отображении нормальных и патологически измененных тканей, особенно если применять методики внутривенного введения специальных парамагнитных контрастных препаратов, изменяющих физические параметры исследуемых органов и тканей (время релаксации и магнитную восприимчивость). Все остальные базовые диагностические методы обеспечивают построение анатомических изображений на основе лишь одного физического параметра: при УЗИ — на основе эхогенности тканей; при рентгенографии и КТ — на основе коэффициента поглощения рентгеновских лучей; при радионуклидных исследованиях — на основе интенсивности (энергии) гамма-излучающих или позитрон-излучающих радионуклидов.

С помощью МРТ в медицинских целях можно получить изображения органов и тканей, содержащих какое-либо количество воды (возбуждение атомов водорода). Образования, не содержащие воду или углерод, на МРТ не отображаются. Это следует иметь в виду при изучении изменений, которые сопровождаются образованием кальцинатов. Технические препятствия могут возникнуть при исследовании больных с кардиостимуляторами и металлическими протезами (в том числе зубными). В мощном магнитном поле возможно нагревание металлических предметов до критических температур. В настоящее время созданы специальные сплавы, не имеющие такого недостатка; качество металлических конструкций подтверждается специальным сертификатом.

Технически МРТ не связана с жесткой необходимостью выполнять исследование только в одной плоскости. Возможности метода позволяют выстраивать диагностическую картину в любой произвольно определяемой плоскости, что значительно повышает наглядность отображения патологических процессов в сложных анатомических областях и облегчает их топическую диагностику (например, в гепатопанкреатодуоденальной области).

Выработанный с годами алгоритм исследования предусматривает построение поперечных (аксиальных) срезов, как при КТ, с дополнительными изображениями во фронтальной, сагиттальной и косых плоскостях. В последние годы подобные возможности появились и у КТ — специальные программы обработки изображений в режиме мультипланарной (многоплоскостной) и трехмерной реконструкции. Однако дифференциация тканей (контрастное отображение каждого тканевого слоя) гораздо лучше видна при МРТ.

По ряду показателей (точность, чувствительность и специфичность) МРТ превышает информативность КТ в одних областях на 1–2%, в других — на 40% и более. Особенно успешно применение МРТ в диагностике заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, органов малого таза. Почти равные возможности у КТ и МРТ в оценке состояния паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства, больших плоских костей, лимфатических узлов таза, шеи, грудной полости. В исследованиях этих областей данные методы — конкуренты. В то же время в изучении стволовой части головного и всего спинного мозга, сердца и сосудистых структур (в том числе головного мозга), конечностей (особенно суставов), а также органов ма-

лого таза преимущество принадлежит МРТ. Именно поэтому вполне объяснимо стремление лечебно-профилактических учреждений иметь в своем арсенале оба аппарата.

Наиболее часто в онкологической практике МРТ необходима для дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей ЦНС (ствола мозга и спинного мозга), сердца и перикарда, позвоночника.

Ультразвуковое исследование

УЗИ, или сономография, — один из ведущих методов лучевой диагностики. В основе этого метода лежит получение изображения от отраженного органом и тканями ультразвукового сигнала. В УЗИ используют продольные ультразвуковые волны, в которых направление смещения отдельных частиц среды параллельно направлению распространения волн. В системах УЗИ используют эхолокационный принцип получения информации об органах и структурах, при котором акустические сигналы сначала излучают, а потом принимают, отраженные от границы разных по акустической плотности структур. Принятые сигналы обрабатывают, и строят изображение. Излучателем и воспринимающей системой одновременно служат специальные датчики ультразвукового сигнала, работающие на разной частоте. Диапазон частот ультразвука, используемых в медицинской диагностике, лежит в пределах от 1–30 МГц, иногда — выше. К одному аппарату прилагается несколько датчиков разного назначения и частоты:

- ▶ для исследования органов и тканей живота таза (2,5–5 МГц);
- ▶ для поверхностно расположенных органов и тканей (5–12 МГц);
- ▶ для исследования сердца с радиусом кривизны 10–20 мм (2,5–5 МГц);
- ▶ внутриполостные, интраоперационные лапароскопические и торакоскопические датчики (5–7,5 МГц);
- ▶ эндоскопические чреспищеводные (5–10 МГц);
- ▶ внутрисосудистые (10–20 МГц);
- ▶ трансуретральные (до 30 МГц).

В основе конструкции датчиков лежит пьезоэлектрический эффект: способность преобразовывать электрические сигналы в ультразвуковые при излучении сигналов и, наоборот, ультразвуковые сигналы в электрические при приеме сигналов.

С прохождением через ткани тела человека интенсивность передаваемого ультразвукового сигнала постепенно уменьшается — эффект затухания ультразвуковых волн. К датчику поступает непоглощенная часть ультразвукового сигнала, оставшаяся нерассеянной. Скорость прохождения ультразвукового сигнала в биологических тканях зависит от сопротивления этих тканей — импеданса. На границе мягких тканей и газа или мягких и костной тканей сигнал почти полностью отражается, поэтому препятствием для ультразвука служат раздутые газом петли кишечника, воздушная легочная ткань, костные структуры.

В основе доплеровских методов УЗИ лежит эффект Доплера: частота колебаний звуковых волн, излучаемых источником (передатчиком) звука, и частота этих же звуковых волн, принимаемых приемником звука, отличаются, если приемник и передатчик движутся друг относительно друга (сближаются

или удаляются). Тот же эффект возникает, если в приемник поступают сигналы источника звука после отражения движущимся отражателем. Это происходит при отражении ультразвуковых сигналов от движущихся биологических структур — элементов крови.

Современные приборы для УЗИ обеспечивают следующие доплеровские режимы:

- ▶ цветное доплеровское картирование;
- ▶ энергетическое доплеровское картирование;
- ▶ доплеровскую визуализацию тканей и трехмерное цветное доплеровское картирование и энергетическое доплеровское картирование или трехмерную ангиографию.

Эти режимы позволяют выявлять в патологическом образовании сосуды, определять их количество, характер кровотока (линейный, извитой), взаимосвязь патологического образования с магистральными сосудами (сдавление, инфильтрация, врастание) и измерять спектральные показатели — скорость кровотока, пульсационный индекс, индекс резистивности.

Ультразвуковые методы принято делить на скрининговые, базовые и специальные.

Скрининговые методы направлены на выявление патологических участков: базовые — ограничиваются изучением состояния органов брюшной и забрюшинной локализации, щитовидной и молочных желез, лимфатических узлов. К специализированным (интервенционным) методам относят внутрисосудистые, интраоперационные, лапароскопические методы, а также методы, сопровождающие пункцию, дренирование, термоабляцию, брахитерапию.

УЗИ используют при исследовании органов живота, малого таза, поверхностно расположенных органов и тканей (лимфатических узлов, щитовидной, слюнных, молочных желез, мягких тканей). Для современного УЗИ доступны также верхнее средостение, плевральная полость, легкое (субплевральные образования), кости (кортикальный слой и внекостный компонент опухоли).

Таким образом, УЗИ все активнее используют в онкологии, где с его помощью решают целый ряд задач, а именно:

- ▶ выявление новообразования;
- ▶ дифференциальная диагностика;
- ▶ определение распространения опухоли на соседние органы, ткани и магистральные сосуды;
- ▶ выявление отдаленных метастазов;
- ▶ динамический контроль за эффективностью лечения;
- ▶ выявление послеоперационных изменений и осложнений;
- ▶ сопровождение и контроль в реальном времени интервенционных вмешательств.

Радионуклидная диагностика

Радионуклидная диагностика — группа методов, основанная на регистрации изображений от объектов, излучающих γ -кванты. Чтобы человеческий

организм стал источником γ -излучения, в него вводят радиофармацевтические препараты, различные химические или биологические субстанции, меченные радионуклидами. Органотропные радиофармацевтические препараты распределяются преимущественно в пределах органов и систем, изображение которых необходимо получить. В онкологической практике особое место занимают туморотропные препараты, позволяющие с высокой специфичностью визуализировать очаги злокачественной опухолевой ткани во всем организме обследуемого пациента. С другой стороны, радионуклидный метод, обладая ограниченным пространственным разрешением, имеет сравнительно невысокую чувствительность при выявлении опухолевых очагов. Одно из основных предназначений радионуклидной диагностики — оценка функции органов и систем.

Современный аппарат для радионуклидной диагностики — эмиссионный компьютерный томограф, который позволяет проводить все виды радионуклидных исследований: функциональные исследования (в том числе синхронизированные с электрокардиографией), сканирование «всего тела», томографию (однофотонную эмиссионную КТ), прицельную планарную сцинтиграфию в любых проекциях. Для улучшения топической локализации выявляемых при однофотонной эмиссионной КТ патологических очагов в последние годы разработан и внедрен в клиническую практику эмиссионный томограф, совмещенный со спиральным рентгеновским томографом. Математическое наложение на одном срезе «функциональной» информации радионуклидного исследования и анатомо-топографического изображения, полученного при рентгеновской томографии, значительно повышает эффективность лучевой диагностики.

Наиболее распространенные функциональные радионуклидные исследования в онкологии — динамическая реносцинтиграфия (оценка секреторно-экскреторной функции мочевыделительной системы), динамическая гепатография (оценка поглотительно-выделительной функции гепатобилиарной системы), равновесная вентрикулография, синхронизированная с электрокардиографией (оценка насосной функции желудочков сердца).

Самое распространенное γ -топографическое исследование — сканирование скелета с целью выявления метастазов в костную систему. Актуальными остаются исследования с такими органотропными радиофармацевтическими препаратами, как натрия пертехнетат [^{99m}Tc] и натрия йодид [^{123}I] (сцинтиграфия щитовидной железы), коллоиды, меченные ^{99m}Tc (лимфосцинтиграфия: лимфокартирование и поиск сторожевого лимфатического узла), меченный ^{99m}Tc макроагрегат альбумина человеческой сыворотки (исследование перфузии легких при диагностике тромбоэмболии легочной артерии), ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксим (исследование перфузии головного мозга). Из исследований с тумотропными радиофармацевтическими препаратами наиболее широко известны сцинтиграфия с галлия [^{67}Ga] цитратом (диагностика злокачественных лимфом), с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (диагностика нейробластомы, феохромоцитомы и параганглиомы), с пентетреотидом (Октреотидом, $^{111}\text{In}^*$) (диагностика карциноидов, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы), с технецием [^{99m}Tc] сестамиби (Технетрилом $^{99m}\text{Tc}^*$) (диагностика опухолей молочной железы, аденомы и рака паращитовидных желез).

Позитронно-эмиссионная томография

Чрезвычайно перспективное направление радионуклидной диагностики — ПЭТ. Соответствующие томографы основаны на использовании испускаемых радионуклидами позитронов (испускаемый протон сразу же реагирует с ближайшим электроном в реакции аннигиляции; излучаемые при этом два γ -фотона регистрируются двумя детекторами). Для производства радионуклидов для ПЭТ используют циклотроны. Данный вид томографии позволяет подробно изучать скрытые метаболические процессы.

ПЭТ — метод томографического исследования всего тела с использованием радиофармацевтических препаратов, меченных позитронно-излучающими радионуклидами (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O). Исследования проводят с помощью специальных позитронных эмиссионных томографов, которые в современных моделях совмещены с КТ. Из радиофармацевтических препаратов для ПЭТ в настоящее время чаще всего применяют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу, интенсивное накопление которой в опухолевых очагах обусловлено их повышенной гликолитической активностью. ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой наиболее эффективна при обследовании больных немелкоклеточным раком легкого, раком толстой кишки, со злокачественными лимфомами, меланомой, плоскоклеточным раком органов головы и шеи, а также раком пищевода, молочной железы, щитовидной железы и шейки матки. Для диагностики других злокачественных новообразований разрабатывают новые радиофармацевтические препараты: ^{11}C -холин (для диагностики рака предстательной железы), ^{11}C -метионин (для диагностики опухоли головного мозга), ^{18}F -дигидроксифенилаланин (для диагностики нейроэндокринных опухолей).

Эндоскопические методы визуализации

Эндоскопические методы визуализации прочно вошли в арсенал средств современной диагностики злокачественных новообразований. Возможности эндоскопии вышли далеко за границы только осмотра полых органов. При сочетании с эндоскопией лучевых методов диагностики, таких как рентгенологический и ультразвуковой методы, стали доступны для исследования и проведения лечебных мероприятий органы и ткани, прилежащие к ЖКТ. Таким образом, современная эндоскопия основана на получении непосредственных изображений просвета полых внутренних органов: с помощью эндоскопического ультразвука — стенки и окружающих ЖКТ органов; с помощью рентгенологических методов — контрастирование трубчатых структур (протоки поджелудочной железы и печени). Для эндоскопических исследований применяют видеоэндоскопы, с помощью которых возможно получение изображения с высоким разрешением; некоторые из них оснащены специальным оптическим устройством, благодаря которому возможно получение максимально увеличенного изображения. Изображение выводится на монитор и может быть оцифровано, после чего оно становится доступным для дополнительной компьютерной обработки и электронного архивирования.

Гибкий эндоскоп имеет специальные каналы для введения воздуха, орошения жидкостями, а также инструментальный канал. Для проведения лечебных

мероприятий используют специальные эндоскопы, оснащенные дополнительными рабочими каналами. Для получения эндоскопического ультразвукового изображения на дистальном конце эндоскопа расположен датчик, который сканирует внутренние органы из просвета пищевода, желудка, двенадцатиперстной или толстой кишки.

Для подтверждения злокачественной природы выявленного новообразования необходимо морфологическое исследование ткани. В настоящее время существует несколько способов получения материала для исследования:

- ▶ биопсия;
- ▶ браш-биопсия;
- ▶ тонкоигольная пункция.

Биопсию выполняют с помощью специальных эндоскопических щипцов; этот метод позволяет получать фрагменты опухолевой ткани при обычном эндоскопическом исследовании. При браш-биопсии специальной щеточкой соскребают поверхностные слои с опухолевой массы. Особенно актуально это исследование, когда провести эндоскоп до необходимой области не представляется возможным. С помощью тонкоигольной пункции возможно получение материала из прилежащих к ЖКТ органов, например из новообразования и лимфатических узлов средостения, верхнего этажа брюшной полости, поджелудочной железы.

Применение жестких эндоскопов остается оправданным в проктологической практике (ректороманоскопия), в анестезиологии (ларингоскопия) и некоторых других «узких» областях.

Наиболее широко используют эндоскопию для исследования верхних отделов ЖКТ. Эндоскопическое исследование пищевода позволяет диагностировать большинство видов опухолей этого органа, получить косвенные признаки новообразований средостения и поражения лимфатических узлов, которые уточняют и детализируют при эндосонографии.

В диагностике опухолей желудка обязательный прием — раздувание его воздухом для выявления ригидных участков; метод высокоэффективен в распознавании экзофитных опухолей. При эндосонографии стенки желудка, пораженной опухолью, возможно дооперационное стадирование по T-критерию, что важно при прогнозировании течения заболевания. Те же закономерности действуют в диагностике рака двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального соска. Хорошим подспорьем служат предварительные результаты рентгеноскопии желудка, четко указывающие на ригидные участки стенки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки. Выполненная по таким ориентирам биопсия часто обеспечивает успешную верификацию процесса.

Эндоскопия верхних отделов ЖКТ позволяет получить косвенные признаки рака головки поджелудочной железы или явные признаки его прорастания в двенадцатиперстную кишку, что служит показанием к проведению эндосонографии панкреатобилиарной зоны, во время которой можно выявить опухолевый очаг, измерить его, оценить распространение на окружающие органы и сосуды, что важно при выборе тактики лечения. Возможно выполнение тонкоигольной пункции с целью получения материала для цитологического исследования.

Видеобронхоскопия включает общий осмотр трахеобронхиального дерева до субсегментарных бронхов, а также целенаправленное изучение патологически измененных бронхов. Один из обособленных видов такой процедуры — видеоларингоскопия, которую можно выполнить с помощью специального прибора, фиброларингоскопа, или обычного фибробронхоскопа. В диагностике центрального эндобронхиального (экзофитного) рака легкого успех видеобронхоскопии обеспечен даже при малых размерах опухоли. При перибронхиальном раке (узловом или разветвленном), характеризующемся подслизистым ростом, диагноз устанавливают по косвенным признакам с учетом рентгенологических данных. Косвенными симптомами проявляют себя опухоли и кисты средостения, пораженные лимфатические узлы.

Торакоскопию широко применяют как вариант видеоторакоскопии. Через небольшой разрез в межреберном промежутке в грудную полость вводят эндоскоп для осмотра париетальной и висцеральной плевры (частично — парамедиастинальной), поверхности легкого. Метод позволяет обнаружить и верифицировать опухоли и даже мелкие метастатические узлы на плевре, выполнить краевую биопсию ткани легкого.

Медиастиноскопия предназначена для изучения средостенных лимфатических узлов. Исследование проводят под наркозом, через разрез над яремной вырезкой грудины или в парастернальной области между I—III ребрами; захватывает только переднее средостение. Метод применяют при отсутствии четких данных о состоянии лимфатических узлов средостения и иных проявлений заболевания в других органах и системах. Не имеет больших преимуществ перед диагностической торако- и медиастиномией.

Лапароскопию выполняют жестким лапароскопом по устаревшей методике или, в современном варианте видеолапароскопии, гибким аппаратом. Осмотру подлежат органы брюшной полости и малого таза, не требующие инвазивного внутреннего доступа через анатомические структуры (нижняя поверхность печени, париетальная и висцеральная брюшина, часть кишечника, часть женской половой сферы). Основное предназначение лапароскопии — поиск отдаленных метастазов, брюшинных или других внеорганных опухолей с последующей биопсией. Может быть совмещена с лечебным пособием при резектабельных новообразованиях; как самостоятельный хирургический метод лапароскопию используют при раке желчного пузыря, для удаления яичников (овариэктомия), при раке почек, толстой кишки, молочной железы.

Эндоскопия нижних отделов ЖКТ — надежный метод диагностики заболеваний толстой кишки на всем ее протяжении. Исследование позволяет обнаруживать органические стенозы, в том числе вызванные эндофитным раком, и экзофитные опухоли, а также проводить их биопсию. Как правило, эндоскопию нижних отделов ЖКТ применяют после ирригоскопии по полученным рентгенологическим ориентирам. Для облегчения осмотра петли кишки раздувают воздухом. С помощью этого метода можно обнаружить признаки сдавления кишки извне опухолью другого органа или лимфатическими узлами. В лечебных целях используют для полипэктомии.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография — эндоскопический сочетанный с рентгенографией метод диагностики и лечения заболеваний органов панкреатобилиарной зоны, в основе которого лежит введение

контрастного вещества в желчевыводящие и панкреатические протоки, а при наличии механической желтухи — проведение лечебных мероприятий для ее устранения.

Цистоскопию используют в диагностике опухолей мочевого пузыря; в комбинации с хирургической эндоскопической системой (видеорезектоскоп) этот метод позволяет проводить малотравматические операции.

Таким образом, современная эндоскопия — мощный диагностический и лечебный комплекс, который позволяет выявлять новообразования, получать материал для морфологического исследования, определять на дооперационном этапе стадию опухолевого процесса, эффективно проводить малоннвазивные лечебные вмешательства.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ

Лабораторные методы исследования в онкологии применяют в диагностических целях для оценки тяжести состояния пациентов при планировании и во время лечения, а также для оценки возможных побочных эффектов терапии. Ряд диагностических тестов используют для оценки чувствительности опухоли к терапии и контроля рецидивов онкологического заболевания.

Общий анализ крови

Изменения периферической крови у онкологических больных неспецифичны: развиваются лейкопения или лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия. Общий анализ крови назначают с целью мониторинга состояния пациента во время лечения и после него.

Биохимический анализ крови

Мониторинг биохимических показателей крови во время лечения и после него позволяет оценить возможные побочные эффекты, в ряде случаев высокий или низкий уровень некоторых параметров может быть признаком заболевания.

При отдельных локализациях опухолей выявляют следующие биохимические сдвиги:

- ▶ при первичном раке печени повышается уровень щелочной фосфатазы;
- ▶ при раке поджелудочной железы повышается уровень липазы и амилазы, щелочной фосфатазы;
- ▶ при механической желтухе заметно повышается активность альдолазы и аминотрансфераз;
- ▶ при раке предстательной железы характерен высокий уровень кислой фосфатазы.

При раке молочной железы, почки, яичника, немелкоклеточном раке легкого и некоторых других локализациях развивается гиперкальциемия.

Один из побочных эффектов противоопухолевого цитостатического лечения — массивное поступление в кровеносное русло продуктов распада опухоли, в результате чего происходит сдвиг электролитного и кислотно-щелочного баланса и развиваются гиперкальциемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия, гипокальциемия. Наиболее часто подобные состояния развиваются при лечении лимфопролиферативных заболеваний, быстро растущих солидных опухолей. Клинические проявления нарушений электролитного и кислотно-щелочного равновесия — судорожный синдром, нарушения сознания, брадикардия, аритмия, кишечная непроходимость, почечная недостаточность.

Вследствие повышенного катаболизма и снижения детоксикационных возможностей при злокачественных новообразованиях происходит накопление в организме эндотоксинов, которые оказывают повреждающее действие на органы и системы. Нарушения метаболизма приводят к выбросу в кровь протеолитических ферментов, в результате чего образуются так называемые среднемолекулярные пептиды.

Гиперферментемия и молекулы средней массы — важнейшие факторы интоксикации. Под воздействием факторов эндогенной интоксикации у онкологических больных возникают гематологические сдвиги, среди которых на первый план выступает анемия.

Анализ мутаций в генах

Для оценки риска развития ряда наследственных форм рака проводят поиск специфических мутаций в генах, например мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, которые играют определенную роль в развитии РМЖ, рака яичников и других видов рака.

Цитогенетический анализ

Цитогенетический анализ используют для диагностики и планирования соответствующего лечения. С его помощью можно выявить изменения количества и/или структуры хромосом, лейкоцитов или клеток костного мозга пациента.

Иммунофенотипирование

Иммунофенотипирование проводят для идентификации клеток на основе специфических типов антигенов на поверхности клеток в основном с целью диагностики, стадирования и мониторинга рака крови и других гематологических заболеваний, включая лейкемии, лимфомы, миелодиспластические синдромы и миелолифферативные расстройства. Чаще всего для анализа используют образцы крови или костного мозга.

Онкологические маркеры

К маркерам злокачественного роста относят вещества различной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, белки, метаболиты. Концен-

трация маркеров коррелирует с массой опухоли, ее пролиферативной активностью, а в ряде случаев — и со степенью злокачественности. Один из главных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками — аномальная экспрессия генома, что обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных, эктопических белков, ферментов, антигенов, гормонов и др.

Существует два основных типа онкомаркеров:

- ▶ циркулирующие опухолевые маркеры;
- ▶ маркеры опухолевой ткани.

Циркулирующие маркеры

Циркулирующие онкомаркеры определяют в крови, моче, стуле и используют для оценки прогноза и рецидива, а также для мониторинга лечения пациента. Повышенный уровень циркулирующего онкомаркера может указывать на наличие злокачественного новообразования и быть полезным в диагностике, но не являются специфичными. Доброкачественные опухоли и хронические заболевания также могут сопровождаться повышением уровня определенных онкомаркеров. Более того, не у всех пациентов с определенным типом рака будет более высокий уровень опухолевого маркера, связанного с этим типом рака.

Циркулирующие онкомаркеры периодически оценивают на протяжении противоопухолевой терапии и после окончания лечения для диагностики рецидива. Из наиболее часто используемых онкомаркеров можно отметить опухолеассоциированные антигены, к которым относят СА-125 (используют с целью диагностики, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения рака яичников), СА-19-9 (применяют с целью выявления и контроля эффективности лечения рака поджелудочной железы и толстой кишки), ПСА (применяют для диагностики и оценки эффективности лечения РПЖ); к онкофетальным антигенам относят α -фетопротеин (применяют с целью диагностики и контроля эффективности лечения первичного рака печени и рака яичек), РЭА (используют для оценки эффективности лечения рака толстой кишки, желудка, молочной железы), кальцитонин (используют для оценки ответа на лечение, скрининга рецидива и оценки прогноза при медуллярном раке щитовидной железы), β -2-микроглобулин (измеряют в крови, моче или спинномозговой жидкости, а также для оценки прогноза и контроля ответа на лечение множественной миеломы, хронического лимфолейкоза и некоторых лимфом).

Определенный уровень концентрации циркулирующих онкомаркеров в крови позволяет судить о радикальности проведенного лечения, о возможном рецидиве опухоли, что позволяет применять их в динамическом наблюдении за онкологическими больными в процессе лечения и после его завершения.

Поскольку опухолевые маркеры можно использовать для прогнозирования реакции опухоли на лечение и прогноза, можно предполагать, что они также могут быть полезны в скрининговых тестах, направленных на раннее обнаружение рака, еще до появления каких-либо симптомов. Однако исследования, направленные на использование циркулирующих онкомаркеров для скрининга рака, показали, что эти маркеры недостаточно чувствительны и имеют низкую специфичность. Например, тест на ПСА широко использовали в развитых

странах для скрининга мужчин на рак простаты. Однако по мере того, как накапливались данные об ограничениях теста, включая низкую специфичность, в ряде стран появились рекомендации не использовать его для рутинного скрининга населения.

Маркеры опухолевых тканей

Маркеры опухолевых тканей определяют в образцах опухоли, которые получают во время биопсии. Их используют для диагностики, а также для стадирования и морфологической верификации рака; кроме того, такие маркеры часто могут быть полезны при оценке прогноза и выборе соответствующего лечения (таргетной терапии).

Маркеры опухолевой ткани, которые определяют с целью выявления пациентов-кандидатов на определенную таргетную терапию, называют «биомаркерами для лечения рака». «Тестированием биомаркеров» называют поиск генов, белков и других веществ, характерных именно для данной опухоли, поскольку злокачественные опухоли одной и той же локализации у каждого пациента имеют свой уникальный набор биомаркеров. Поиск биомаркеров для лечения рака могут также называть следующими синонимами: «тестирование опухоли», «генетическое тестирование опухоли», «геномное тестирование» или «геномное профилирование», «молекулярное тестирование» или «молекулярное профилирование», «соматическое тестирование», «определение подтипа опухоли». Некоторые методы лечения рака, включая таргетную терапию и иммунотерапию, могут быть эффективны только у пациентов с определенными биомаркерами опухоли. Например, онкологические больные с определенными генетическими изменениями в гене *EGFR* могут получать лечение ингибиторами *EGFR*. В этом случае тестирование биомаркеров выявляет, есть ли у пациента мутации гена *EGFR*, которые могут обеспечить ответ на терапию ингибиторами *EGFR*.

Среди биомаркеров для лечения рака наиболее часто применяют анализ рецепторов эстрогена и рецепторов прогестерона (для планирования гормональной терапии), анализ мутации гена *FGFR3* (таргетное лечение пациентов с раком мочевого пузыря), *PD-L1* (выявление пациентов с любыми формами рака для лечения ингибиторами иммунных контрольных точек).

Большинство тестов на биомаркеры, используемых для выбора метода лечения рака, выявляют генетические маркеры, некоторые выявляют белки или другие маркеры. Существуют тесты для определения одного или множества биомаркеров одновременно, которые называют «мультигенными тестами» или «панельными тестами», например тест *OncoType DX*, который позволяет изучить активность 21 различных генов для оценки индивидуального прогноза эффективности терапии больных РМЖ. Тесты могут быть предназначены для пациентов с одним определенным типом рака, например с РМЖ. Также существует набор тестов для определения биомаркеров, которые характерны для различных типов рака. При полноэкзомном секвенировании исследуют все гены, присутствующие в образце опухоли. При полногеномном секвенировании проводят анализ структуры всей ДНК (как внутри генов, так и вне) в образцах опухоли.

Определенные тесты на биомаркеры позволяют выявить количество генетических изменений в опухолевых образцах (так называемое бремя мутаций опухоли). Эта информация необходима для прогнозирования иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Тесты на биомаркеры, известные как жидкая биопсия, позволяют выявить в крови или других жидкостях биомаркеры раковых клеток. В настоящее время FDA одобрены два теста на жидкую биопсию — Guardant360 CDx и FoundationOne Liquid CDx.

Перспективные лабораторные тесты для диагностики рака

Определение количества раковых клеток в образце крови (циркулирующих опухолевых клеток) или ДНК раковых клеток может быть использовано для оценки ответа на лечение и выявления рецидива рака. Тесты, которые определяют последовательности большого количества генов одновременно с использованием методов секвенирования ДНК следующего поколения, разрабатывают для получения профилей мутаций генов солидных опухолей (например, рака легких). Такие тесты все еще изучают в клинических испытаниях и обычно не используют в клинической практике.

5.4. ЗНАЧЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ И ЕЖЕГОДНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЛЯ РАННЕГО РАСПОЗНАВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ. ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО РИСКА

Злокачественные новообразования — проблема высокой социальной значимости, поскольку эти заболевания приводят к утрате трудоспособности и инвалидизации значительной части населения. Предотвращение возникновения злокачественных новообразований заключается в комплексе мер по их первичной и вторичной профилактике. Первичная профилактика направлена на устранение или ослабление воздействия канцерогенных агентов на организм человека и повышение специфической и неспецифической сопротивляемости организма. Вторичная профилактика включает комплекс мероприятий по оздоровлению групп повышенного риска и раннюю диагностику опухолей.

Периодические профилактические осмотры всего населения при больших финансовых затратах позволяют выявить лишь незначительный процент больных со злокачественными новообразованиями. Из методов скрининга злокачественных новообразований наиболее распространены маммография у женщин старше 45 лет, взятие цитологических мазков с шейки матки, определение ПСА и пальцевое исследование простаты через прямую кишку у мужчин старше 50 лет, а также анализ кала на скрытую кровь. Флюорография органов грудной клетки как метод скрининга оказалась неэффективной.

Более оправданы целевые профилактические осмотры, которые проводят с целью ранней диагностики опухолей в группах повышенного риска по воз-

никновенно злокачественных новообразований. Группы повышенного риска формируют в участковых поликлиниках или цеховых врачебных участках. В такие группы входят больные с фоновыми и предраковыми заболеваниями, а также люди, находящиеся в постоянном контакте с канцерогенными веществами на производстве. Периодичность профилактических осмотров и объем диагностических мероприятий у данных категорий обследованных определяются нормативными документами Минздрава России.

Глава 6

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

6.1. ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Протоколы лечения онкологических заболеваний — обобщенный международный опыт лечения тысяч пациентов в стандартизованных условиях. При этом четко соблюдают принципы доказательной медицины: специальным образом отбирают пациентов для выявления реальной эффективности лекарств и сочетаний лечебных методов.

Для каждого вида рака разработано несколько эффективных протоколов лечения. Каждый пациент индивидуален в силу различного состояния организма и наличия сопутствующих соматических заболеваний, и опухолевые клетки разных пациентов чувствительны к разным препаратам.

Для того чтобы назначить конкретному пациенту необходимое именно ему лечение, стоит учесть массу факторов: общую клиническую картину, состояние здоровья больного, а также особенности имеющейся у него опухоли. Эти особенности определяют по результатам гистологических, иммуногистохимических, молекулярных и других специальных исследований. По результатам этих исследований онколог может сделать вывод о необходимости назначения того или иного препарата, проведении или непроведении определенных процедур. Например, препарат для таргетной терапии трастузумаб назначают только больным РМЖ, у которых по результатам иммуногистохимического или молекулярного исследования обнаружена гиперэкспрессия белка HER2; в других случаях этот препарат не принесет пользы.

Разработка протоколов лечения онкологических заболеваний

Среди организаций, занимающихся разработкой и публикацией рекомендаций по лечению онкологических заболеваний, можно выделить Европейское общество медицинской онкологии, Американское общество клинической онкологии, Европейское общество хирургов-онкологов, FDA, Европейскую организацию по изучению и лечению рака, Американское общество исследователей рака, Ассоциацию онкологов России, Российский научный центр рентгенорадиологии, российские национальные центры и др.

Каждая из этих организаций выпускает документы, в которых подробно прописаны рекомендации по диагностике, лечению и сопроводительному лечению онкологических заболеваний различных нозологий, а также прописаны

критерии оценки эффективности лечения, чтобы во время проведения терапии онколог мог оценить необходимость перехода к другому протоколу лечения либо продолжению уже проводимого.

6.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Классификация операций

Хирургическое вмешательство в онкологической практике включает диагностические и лечебные операции.

Диагностическая операция (биопсия опухоли, лапароскопия, диагностическая лапаротомия и др.) — один из финишных методов исследования. В последние годы в связи с развитием диагностических методов число подобных операций резко снизилось.

Лечебные операции — операции, направленные на устранение патологического очага (например, гастрэктомия, холецистэктомия, гемиколэктомия, пульмонэктомия, мастэктомия). Лечебные операции подразделяют на две группы: стандартные (типичные) и нестандартные.

В качестве примера приведем классификацию операций в онкологии на примере рака желудка.

▶ Стандартные операции:

- расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
- радикальные/нерадикальные (T1–3/T4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
- одноэтапные/многоэтапные.

▶ Нестандартные операции:

- Комбинированные операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - радикальные/нерадикальные (T1–3/T4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Сочетанные операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - радикальные/нерадикальные (T1–3/T4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Одномоментные операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - радикальные/нерадикальные (T1–3/T4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Циторедуктивные (туморредуктивные) операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - циторедукция (R0, R1, R2);
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Органосохраняющие операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - радикальные/нерадикальные (T1–2/T3–4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
 - одноэтапные/многоэтапные.

- Реконструктивно-восстановительные операции:
 - расширенные/нерасширенные (D3/D0–2);
 - радикальные/нерадикальные (T1–3/T4) (D1–2–3/D0) (M0/M1);
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Паллиативные операции:
 - одноэтапные/многоэтапные.
- Сочетания нестандартных операций.

Стандарт операции — исторически сложившийся и патогенетически необходимый объем хирургического вмешательства, достаточный для радикального лечения определенного патологического процесса. Эти операции считают основными в практической онкологии, они включены в федеральные стандарты как базовые, рекомендуемые операции при лечении онкологических больных.

Стандартные операции могут включать и операции на путях лимфатического оттока. Традиционно радикальные операции по поводу рака различной локализации включали обязательное моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов. Впервые такой подход предложил более 100 лет назад Холстед при хирургическом лечении РМЖ. С тех пор этот стандарт применяли и при хирургическом лечении других видов рака.

Стандартные расширенные операции отличаются выходом за пределы регионарного уровня и удалением отдаленных лимфатических узлов, например N.

Комбинированные операции, безусловно, носят нестандартный характер. Они сопровождаются выходом за пределы одного органа, анатомической зоны. Основным критерием при комбинированных операциях служит размер первичной опухоли (T).

Сочетанные операции в онкологии — хирургические вмешательства на одном или нескольких органах или тканях, выполненные по поводу различных заболеваний. Например, при раке желудка и желчнокаменной болезни необходима сочетанная операция — операция на желудке и холецистэктомия.

Сочетанные заболевания могут быть этиопатогенетически взаимосвязаны. Тогда сочетанная операция носит обязательный характер.

Другая группа сочетанных заболеваний — патологические состояния, в развитии которых не обнаружена этиопатогенетическая связь (индифферентные сочетания). Примерами таких заболеваний могут служить рак желудка и грыжа, рак толстой кишки и хронический холецистит и др. В таких случаях сочетанная операция должна быть особенно тщательно обоснована.

Выделяют сочетанные операции в абдоминальной хирургии и условно делят их на операции только на органах брюшной полости и операции на органах брюшной полости и других областях.

Если сочетанные операции выполняют по поводу различных заболеваний, то одномоментные операции — по поводу одного заболевания (рака).

Одномоментные операции выполняют при синхронных первично-множественных новообразованиях. Примеров можно привести множество. При раке толстой кишки и тела матки возможны гемиколэктомия (как вариант) и экстирпация матки. Одномоментные операции могут быть реализованы и тогда, когда имеются рецидив рака и новая опухоль, злокачественная и доброкачественная опухоль и т.д.

Циторедуктивные операции направлены на уменьшение объема опухоли, когда радикально удалить опухоль не представляется возможным. Это, как правило, происходит при T3–T4. Кроме того, при M1 (отдаленные метастазы) операции тоже рассматривают как циторедуктивные. Выделяют три степени циторедукции.

Паллиативные и симптоматические операции направлены на устранение тягостных симптомов заболевания, улучшение качества жизни. К группе этих операций относят стомирование и наложение обходных анастомозов.

Органосохраняющие операции выполняют на начальных стадиях рака, при наличии строгих показаний. В принципе за этими хирургическими вмешательствами будущее, однако реалии жизни свидетельствуют о другом. Запущенность, даже при опухолях наружных локализаций, достаточно высока, что сдерживает развитие этого направления.

Сложнейший раздел онкологии — реконструктивно-восстановительные операции, которые выполняют при рецидивах рака, болезнях оперированного органа, других патологических синдромах, влияющих на качество жизни больного.

Необходимо отметить, что у одного больного могут быть выполнены различные комбинации операций — стандартная + нестандартная, симультанная + органосохраняющая и т.д.

Операции в онкологии бывают запланированные и незапланированные, в том числе вынужденные. Эти операции можно также рассматривать как радикальные и нерадикальные. Кроме того, выделяют первичные операции и повторные вмешательства. Необходимо отметить, что повторные операции отличаются значительной травматичностью, нарушением анатомических взаимоотношений, возможностью повреждения паренхиматозных и полых органов.

Принципы радикальных операций четко разработаны. Линия пересечения пораженного органа должна находиться, безусловно, в пределах здоровых тканей.

Объем удаляемой части зависит от макроскопической формы опухоли. В тех случаях, когда опухоль прорастает в окружающие ткани, возникает необходимость резекции двух или более органов. Такие операции называют комбинированными. Для соблюдения принципа футлярности все пораженные органы удаляют одним блоком.

Клиницисты еще в процессе обследования больного должны решить вопрос о характере и объеме хирургического вмешательства. О степени распространения злокачественных опухолей грудной клетки или брюшной полости судить трудно, поэтому окончательное решение о возможности радикальной операции в этом случае принимают во время операции после тщательного осмотра внутренних органов. При этом у ряда больных обнаруживают неудалимые метастазы или обширное прорастание опухоли в окружающие органы и ткани. В таких случаях операция нередко ограничивается только обследованием органов грудной клетки или брюшной полости без лечебных манипуляций.

В связи с возможностью такого исхода приняты два специальных термина — «операбельность» и «резектабельность», характеризующие качество дооперационной диагностики рака внутренних органов. Под операбельностью понимают отношение числа больных раком того или иного органа, подвергнутых

оперативному вмешательству, к общему числу больных с этой же опухолью, госпитализированных в лечебное учреждение. Соответственно, больных, у которых до операции не установлена запущенная стадия опухоли, называют операбельными. Резектабельность означает отношение числа больных, которым удалось выполнить радикальное оперативное вмешательство, к общему числу госпитализированных больных с той же опухолью.

6.3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Модели и методы для изучения противоопухолевой активности различных соединений

Изучение новых лекарственных препаратов состоит из доклинических исследований и клинических испытаний. В экспериментальной онкологии используют многочисленные модели клеточных линий и опухолей животных, которые в той или иной степени подобны опухолям человека. Полученные данные с учетом особенностей моделей переносят в клиническую практику, где их подвергают корректировке или отвергают вовсе.

Спонтанные опухоли обнаруживают у животных, не подвергшихся каким-либо воздействиям со стороны экспериментатора. Классические объекты экспериментальной онкологии — мыши, крысы, кролики, куры, обезьяны. Они привлекают исследователей легкостью наблюдения, возможностью измерения и получения штаммов перевиваемых опухолей.

Перевиваемые опухоли позволяют получить более воспроизводимые и статистически достоверные результаты на меньшем числе животных. Трансплантация любой спонтанной или индуцированной опухоли в пределах одной линии лабораторных животных (например, мышей) всегда успешна. Перевиваемый штамм, т.е. опухоль, сохраняющую свои свойства при последующих перевивках, можно подвергнуть замораживанию и длительному хранению в жидком азоте. В онкологических центрах и лабораториях существуют банки, где хранятся сотни перевиваемых штаммов опухолей, в том числе метастазирующих и обладающих лекарственной устойчивостью. Для прививания человеческих опухолей животным необходимо использование специально выведенных безтимусных мышей, у которых отсутствует Т-клеточный иммунитет. Все цитостатики, применяющиеся в настоящее время в онкологической практике, были испытаны и проявили противоопухолевую активность в отношении тех или иных перевиваемых опухолей животных.

Клинические испытания (исследования) подразделяют на несколько этапов.

- ▶ В исследованиях I фазы, обычно включающих 20–30 пациентов, изучают токсичность и фармакокинетику препарата, с помощью постепенного увеличения дозы подбирают максимально переносимую дозу. Учитывая канцерогенность и тератогенность многих онкологических препаратов, исследования I фазы в онкологии проводят на больных онкологическими заболеваниями, а не на здоровых добровольцах.
- ▶ В исследованиях II фазы изучают эффективность препарата в уже установленной ранее дозе и режиме применения на отобранной группе пациен-

тов с определенной нозологией или молекулярным нарушением (в случае таргетного препарата). Численность пациентов в исследованиях II фазы обычно варьирует от нескольких десятков до сотни.

- ▶ Испытания III фазы — рандомизированные исследования, в которых часть пациентов, выбранных случайным образом, получают стандартную терапию, а другая — исследуемый препарат. За редким исключением лишь в исследованиях III фазы удастся получить убедительные данные о преимуществе нового лечения.
- ▶ В ряде ситуаций проводят исследования IV фазы — пострегистрационные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость терапии уже в более широкой клинической практике с менее строгими критериями отбора больных.

Принципы лекарственного лечения

Использование противоопухолевых препаратов основано на понимании механизмов опухолевого роста, основных фармакологических механизмов действия лекарственных средств, механизмов лекарственной резистентности. Последние научные достижения в области молекулярной онкологии позволяют идентифицировать большое количество потенциальных мишеней для новых противоопухолевых агентов. Противоопухолевая лекарственная терапия в настоящее время включает несколько крупных групп препаратов: цитостатики (собственно химиотерапия), эндокринотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия.

Биологическое поведение опухолей и их ответ на лекарственную терапию зависят от индивидуального потенциала опухолевых клеток к пролиферации.

Опухолевые клетки можно разделить на три основные популяции:

- ▶ завершившие деление и дифференцировку;
- ▶ продолжающие деление;
- ▶ находящиеся в состоянии покоя, но способные вступить в клеточный цикл.

Известно, что клеточный цикл состоит из четырех последовательных фаз, в течение которых клетка готовится к митозу и проходит его.

Фазы клеточного цикла регулируются специфическими сигнальными белками. Ряд цитостатиков обеспечивает реализацию цитотоксического эффекта в строго специфических фазах клеточного цикла.

Лекарственное противоопухолевое лечение включает:

- ▶ химиотерапию (с помощью цитостатиков);
- ▶ гормонотерапию;
- ▶ биотерапию.

Химиотерапия

Классификация противоопухолевых цитостатиков в зависимости от механизма действия:

- ▶ алкилирующие агенты;
- ▶ антиметаболиты;
- ▶ противоопухолевые антибиотики;

- ▶ антимитогенные препараты;
- ▶ ингибиторы ДНК-топоизомераз I и II.

Алкилирующие агенты

Алкилирующие агенты реализуют противоопухолевый эффект в отношении пролиферирующих опухолевых клеток независимо от периода клеточного цикла (т.е. не являются фазоспецифичными). Препараты этой группы повреждают макромолекулы (ДНК, РНК) путем реакции алкилирования, т.е. замещения атома водорода на алкильную группу. В результате образуются поперечные сшивки и разрывы ДНК, нарушающие процесс репликации; появляются дефектные нуклеотиды; возникают мутации и гибель клеток. При неизменной дозе цитостатика доля поврежденных клеток постоянна. Помимо цитотоксического эффекта алкилирующие средства оказывают мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие. К препаратам этой группы относят производные хлорэтиламинов (циклофосфамид, ифосфамид) и этилениминов (тиотепа), эфиры дисульфоновых кислот (бусульфан), производные нитрозометилмочевин (кармустин, ломустин, стрептозоцин, фотемустин), комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), триазены (дакарбазин, прокарбазин, темозоломид).

Алкилирующие агенты обладают широким спектром противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в лечении практически всех чувствительных к лекарственной терапии злокачественных опухолей.

Дозолимитирующая токсичность большинства из них представлена угнетением кроветворения, часто носящим стойкий и глубокий характер. Для цисплатина наиболее серьезное осложнение — развитие кумулятивной нефротоксичности, проявляющейся синдромом почечной недостаточности. Профилактика этой побочной реакции включает назначение достаточной внутривенной водной нагрузки (до 5000 мл/сут) и мочегонных средств, а также постоянный контроль клиренса креатинина при использовании цисплатина. Следует также отдельно отметить дозолимитирующую токсичность оксалиплатина, выражающуюся в развитии острой (в течение 2 сут) и хронической сенсорной нейропатии (парестезии, дизестезии, гипестезии). Характерное осложнение терапии ифосфамидом и циклофосфамидом (в высоких дозах) — развитие геморрагического цистита вследствие повреждающего воздействия на слизистую оболочку мочевыводящих путей метаболита этих цитостатиков (акролеина). Профилактические мероприятия включают водную нагрузку, стимуляцию диуреза и назначение специфического антидота — месны (Уромитексана[®]).

Антиметаболиты

Антиметаболиты — структурные аналоги веществ, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. Включение антиметаболитов в макромолекулу опухолевой ДНК приводит к нарушению синтеза нуклеотидов и, как следствие, к гибели клетки. Наибольшую цитостатическую активность они проявляют в отношении интенсивно пролиферирующих опухолевых клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла (т.е. эти препараты фазоспецифичны). Зависимость доза—эффект у антиметаболитов нелинейная; после достижения определенно-

го уровня дальнейшее повышение дозы не сопровождается увеличением доли гибнущих клеток. Однако эта доля возрастает с увеличением времени воздействия, поскольку новые клетки успевают вступить в период S.

К препаратам этой группы относят антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат, пеметрексед), аналоги пиримидина (фторурацил, тегафур, капецитабин, штарабин, гидроксикарбамид, гемцитабин), аналоги пурина (флударабин, меркаптопурин, тиогуанин), аналоги аденозина (кладрибин¹).

Метотрексат ингибирует активность фермента дигидрофолатредуктазы, который, восстанавливая дигидрофолат до активной формы — тетрагидрофолата, переносит одноуглеродные группы (метильная, метиленовая, метенильная и др.). Меркаптопурин включается в процесс превращения пуринов, нарушая синтез нуклеотидов, в результате чего в пролиферирующих клетках в S-фазе клеточного цикла прекращается синтез ДНК.

Гемцитабин внутри опухолевой клетки метаболизируется под действием нуклеотидкиназ на активные дифосфатные и трифосфатные нуклеозиды. Дифосфатные нуклеотиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, тем самым замедляя синтез ДНК; трифосфатные нуклеотиды, встраиваясь в нить ДНК, приводят к полному ингибированию синтеза ДНК и, образуя дополнительный нуклеотид, предотвращают процессы репарации ДНК.

Антиметаболиты широко применяют в лекарственной терапии больных раком пищевода, желудка и толстой кишки, головы и шеи, молочной железы, остеогенными саркомами.

Дозолимитирующая токсичность представлена угнетением кроветворения, мукозитом, диареей.

Противоопухолевые антибиотики

Противоопухолевые антибиотики — продукты жизнедеятельности грибов и микроорганизмов. Препараты этой группы действуют независимо от периода клеточного цикла и наиболее успешно их применяют при медленно растущих опухолях с низкой ростовой фракцией.

Наиболее широко в клинической практике применяются антрациклиновые антибиотики (доксорубин, эпирубин, идарубин), блеомицин, дактиномицин, митомин, иксабепилон.

Механизм действия антрациклинов и дактиномицина обусловлен подавлением синтеза нуклеиновых кислот за счет связывания (интеркаляции) пар азотистых оснований, нарушения поддержания спиральной формы ДНК путем блокады топоизомеразы II. Дактиномицин широко применяют в режимах комплексной терапии большинства детских солидных опухолей.

Наибольший спектр противоопухолевой активности у доксорубина: этот препарат высокоэффективен в отношении РМЖ, сарком костей и мягких тканей, саркомы Юинга, лимфом. Дозолимитирующая токсичность антрациклинов включает угнетение кроветворения и развитие рефрактерной дилатационной кардиотоксичности. Максимальная кумулятивная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м².

Блеомицин подавляет образование ДНК, вызывая фрагментацию этой нуклеиновой кислоты. Особенность препарата — практически отсутствие миело-

токсичности. Дозолимитирующая токсичность представлена пульмонитами, в ряде случаев приводящими к летальным осложнениям. По этой причине не рекомендовано превышать кумулятивную дозу препарата (360 мг). Блеоминици применяют главным образом в комплексной терапии герминогенных опухолей, лимфомы Ходжкина.

Митоминци по механизму действия — алкилирующий препарат. Основная дозолимитирующая токсичность этого препарата — длительное глубокое угнетение всех ростков кроветворения. В последние годы в системной терапии митоминци применяют все реже, однако этот препарат по-прежнему успешно используют для профилактики местного рецидива после удаления поверхностного рака мочевого пузыря, вводя его внутривезикулярно.

Противоопухолевые средства растительного происхождения

Данную группу лекарственных средств объединяет их исходный источник происхождения — растительные средства. В настоящее время данные препараты в большинстве случаев нарабатывают путем химического синтеза.

Противоопухолевые препараты растительного происхождения представлены четырьмя основными группами:

- ▶ алкалоиды барвинка розового;
- ▶ алкалоиды тисового дерева;
- ▶ подофиллотоксины (из подофилла щитовидного);
- ▶ алкалоиды безвременника великолепного.

За исключением подофиллотоксинов (этопозид), являющихся ингибиторами топоизомеразы II, остальные группы препаратов растительного происхождения — митотические яды.

Точка приложения действия митотических ядов — микротрубочки митотического аппарата. К таким ядам относят вещества растительного происхождения: из барвинка розового — винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, винорелбин), из коры тисового дерева — таксаны (доцетаксел, паклитаксел, кабазитаксел), синтетический препарат эрибулин, противоопухолевый антибиотик иксабепилон. Механизм действия винкаалкалоидов заключается в денатурации тубулина, входящего в состав микротрубочек митотического веретена, что приводит к деполимеризации тубулина и остановке митоза. Механизм действия таксанов противоположен: они ускоряют сборку микротрубочек, но нарушают их деполимеризацию, приводя к образованию избытка дефектных микротрубочек. В результате клетки задерживаются в фазе митоза, их цитоскелет повреждается и наступает гибель. Эрибулин — один из новых противоопухолевых препаратов растительного происхождения, относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Эрибулин ингибирует фазу роста микротрубочек, ведет к формированию нефункционирующих тубулиновых комплексов, что приводит к блокаде клеточного цикла в фазе G₂/M. В результате длительной блокировки митоза наступает апоптотическая гибель клетки.

Дозолимитирующая токсичность большинства антимиотических цитостатиков включает угнетение кроветворения, периферическую полинейропатию

и аллергические реакции (для таксанов), паралитическую кишечную непроходимость (для винбластина). Препараты этой группы широко применяют для лечения больных РМЖ, яичников, бронхов, лимфом, сарком мягких тканей, опухолей ЖКТ.

Ингибиторы ДНК-топоизомераз I и II

Топоизомеразы — ферменты, устраняющие гиперспирализацию ДНК путем последовательного «разрезания» и «сшивания» ее цепей. При этом топоизомераза I взаимодействует с одной цепью ДНК, а топоизомераза II — сразу с обеими. Нормальное функционирование этих ферментов необходимо для процессов транскрипции, репликации и митоза. ДНК-топоизомеразы служат мишенями для целого ряда цитостатиков. Производные камптотецина (иринотекан, топотекан) ингибируют активность топоизомеразы I, эпиподофиллотоксины (этопозид) и антибиотики группы антрациклинов — топоизомеразы II. Эти агенты вызывают повреждение ДНК, приводящее к гибели опухолевой клетки. Ингибиторы топоизомераз I и II наиболее активны в фазах клеточного цикла G₂ и M (т.е. они фазоспецифичны).

Дозолимитирующая токсичность иринотекана представлена нейтропенией и диареей; остальных ингибиторов топоизомераз — угнетением гранулоцитарного роста кроветворения.

Показания к применению иринотекана — рак толстой кишки; топотекана — рак яичников, мелкоклеточный рак легкого. Этопозид успешно применяют в лечении больных герминогенными опухолями яичка, лимфопролиферативными заболеваниями, раком легкого.

Основы гормонотерапии злокачественных опухолей

Эндокринотерапия, или антигормональная гормонотерапия, — метод лечения злокачественных опухолей посредством удаления источника гормонов, подавления их синтеза или блокирования действия гормонов на опухоли, возникающие в гормонозависимых органах.

Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов. Гормоны регулируют рост и функцию многих органов и систем посредством взаимодействия с клеточными рецепторами. Ряд опухолей сохраняют эту зависимость от гормонов, которые остаются необходимыми стимуляторами их роста. Наличие в опухоли гормональных рецепторов, определяемых иммуногистохимически, — необходимое условие эффективности гормонотерапии. К гормонозависимым опухолям относят РПЖ, РМЖ, рак эндометрия, нейроэндокринные опухоли, некоторые варианты опухолей мезенхимального происхождения.

Уменьшить гормональное воздействие на опухоль можно несколькими путями:

- ▶ прекратить физиологический синтез гормонов железами внутренней секреции (хирургическая или лучевая кастрация, применение агонистов или антагонистов релизинг-факторов);
- ▶ уменьшить синтез гормонов в жировой и самой опухолевой ткани из предшественников (ингибиторы ароматазы, митотан, абиратерон);
- ▶ заблокировать гормональные рецепторы в самой опухоли (антиэстрогены и антиандрогены).

- Противоопухолевую гормонотерапию можно разделить на следующие группы.
- ▶ **Андрогенные средства** (производные тестостерона). Ранее данные препараты активно применяли в лечении гормонозависимого РМЖ. Однако с конца XX в., с появлением препаратов других классов, андрогенные средства из-за большого числа побочных эффектов практически не используют.
 - ▶ **Эстрогенные средства** (диэтилстильбэстрол, эстрамуэтин, этинилэстрадиол и др.). В 1940–1990-е годы эстрогены использовались в терапии рефрактерного к кастрации РПЖ. Как и андрогены, эти препараты в последние годы практически не применяют из-за большого числа побочных эффектов, главным образом, со стороны сердечно-сосудистой системы.
 - ▶ **Гестагенные средства** — гестагены, прогестины (медроксипрогестерон, мегестрол и др.). Гестагены применяют в лечении рака эндометрия, в качестве 3–4-й линии гормонотерапии РМЖ, а также в комплексной терапии опухолевой кахексии.
 - ▶ **Антагонисты эстрогенов** — антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант). Антиэстрогены обратимо (тамоксифен) или необратимо (фулвестрант) блокируют эстрогеновые рецепторы, предотвращая образование комплекса рецептора с 17-бета-эстрадиолом. Тамоксифен до сих пор остается одним из основных препаратов в лечении РМЖ; его можно применять как в пре-, так и в постменопаузе. В качестве адъювантной гормонотерапии тамоксифен можно назначать в течение 5–10 лет после хирургического вмешательства. Фулвестрант — современный антиэстроген, применяемый у пациенток с выключенной функцией яичников (естественная менопауза, хирургическая или медикаментозная кастрация) в качестве 1–2-й линий гормонотерапии метастатического РМЖ.
 - ▶ **Антагонисты андрогенов** — антиандрогены (флутамид, бикалутамид, энзалутамид, апалутамид, даролутамид). Применяют в лечении РПЖ совместно с хирургической или медикаментозной кастрацией. Особое место занимает препарат абиратерон, блокирующий фермент 5-альфа-редуктазу, что препятствует синтезу тестостерона в самой опухолевой ткани и надпочечниках.
 - ▶ **Гипоталамические факторы** — агонисты релизинг-гормонов (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин, трипторелин). В основе их действия лежит влияние на высвобождение гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) гипофизом, в результате чего развивается медикаментозная кастрация как у мужчин, так и у женщин. Применяют в лечении рака молочной и предстательной желез.
 - ▶ **Ингибиторы ароматазы** (анастрозол, летрозол, эксеместан) инактивируют фермент (ароматазу), ответственный за превращение андрогенов, образующихся в надпочечниках и периферических тканях, в эстрогены. В результате содержание эстрогенов у больных РМЖ в период менопаузы значительно снижается. Различают нестероидные препараты (анастрозол, летрозол), обратимо ингибирующие ароматазу, и стероидные (эксеместан), вызывающие необратимое подавление активности фермента.

Ингибиторы ароматазы широко применяют у больных рецепторположительным раком молочной железы в качестве адъювантной терапии или при метастатической форме заболевания. Препараты этой группы активны только у пациенток с выключенной функцией яичников (естественная, хирургическая или медикаментозная менопауза).

- ▶ Ингибитор биосинтеза гормонов надпочечников (митотан) применяют в лечении гормонально активного рака коры надпочечников.
- ▶ Глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон и др.). Противоопухолевой активностью обладают только при острых лейкозах и лимфопролиферативных новообразованиях; при лечении в этих случаях они входят в состав комбинированных режимов химиотерапии. Помимо этого, глюкокортикоиды включают в режимы полихимиотерапии, назначают в качестве симптоматических средств при метастатическом поражении печени, компрессии спинного мозга, отеке головного мозга, для профилактики тошноты и рвоты, обусловленной цитостатиками.
- ▶ Аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид) применяют в качестве симптоматической терапии у пациентов с карциноидным синдромом. При высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях они обладают и антипролиферативной активностью.

Иммунотерапия злокачественных опухолей

Возможность собственной иммунной системы распознавать опухоль как чужеродный агент и уничтожать ее была известна достаточно давно. Для ряда опухолей описаны случаи спонтанных регрессий. В конце XIX в. американский хирург-онколог Уильям Коли стал применять противоопухолевую вакцину, состоящую из смеси различных бактерий.

Различные подходы к иммунотерапии злокачественных новообразований можно условно разделить на следующие группы.

- ▶ Неспецифическая стимуляция иммунных реакций:
 - стимуляция эффекторных клеток цитокинами (интерфероны и ИЛ-2);
 - блокада контрольных точек иммунного ответа (CTLA-4, PD-1).
- ▶ Активная иммунизация для усиления реакции собственной иммунной системы (противоопухолевые вакцины).
- ▶ Пассивное введение активированных иммунных клеток с противоопухолевой активностью.

Цитокины

Цитокины — биологически активные вещества белковой природы, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Основные функции цитокинов — регуляция гемопоеза и иммунного ответа, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и т.п.

Семейство интерферонов — группа секреторных гликопротеидов, обладающих рядом биологических свойств. В клинической онкологии наибольшее значение имеют следующие эффекты интерферонов: подавление пролиферации опухолевых клеток, регуляция процессов клеточной дифференцировки, стимуляция апоптоза, повышение активности эффекторов естественного

и специфического иммунитета, потенцирование противоопухолевого действия цитостатиков. Интерферон- α обладает умеренной противоопухолевой активностью в отношении рака почки, меланомы кожи, волосатоклеточного лейкоза, высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей.

Наиболее востребованный препарат из семейства интерлейкинов — ИЛ-2, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами. ИЛ-2 стимулирует иммунный ответ за счет дальнейшей активации Т-клеточных популяций, способствует синтезу ряда цитокинов и антител В-лимфоцитами. Препарат применяют в лечении больных диссеминированным раком почки и меланомой кожи. ИЛ-2 был первым противоопухолевым препаратом, показавшим способность не только вызывать объективный ответ, но и приводить к излечению небольшой части пациентов.

Терапия цитокинами достаточно токсична; наиболее частые побочные эффекты — лихорадка и астения. Внутривенное введение высоких доз ИЛ-2 осложняется развитием синдрома повышенной проницаемости капилляров, что приводит к сердечной недостаточности, а в ряде случаев — к летальным исходам. Токсичность, а также появление новых, более эффективных, препаратов для лечения меланомы и рака почки привели к значительному ограничению их применения.

Блокада контрольных точек иммунного ответа

Бум иммунотерапии в последние годы связан с открытием клинического значения так называемых контрольных точек иммунного ответа. В 2018 г. за изобретение ингибиторов контрольных точек Нобелевскую премию по медицине присудили Джеймсу Эллисону из США и Тасуку Хондзе из Японии. Иммунная терапия не обладает самостоятельным противоопухолевым эффектом, она заставляет иммунные клетки убивать опухоль. В англоязычной литературе говорят, что она «снимает иммунитет с тормоза». Цитотоксические Т-лимфоциты — основные эффекторы в противоопухолевом иммунитете. Для активации этих лимфоцитов антигенпрезентирующие клетки (чаще всего — дендритные клетки) в лимфатических узлах должны представить им опухолевые антигены. Рецептор CTLA-4 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов, и его активация оказывает ингибирующий эффект на цитотоксические Т-лимфоциты. В норме это служит защитой от аутоиммунных реакций, однако в ряде случаев становится причиной анергии противоопухолевого иммунитета. Блокада CTLA-4 моноклональными антителами (ипилимумаб) приводит к активации цитотоксических Т-лимфоцитов.

PD-1 (рецептор программируемой смерти) — другой рецептор, находящийся на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов и вовлеченный в позднюю, эффекторную фазу. Лиганды PD-1 — PD-L₁ и PD-L₂ — экспрессируются в норме рядом клеток организма, взаимодействуют с PD-1 и предотвращают таким образом аутоиммунные реакции. Многие опухолевые клетки также обладают способностью синтезировать PD-L₁, что приводит к анергии противоопухолевого иммунитета. Разработан ряд моноклональных антител, блокирующих PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб, авелумаб, дурвалумаб) или PD-L₁ (атезолизумаб). Анти-CTLA-4 и анти-PD антитела у части пациентов вы-

вызывают иммуноопосредованные реакции, связанные с чрезмерной активацией собственной иммунной системы в отношении здоровых тканей организма. В результате этого могут поражаться все органы и системы, чаще всего кожа, кишечник, легкие, железы внутренней секреции. Анти- PD_1 антитела обладают значительно лучшей переносимостью и эффективностью по сравнению с анти-CTLA-4.

В настоящее время анти-CTLA антитела зарегистрированы для лечения меланомы; анти- PD антитела — для лечения немелкоклеточного рака легкого, меланомы, почки, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака пищевода, желудка, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы Ходжкина, рака кожи, опухолей с микросателлитной нестабильностью. Анти- $PD-1$ антитела можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками или таргетной терапией. Совместное применение анти- $PD-1$ и анти-CTLA-4 антител при ряде опухолей обладает большей эффективностью по сравнению с монотерапией анти- $PD-1$ (рак почки, немелкоклеточный рак легкого, меланома). Особенность противоопухолевого ответа в этом случае — ремиссии, нередко длящиеся годами, что позволяет говорить о возможности излечения больных опухолями, ранее считавшимися incurable.

Противоопухолевые вакцины

Противоопухолевые вакцины создают на основе выделенных опухолевых пептидов, цельных опухолевых клеток, дендритных клеток, рекомбинантных вирусов, белков теплового шока. Данные вакцины приводят к активации Т-лимфоцитов, однако противоопухолевый ответ в большинстве случаев слаб. Единственный положительный пример — вакцина сипулейцел-Т (Провенж[®]), применяемая у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Пассивное введение активированных иммунных клеток с противоопухолевой активностью

Пассивное введение активированных иммунных клеток с противоопухолевой активностью — одно из перспективных направлений в иммунотерапии. С этой целью выделяют собственные Т-лимфоциты пациента, которые *in vitro* культивируют с одним ИЛ-2, образуя лимфоцит-активированные киллеры. Другой, более современный подход — выделение и культивирование инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, полученных при ее биопсии, культивирование их *in vitro* с последующим обратным введением пациенту совместно с высокими дозами ИЛ-2, необходимого для их функционирования. К сожалению, данный подход показал свою эффективность лишь при меланоме. Дальнейшее совершенствование активирования Т-лимфоцитов привело к созданию генетически модифицированных Т-лимфоцитов, которым искусственно внедряют рецептор, специфичный к необходимому опухолевому антигену. Наибольшую эффективность обеспечивают Т-лимфоциты с химерными рецепторами антигена (известные как CAR-Т-лимфоциты), способные оказывать эффекторное воздействие без главного комплекса гистосовместимости. Важное условие для создания терапии Т-клетками с химерными рецепторами антигена — идентификация антигенов, не представленных в нормальных тканях, так как в про-

тивном случае лечение будет крайне токсично. В 2017 г. терапия Т-клетками с химерными рецепторами антигенов (известна как CAR-T-терапия) была зарегистрирована FDA для лечения некоторых онкогематологических заболеваний. Широкому распространению препятствуют сложность изготовления и высокая стоимость этого метода, составляющая сотни тысяч долларов.

Таргетная терапия

Быстро растущей группой противоопухолевых препаратов, появившихся в конце 1990-х гг., стала группа таргетных (от англ. target — цель) препаратов. Данное название условно показывает основное их отличие от классических цитостатиков, которые оказывают воздействие, неспецифически поражая ДНК как опухолевых, так и здоровых клеток. Таргетная терапия подразумевает идентификацию конкретной мишени — рецептора, мутированного гена — воздействие на которую реализует противоопухолевый эффект. Наличие известной мишени к препаратам часто дает возможность предсказать их эффективность с помощью различных методов: уровень гиперэкспрессии рецептора — иммуногистохимическим методом; наличие активирующих мутаций и других перестроек определенных генов — с помощью полимеразной цепной реакции, секвенирования или гибридизации *in situ*.

Существуют две основные группы таргетных препаратов, различающихся по механизму действия, — моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ.

Моноклональные антитела

Моноклональные антитела — IgG, содержащие Fc-фрагмент и связывающий активный домен. Моноклональные антитела синтезируют в клеточных линиях, в которые генно-инженерным способом внедряют способность образовывать только одно антитело с высокой аффинностью (связывающей способностью) к необходимому рецептору. В зависимости от содержания мышинного белка, необходимого для синтеза активного домена, различают химерные (30%), гуманизированные (5–10%) и полностью человеческие (0%) антитела. В основе механизма действия моноклональных антител лежит блокада рецептора, в результате чего не происходит его лиганд-опосредованная активация. Другой механизм действия — антител-зависимая цитотоксичность.

Моноклональные антитела можно применять как самостоятельно, так и в комбинации с цитостатиками (последний вариант используют чаще). Наибольшие успехи связаны с применением анти-HER2 антител (трастузумаб, пертузумаб) при HER2-положительном РМЖ, анти-CD20 антител (ритуксимаб) — при В-клеточных неходжкинских лимфомах, анти-EGFR антител (цетуксимаб, панитумумаб) — при колоректальном раке, антиангиогенных антител (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) — при многих опухолях, упоминавшихся выше.

Ингибиторы тирозинкиназ

Ингибиторы тирозинкиназ — группа препаратов, блокирующих ферменты тирозинкиназы. Тирозинкиназы участвуют в передаче сигналов внутри клетки. Когда определенные белки, взаимодействующие с рецептором (лиганды), при-

ведут к его активации, тирозинкиназа, расположенная на рецепторе, в ответ на это осуществляет присоединение фосфора (фосфорилирование) к белкам, что приводит к мгновенному изменению их конфигурации и свойств.

Ингибиторы тирозинкиназ — низкомолекулярные соединения, позволяющие применять их перорально.

Первый ингибитор тирозинкиназ — иматиниб, блокирующий C-KIT, VEG-Abl, и PDGFR и показавший высокую эффективность в лечении хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей. Позже появилось множество препаратов, насчитывающих в настоящее время несколько десятков, блокирующих самые разнообразные мишени. В основном применяют следующие ингибиторы тирозинкиназ:

- ▶ ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) — гефитиниб, лопатиниб, осимертиниб — при немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене *EGFR*;
- ▶ ингибиторы ALK (кризотиниб, церитиниб, алектиниб) — при немелкоклеточном раке легкого с перестройкой в гене *ALK*;
- ▶ ингибитор ROS1 (кризотиниб) — при немелкоклеточном раке легкого с перестройкой в гене *ROS1*;
- ▶ ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и MEK (траметиниб, кобиметиниб) — при опухолях с мутацией в гене *BRAF*;
- ▶ ингибитор RET (вандетаниб) — при медуллярном раке щитовидной железы;
- ▶ ингибиторы NTRK1/2 — при опухолях с перестройкой в генах *NTRK1/2*;
- ▶ ингибиторы тирозинкиназ с антиангиогенной активностью, блокирующие VEGFR и ряд других генов (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб) — при раке почки, печени, колоректальном раке.

Колонистимулирующие факторы в онкологии

Угнетение костномозгового кроветворения, обусловленное проведением цитостатического лечения, проявляется нейтропенией, анемией и, реже, тромбоцитопенией различной степени тяжести.

Нейтропения, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов < 2000 в 1 мкл — наиболее частое осложнение цитостатической терапии. Она увеличивает риск возникновения инфекционных осложнений у онкологических больных, ведет к необходимости удлинения интервалов между циклами химиотерапии, а также уменьшения доз, что сопровождается снижением эффективности лечения.

Наиболее серьезное, представляющее угрозу для жизни больного, проявление нейтропении — фебрильная нейтропения, определяемая как снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл в сочетании с повышением температуры тела выше $38-38,2$ °C. К факторам риска ее возникновения относятся предшествующая химиотерапия, лучевая терапия на область таза или позвоночник, тяжелое общее состояние больного, снижение иммунитета, наличие хронических инфекций и т.п. Развитие фебрильной нейтропении у ослабленных и пожилых больных с малыми резервами костномозгового кроветво-

рения сопровождается присоединением бактериальной и грибковой инфекции, часто приобретающей генерализованный характер.

При фебрильной нейтропении необходимо немедленно начать терапию, основанную на применении антибиотиков. При удовлетворительном общем состоянии пациента, отсутствии других явных признаков инфекции, артериальной гипотензии, выраженной диарее и стоматита возможно проведение антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Обычно применяют двойную комбинацию защищенных пенициллинов и фторхинолона (например, амоксициллин + клавулановая кислота по 1000 мг 2 раза в сутки + ципрофлоксацин по 750 мг 2 раза в сутки). Если через 48 ч лихорадка сохраняется или ухудшается общее состояние пациента, показана госпитализация для проведения внутривенной терапии антибиотиками с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим, карбопенемы, пиперациллин+тазобактам). При госпитализации выполняют микробиологическое исследование крови, рентгенографию или КТ органов грудной клетки для исключения пневмонии.

С целью профилактики и лечения этого осложнения в клинической практике используют гранулоцитарные колониестимулирующие факторы — цитокины, регулирующие пролиферацию соответствующего ростка костного мозга. Основные механизмы действия этих факторов — укорочение времени созревания нейтрофилов, ускорение их выхода в периферическую кровь, проникновения в ткани и фагоцитоза.

Показания для назначения колониестимулирующих факторов:

- ▶ высокая вероятность развития фебрильной нейтропении (по результатам исследований известна частота фебрильных нейтропений при применении тех или иных стандартных режимов химиотерапии, поэтому если риск ее развития превышает 20%, то колониестимулирующие факторы назначают с целью первичной профилактики);
- ▶ наличие фебрильной нейтропении или длительной (свыше 7 сут) нейтропении 4-й степени ($<500/\text{мкл}$) на предыдущем курсе;
- ▶ нейтропения 2–3-й степени, повлекшая задержку начала очередного курса химиотерапии;
- ▶ лечение инфекционных осложнений, развившихся на фоне глубокой нейтропении 4-й степени;
- ▶ мобилизация периферических стволовых клеток для последующей трансплантации.

Препараты этой группы получают, как правило, с помощью методов генной инженерии; назначают подкожно. Наиболее широко используют филграстим, его пролонгированную форму пэгфилграстим, а также ленограстим.

Анемия часто осложняет течение таких злокачественных опухолей, как рак толстой кишки, почки, легкого, гемобластозы. Развитию анемии также способствует проведение химиотерапии производными платины, алкилирующими агентами, антрациклиновыми антибиотиками. Анемии корректируют после достижения уровня гемоглобина <110 г/л, а также при развитии клинических симптомов. Для стимуляции эритропоэза применяют рекомбинантные человеческие эритропоэтины (эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа и др.). Механизм

ведут к его активации, тирозинкиназа, расположенная на рецепторе, в ответ на это осуществляет присоединение фосфора (фосфорилирование) к белкам, что приводит к мгновенному изменению их конфигурации и свойств.

Ингибиторы тирозинкиназ — низкомолекулярные соединения, позволяющие применять их перорально.

Первый ингибитор тирозинкиназ — иматиниб, блокирующий C-KIT, VEG-Ab1, и PDGFR и показавший высокую эффективность в лечении хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей. Позже появилось множество препаратов, насчитывающих в настоящее время несколько десятков, блокирующих самые разнообразные мишени. В основном применяют следующие ингибиторы тирозинкиназ:

- ▶ ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) — гефитиниб, лапатиниб, осимертиниб — при немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене *EGFR*;
- ▶ ингибиторы ALK (кризотиниб, церитиниб, алектиниб) — при немелкоклеточном раке легкого с перестройкой в гене *ALK*;
- ▶ ингибитор ROS1 (кризотиниб) — при немелкоклеточном раке легкого с перестройкой в гене *ROS1*;
- ▶ ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и MEK (траметиниб, кобиметиниб) — при опухолях с мутацией в гене *BRAF*;
- ▶ ингибитор RET (вандетаниб) — при медуллярном раке щитовидной железы;
- ▶ ингибиторы NTRK1/2 — при опухолях с перестройкой в генах *NTRK1/2*;
- ▶ ингибиторы тирозинкиназ с антиангиогенной активностью, блокирующие VEGFR и ряд других генов (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб) — при раке почки, печени, колоректальном раке.

Колонистимулирующие факторы в онкологии

Угнетение костномозгового кроветворения, обусловленное проведением цитостатического лечения, проявляется нейтропенией, анемией и, реже, тромбоцитопенией различной степени тяжести.

Нейтропения, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов < 2000 в 1 мкл — наиболее частое осложнение цитостатической терапии. Она увеличивает риск возникновения инфекционных осложнений у онкологических больных, ведет к необходимости удлинения интервалов между циклами химиотерапии, а также уменьшения доз, что сопровождается снижением эффективности лечения.

Наиболее серьезное, представляющее угрозу для жизни больного, проявление нейтропении — фебрильная нейтропения, определяемая как снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл в сочетании с повышением температуры тела выше $38-38,2$ °C. К факторам риска ее возникновения относятся предшествующая химиотерапия, лучевая терапия на область таза или позвоночник, тяжелое общее состояние больного, снижение иммунитета, наличие хронических инфекций и т.п. Развитие фебрильной нейтропении у ослабленных и пожилых больных с малыми резервами костномозгового крове-

рения сопровождается присоединением бактериальной и грибковой инфекции, часто приобретающей генерализованный характер.

При фебрильной нейтропении необходимо немедленно начать терапию, основанную на применении антибиотиков. При удовлетворительном общем состоянии пациента, отсутствии других явных признаков инфекции, артериальной гипотензии, выраженной диарее и стоматита возможно проведение антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Обычно применяют двойную комбинацию защищенных пенициллинов и фторхинолона (например, амоксициллин + клавулановая кислота по 1000 мг 2 раза в сутки + ципрофлоксацин по 750 мг 2 раза в сутки). Если через 48 ч лихорадка сохраняется или ухудшается общее состояние пациента, показана госпитализация для проведения внутривенной терапии антибиотиками с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим, карбопенемы, пиперациллин+тазобактам). При госпитализации выполняют микробиологическое исследование крови, рентгенографию или КТ органов грудной клетки для исключения пневмонии.

С целью профилактики и лечения этого осложнения в клинической практике используют гранулоцитарные колониестимулирующие факторы — цитокины, регулирующие пролиферацию соответствующего ростка костного мозга. Основные механизмы действия этих факторов — укорочение времени созревания нейтрофилов, ускорение их выхода в периферическую кровь, проникновения в ткани и фагоцитоза.

Показания для назначения колониестимулирующих факторов:

- ▶ высокая вероятность развития фебрильной нейтропении (по результатам исследований известна частота фебрильных нейтропений при применении тех или иных стандартных режимов химиотерапии, поэтому если риск ее развития превышает 20%, то колониестимулирующие факторы назначают с целью первичной профилактики);
- ▶ наличие фебрильной нейтропении или длительной (свыше 7 сут) нейтропении 4-й степени ($<500/\text{мкл}$) на предыдущем курсе;
- ▶ нейтропения 2–3-й степени, повлекшая задержку начала очередного курса химиотерапии;
- ▶ лечение инфекционных осложнений, развившихся на фоне глубокой нейтропении 4-й степени;
- ▶ мобилизация периферических стволовых клеток для последующей трансплантации.

Препараты этой группы получают, как правило, с помощью методов генной инженерии; назначают подкожно. Наиболее широко используют филграстим, его пролонгированную форму пэгфилграстим, а также ленограстим.

Анемия часто осложняет течение таких злокачественных опухолей, как рак толстой кишки, почки, легкого, гемобластозы. Развитию анемии также способствует проведение химиотерапии производными платины, алкилирующими агентами, антрациклиновыми антибиотиками. Анемии корректируют после достижения уровня гемоглобина <110 г/л, а также при развитии клинических симптомов. Для стимуляции эритропоэза применяют рекомбинантные человеческие эритропоэтины (эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа и др.). Механизм

их действия — стимуляция деления и созревания клеток эритроидного ряда, а также синтеза гемоглобина.

Лечение проводят в течение 4–8 нед до достижения уровня гемоглобина 120–130 г/л.

Виды лекарственной терапии

Эффективность противоопухолевой лекарственной терапии сильно варьирует при различных опухолях. При некоторых видах опухоли лекарственную терапию применяют как основное лечение, поскольку ее самостоятельное применение или включение в программы комбинированного и комплексного лечения позволяет вылечивать большинство пациентов. К таким опухолям относятся:

- ▶ нефробластома, саркома Юинга, остеогенная саркома, нейробластома, ретинобластома, рабдомиосаркома у детей, лимфома Ходжкина и некоторые лимфомы высокой степени злокачественности у взрослых (вероятность излечения достигает 50% и более);
- ▶ герминогенные опухоли — семиномы, несеминомы (вероятность излечения — 80% и более);
- ▶ хориокарцинома матки у женщин (вероятность излечения — 90% и более);
- ▶ острые лейкозы у взрослых (вероятность излечения — 15–20%).

При большинстве диссеминированных опухолей лекарственная терапия приводит к существенному продлению жизни (при небольшой вероятности излечения) — у больных РМЖ, мелкоклеточным раком легкого, некоторыми лимфомами низкой степени злокачественности, раке яичников, колоректальном раке, некоторых вариантах немелкоклеточного рака легкого, РПЖ, раке почки, раке мочевого пузыря, гастроинтестинальных стромальных опухолях, меланоме, раке щитовидной железы.

При некоторых видах опухолей эффективность лекарственной терапии остается ограниченной. Она не приводит к существенному увеличению продолжительности жизни, но может уменьшать выраженность симптомов заболевания, у некоторых пациентов — приводить к ремиссиям. К таким опухолям относятся РПЖ, светлоклеточный рак яичников, рак слюнных желез, глиобластома.

Когда лекарственная терапия направлена не на излечение пациента, а только на продление его жизни, ее называют паллиативной.

При локорегиональной распространенности опухоли (первичная опухоль с поражением или без поражения регионарных лимфатических узлов) лекарственная терапия может дополнять локальные методы лечения (хирургию или лучевую терапию) с целью воздействия на микрометастазы. Это приводит к уменьшению риска развития местных рецидивов, отдаленных метастазов и, как следствие, к увеличению продолжительности жизни. Лекарственную терапию можно назначать после радикального хирургического вмешательства (адьювантная терапия), перед вмешательством (неoadьювантная терапия) либо до и после хирургии (периперационная терапия).

Адьювантная терапия

Адьювантная химиотерапия — дополнительный метод лечения, назначаемый после выполнения радикальной, или циторедуктивной, операции или

лучевой терапии, т.е. при отсутствии остаточной опухоли и отдаленных метастазов. Основанием для нее служат высокий риск рецидива после выполнения радикальной операции: невозможность прогнозировать, в каких случаях для излечения больного будет достаточно только оперативного лечения; неспособность химиотерапии излечить заболевание при возникновении метастазов. Цель адьювантной химиотерапии — уменьшение риска появления отдаленных метастазов, увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных. Адьювантная химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни при РМЖ, раке легкого, раке желудка, меланоме, раке толстой кишки, РПЖ, остеогенной саркоме, саркоме Юинга.

Неoadьювантная терапия

Неoadьювантную химиотерапию проводят перед выполнением планового оперативного вмешательства или лучевой терапии с целью уменьшения объемов первичной опухоли и ее регионарных метастазов. Регресс опухолевых очагов позволяет увеличить резектабельность, сократить объем радикальной операции до органосохраняющей и т.д. Последующее патолого-анатомическое исследование предоставляет информацию о степени цитостатического повреждения клеток опухоли (лекарственный патоморфоз). Регистрация выраженного патоморфоза служит основанием для использования эффективных цитостатиков и в адьювантном режиме. Неoadьювантная химиотерапия позволяет не только быстро начать раннее воздействие на микрометастазы, но и привести к уменьшению размеров первичной опухоли, что в ряде случаев позволяет выполнить органосохранное хирургическое вмешательство либо лучевую терапию (например, при раке молочной железы, раке прямой кишки, раке мочевого пузыря, раке пищевода).

Противопоказания к назначению химиотерапии:

- ▶ наличие клинически значимой активной инфекции, выраженных нарушений функций печени и почек в биохимическом анализе крови, недостаточный уровень нейтрофилов и тромбоцитов в общем анализе крови;
- ▶ тяжелое состояние больного (статус по шкале ECOG — 3–4), при котором даже при уменьшении размеров опухоли и метастазов не ожидают увеличение продолжительности жизни пациента;
- ▶ малая ожидаемая продолжительность жизни больного, недостаточная для реализации лечебного эффекта химиотерапии.

Монохимиотерапия и полихимиотерапия

Целесообразность назначения комбинированной химиотерапии основана на кинетических и фармакологических принципах. Выделяют три основные теоретические предпосылки преимущества комбинаций цитостатиков по сравнению с монотерапией:

- ▶ максимальный рост гибели опухолевых клеток наряду с минимизацией токсических эффектов из-за неперекрывающейся дозолимитирующей токсичности;
- ▶ большие возможности для преодоления эндогенной (первичной) лекарственной резистентности опухолевых клеток;
- ▶ предупреждение или снижение риска развития вторичной лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

Принципы выбора цитостатиков для комбинированных режимов.

- ▶ Выбор цитостатиков, обладающих эффективностью в режиме монотерапии. Предпочтение следует отдавать препаратам, вызывающим полный регресс опухоли.
- ▶ Выбор препаратов, обладающих различными механизмами действия и аддитивной или синергичной цитотоксичностью.
- ▶ Использование цитостатиков в оптимальных дозах и режимах через стандартные временные интервалы (как правило, 14–28 сут), достаточные для восстановления костного мозга.
- ▶ Назначение препаратов с различными механизмами развития лекарственной резистентности (с целью минимизации риска развития перекрестной резистентности).

Резистентность опухоли к противоопухолевой терапии

Первичная резистентность объясняется наличием в опухолевых клетках молекулярных нарушений, при которых применение определенных препаратов неэффективно.

Ко вторичной, т.е. развивающейся в процессе лекарственной терапии, резистентности опухоли относят случаи, когда после первоначального эффективного лечения вновь начинается рост опухоли. Это наиболее частый вариант, в основе которого лежит клональная селекция опухоли. Так, исходно резистентный к терапии клон может занимать минимальную (например, менее 1%) долю в опухоли. Однако под воздействием терапии происходит элиминация чувствительных клонов (при очередном обследовании отмечают уменьшение в размерах опухоли и метастазов), однако резистентный клон продолжает делиться и вскоре занимает доминирующее положение (вновь начинается рост опухоли). Таким образом развивается резистентность к большинству таргетных препаратов.

Для цитостатиков вторичная резистентность может быть обусловлена и другими механизмами:

- ▶ стимуляцией цитостатиками (например, цитарабином) синтеза ряда ферментов, вызывающих их инактивацию в клетке;
- ▶ повышенным содержанием глутатиона, обладающего способностью связывать алкилирующие агенты, ускорять их катаболизм, а также стимулировать репарацию ДНК;
- ▶ повышенной активностью Р-гликопротеида, мембранного белка, который осуществляет активный транспорт цитостатиков из клетки;
- ▶ стимуляцией синтеза белков-переносчиков на мембране опухолевых клеток некоторыми цитостатиками (например, метотрексатом). В результате основная часть препарата выводится из клетки, не реализовав свой противоопухолевый эффект.

Критерии оценки противоопухолевого эффекта

Принципы объективной оценки эффективности противоопухолевой терапии были разработаны в конце 1970-х годов и изданы в качестве рекомендаций ВОЗ. Представим их основные положения.

- ▶ Общий объем опухоли характеризуют посредством оценки измеримых и неизмеримых опухолевых очагов. К измеримым относят очаги, площадь которых можно определить перемножением двух перпендикулярных диаметров, один из которых — наибольший; к неизмеримым — очаги, которые нельзя измерить при помощи линейки или циркуля. Динамику неизмеримых опухолевых очагов оценивают при осмотре, УЗИ или рентгенологическом исследовании (в частности, лимфангит в легочной ткани, метастазы в коже, костях).
- ▶ Опухолевые очаги необходимо оценивать до начала лечения и в процессе лечения с регулярными интервалами с использованием одного и того же метода измерения и оценки.
- ▶ Лечебный эффект оценивают в соответствии со следующими критериями: полный регресс, частичный регресс, стабилизация, прогрессирование.
 - **Полный регресс** — исчезновение всех клинических проявлений опухолевого процесса.
 - **Частичный регресс** — уменьшение опухолевых очагов более чем на 50% от их первоначальной площади.
 - **Стабилизация опухоли** — регресс очагов менее, чем на 50%, или увеличение менее, чем на 25%.
 - **Прогрессирование опухоли** — увеличение размеров опухолевых очагов более чем на 25% или появление новых очагов.

Объективный ответ регистрируют при достижении полного или частичного регресса. Дополнительно выделяют лечебный эффект, включающий помимо частичного и полного регресса стабилизацию опухолевого процесса.

Наряду с выраженностью лечебного эффекта оценивают его продолжительность. Выделяют время до прогрессирования или продолжительность объективного ответа (период с момента начала лекарственной терапии до появления признаков прогрессирования заболевания), а также продолжительность полного регресса (период с момента установления полного регресса до появления признаков прогрессирования заболевания).

С 2008 г. для оценки эффекта лечения больных солидными опухолями введены критерии RECIST 1.1 (от англ. response evaluation criteria in solid tumors — критерии оценки ответа солидных опухолей). Эти критерии имеют следующие характеристики.

- ▶ Все целевые опухолевые очаги измеряют, определяя наибольший диаметр (более 10 мм). По количеству: не более двух в одном органе и не более пяти в одной анатомической области.
- ▶ Целевой лимфатический узел по короткой оси — 15 мм и более.
- ▶ Сумму наибольших диаметров целевых очагов и сумму короткой оси измеримых лимфатических узлов регистрируют на исходном уровне; их изменения в процессе лечения оценивают, как полный регресс, частичный регресс или стабилизация. Под полным эффектом понимают полное исчезновение всех проявлений заболевания, под частичным — уменьшение суммы наибольших размеров целевых очагов на 30% и более.
- ▶ При обнаружении одного нового очага или если сумма измеримых очагов увеличится более чем на 20%, регистрируют прогрессию заболевания.

Не менее важный, чем объективный ответ, критерий оценки эффективности лекарственной терапии — качество жизни больного. Это понятие включает функциональное состояние больного, симптомы, связанные с заболеванием или его лечением, половую функцию, удовлетворенность медицинской помощью и т.п. Для оценки качества жизни используют специальные анкеты, на вопросы которых пациент отвечает самостоятельно.

Токсические реакции противоопухолевой терапии

К токсическим реакциям относят любые изменения в самочувствии или состоянии больного, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей. Наиболее широко применяемая классификация побочных эффектов в онкологии — СТСАЕ (от англ. common terminology criteria for adverse events — общие терминологические критерии нежелательных явлений).

Выделяют четыре степени тяжести побочных эффектов химиотерапии.

- ▶ Первая (слабая) степень — легкое осложнение, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее повседневной деятельности больного.
- ▶ Вторая (умеренная) степень — осложнение, вызывающее умеренный дискомфорт и нарушающее повседневную деятельность пациента.
- ▶ Третья (выраженная) степень — тяжелый побочный эффект, препятствующий обычной повседневной деятельности больного.
- ▶ Четвертая (представляющая угрозу для жизни больного) степень — осложнение, подвергающее пациента непосредственному риску смерти.

Побочные реакции со стороны:

- ▶ системы кроветворения — угнетение костномозгового кроветворения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения);
- ▶ пищеварительной системы — анорексия, изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, стоматит, эзофагит, кишечная непроходимость, повышение активности трансаминаз печени, желтуха;
- ▶ дыхательной системы — кашель, одышка, отек легких, пневмонит, пневмофиброз, плеврит, кровохарканье, изменение голоса;
- ▶ сердечно-сосудистой системы — аритмия, гипо- или гипертензия, ишемия миокарда, снижение сократительной способности миокарда, перикардит;
- ▶ мочеполовой системы — дизурия, цистит, гематурия, повышение уровня креатинина, протеинурия, нарушение менструального цикла;
- ▶ нервной системы — головная боль, головокружение, нарушения слуха и зрения, бессонница, депрессия, парестезии, потеря глубоких рефлексов;
- ▶ кожи и ее придатков — алопеция, пигментация и сухость кожи, сыпь, кожный зуд, экстравазация препарата, изменение ногтевых пластинок;
- ▶ метаболические нарушения — гипергликемия, гипогликемия, гиперкальциемия, гиперкалиемия и др.

Комбинация лучевой и лекарственной терапии

В основе механизма действия как лучевой, так и химиотерапии лежит воздействие на ДНК опухоли. Одновременное применение обоих методов обладает синергичным эффектом, но также повышает токсичность.

Химиолучевая терапия при ряде опухолей может служить альтернативой хирургическому лечению, позволяя достичь схожей частоты излечений при возможности сохранить функцию органа. Этот подход применяют при плоскоклеточных раках головы и шеи, раке пищевода, раке легкого, раке прямой кишки, раке мочевого пузыря, раке анального канала, раке шейки матки, РПЖ, метастазах в головной мозг.

6.4. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия (ЛТ) — метод противоопухолевого воздействия с помощью ионизирующих излучений различного вида. Используются гамма-излучение радиоактивного кобальта (^{60}Co), высокоэнергетическое тормозное и электронное излучение линейных и циклических ускорителей, излучение радиоактивных изотопов — цезия, йода, золота.

ЛТ применяется и как самостоятельный метод, и как компонент комбинированного и комплексного лечения.

В настоящее время при проведении ЛТ используются следующие методы: дистанционное, контактное внутрисполостное и внутритканевое облучение опухолей. Основным условием проведения ЛТ является план облучения больного. Данный план составляется совместно врачом-радиологом и физиком-дозиметристом.

1. Анатомо-топографическое расположение опухоли. Основным методом получения анатомо-топографических данных — рентгенологический. Рентгенографическое исследование выполняют в двух взаимно перпендикулярных проекциях в том положении, в котором будет проводиться лечение. Более совершенными методами являются КТ и МРТ. При облучении используют несколько принципов клинической топометрии, такие как установление уровня снятия контура тела на проекции центра опухоли и снятие самого контура, рентгенологическое и другие исследования для определения формы и размера облучаемого очага, особенностей расположения окружающих органов, составление топографо-анатомической схемы поперечного сечения тела на уровне максимального размера опухоли, разметка проекции опухоли на теле больного, контроль за правильностью условий облучения.
2. Условия облучения. Для выбора оптимальных условий облучения (т.е. таких, при которых дозы облучения в очаге будут необходимыми, а жизненно важных органов и тканей — наименьшими) используются математические методы, реализуемые специальными программами ЭВМ. Также возможно проведение расчетов вручную. Используется одно-, двух-, трех-, четырехпольное облучение.
3. Реализация облучения. Для реализации ЛТ необходимы внесение поправок на форму и неоднородность тела больного, использование устройств для формирования дозных полей (блоки, компенсаторы, решетки, фильтры). Важным моментом является укладка больного, которая должна обеспечивать удобство для самого больного и его неподвижность в процессе терапии. Во время ЛТ проводится постоянный контроль за правильностью выбранных условий.

Стереотаксическая радиохирургия

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) — это область лучевой терапии, которая подразумевает применение высокоточного излучения.

Радиохирургия, или стереотаксическая, радиохирургия — медицинская процедура, состоящая в однократном облучении высокой дозой ионизирующего излучения доброкачественных и злокачественных опухолей, артериовенозных мальформаций (АВМ) и других патологических очагов с целью их уничтожения или приостановки их функционирования.

В основе СРХ лежит тот же принцип, что и для других методов лучевой терапии. На самом деле лечение не устраняет опухоль, а лишь повреждает ДНК опухолевых клеток. В результате клетки теряют способность к воспроизведению.

Первоначально СРХ использовалась для лечения опухолей и других патологических изменений головного мозга. В настоящее время радиохирургические методики (под названием экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия, или стереотаксическая радиотерапия тела) применяются для лечения злокачественных новообразований любых локализаций.

Несмотря на свое название, СРХ не является хирургической процедурой.

Методика подразумевает высокоточную доставку к опухоли излучения большой дозы в обход здоровых рядом расположенных тканей. Это и отличает СРХ от стандартной лучевой терапии.

При проведении стереотаксических радиохирургических вмешательств используются следующие технологии:

- 1) методики трехмерной визуализации и локализации, что позволяет определить точные координаты опухоли или органа-мишени;
- 2) приспособления для иммобилизации и тщательного позиционирования пациента;
- 3) четко сфокусированные пучки гамма-лучей или рентгеновских лучей, которые сходятся на опухоли или другом патологическом образовании;
- 4) методики проведения радиотерапии под визуальным контролем, которые подразумевают отслеживание положения опухоли в течение всего цикла облучения, что позволяет увеличить точность и эффективность лечения.

Для определения локализации опухоли или другого патологического очага в организме, как и их точного размера и формы, используются методики трехмерной визуализации, такие, например, как КТ, МРТ и ПЭТ/КТ.

Полученные снимки необходимы для планирования лечения, в ходе которого пучки лучей подходят к опухоли с самых разных углов и под разными плоскостями, а также тщательного позиционирования пациента на процедурном столе во время каждого сеанса.

Как правило, стереотаксическое радиохирургическое вмешательство проводится одномоментно.

Тем не менее некоторые специалисты рекомендуют несколько сеансов лучевой терапии, особенно при опухолях более 3–4 см в диаметре. Подобная методика с назначением 2–5 сеансов лечения носит название фракционированной стереотаксической радиотерапии.

СРХ и экстракраниальные стереотаксические вмешательства представляют собой важную альтернативу открытым хирургическим процедурам, особенно для пациентов, которые не в состоянии вынести операцию.

Кроме того, стереотаксические вмешательства показаны при опухолях, которые:

- 1) расположены в труднодоступных для хирурга местах;
- 2) находятся рядом с жизненно важными органами;
- 3) меняют свое положение при физиологических движениях, например дыхании.

Радиохирургические процедуры используются в следующих случаях:

- 1) для лечения многих опухолей головного мозга, включая:
 - доброкачественные и злокачественные новообразования;
 - первичные и метастатические поражения;
 - одиночные и множественные опухоли;
 - остаточные опухолевые очаги после хирургического вмешательства;
 - интракраниальные поражения и опухоли основания черепа и глазницы;
- 2) для лечения артериовенозных мальформаций (АВМ), которые представляют собой скопления измененных по форме или расширенных кровеносных сосудов. АВМ нарушают нормальный кровоток нервной ткани и склонны к кровотечениям;
- 3) для лечения других неврологических состояний и заболеваний.

Экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия в настоящее время применяется при злокачественных и доброкачественных опухолях небольшого или среднего размера, включая опухоли следующих локализаций:

- ▶ легкие;
- ▶ печень;
- ▶ брюшная полость;
- ▶ позвоночник;
- ▶ предстательная железа;
- ▶ голова и шея.

После проведенного радиохирургического вмешательства размеры опухоли постепенно сокращаются в течение 1,5–2 лет. При этом злокачественные и метастатические очаги уменьшаются даже быстрее, иногда в течение 2–3 месяцев.

Если СРХ применяется при артериовенозной мальформации, то в течение нескольких лет отмечаются постепенное утолщение стенки сосуда и полное закрытие его просвета.

Выделяют три основных метода проведения стереотаксических радиохирургических операций, в каждом из которых источником излучения служат те или иные приборы.

- ▶ Гамма-нож. Для облучения органа-мишени используется 192 или 201 пучок четко сфокусированных гамма-лучей. Гамма-нож прекрасно подходит для лечения небольших или средних по размеру интракраниальных поражений.
- ▶ Линейные ускорители. Линейный ускоритель — это устройство, которое широко распространено по всему миру и используется с целью до-

ставки высокоэнергетических рентгеновских лучей (фотонных пучков). Подходит для лечения обширных опухолевых очагов. Процедура может проводиться однократно или в несколько этапов, что носит название фракционированной стереотаксической радиохирургии. Изготовлением аппаратуры занимаются различные производители, которые выпускают линейные ускорители под разными названиями: Novalis Tx™, XKnife™, CyberKnife®.

- ▶ Протонная терапия. Первое использование протонного излучения для лечения злокачественных опухолей предложил Роберт Р. Вильсон из Harvard Cyclotron Laboratory в 1946 г. В те времена уже были описаны основные принципы абсорбции протонов в ткани и теоретические преимущества не вызывали сомнений. Первое реальное клиническое применение протонной терапии относится к 1954 г., когда в Radiation Laboratory Калифорнийского университета был облучен первый пациент. В Европе первый случай лечения был зарегистрирован в Уппсале в 1957 г. Однако технология была очень сложной, и недостаточные возможности точного определения мишени и направления пучка являлись препятствием для дальнейшего развития протонной терапии. Переломный момент настал с улучшением технических возможностей. В 1990 г. был открыт первый центр протонной терапии с исключительно клинической направленностью — Loma Linda University Medical Center. На современном этапе в мире открываются по 2–3 новых центра в год.

Физические принципы. Протонная терапия представляет собой метод, в основе которого лежат физические принципы доставки дозы ионизирующего излучения в опухоль, отличные от физических принципов, используемых в фотонной терапии, но при этом идентичные радиобиологическим принципам достижения терапевтического эффекта. Физические особенности протонного излучения значительно упрощают управление процессом лечения — используется существующий лечебный принцип, но с иным «способом» доставки дозы в тело больного. Таким образом, протонная терапия — это новый метод с точки зрения физики, но не с точки зрения биологического воздействия.

Протоны при своем прохождении через ткани передают малую долю своей энергии вдоль траектории пробега. Максимум своей энергии протоны передают в конце своего пробега — в так называемом «пике Брэгга» (ПБ, область шириной в несколько миллиметров). Глубина ПБ точно определяется стартовой энергией частицы. После передачи энергии частица останавливается в ткани, что в совокупности позволяет минимизировать дозу облучения на траектории пробега «перед» опухолью и сводит к нулю дозу облучения «за» опухолью.

Однако для облучения опухоли необходимо расширение области пика Брэгга (Spread-out Bragg Peak — SOBП), что достигается с помощью «пассивного» рассеивания или с помощью сканирующего пучка. Первый вариант является наиболее распространенным в силу исторического развития, но уже существует превосходящая по точности технология использования сканирующего пучка. Для активного сканирования SOBП используется ганге-модулятор.

При «пассивном» рассеивании пучок обрабатывается с помощью индивидуально изготовленных приспособлений — апертуры и ганге-компенсатора. Ком-

пенсаторы изготавливаются индивидуально для каждого пациента из пластика на обрабатывающих станках. Апертуры готовятся из латуни и определяют латеральный край поля. Их изготовление является трудоемким и дорогостоящим процессом, а использование при лечении приводит к существенной радиационной нагрузке на персонал и пациента. Кроме того, этот способ не гарантирует точное определение краев облучаемой области.

Более совершенным является метод карандашного сканирования. Пучок протонов диаметром несколько миллиметров «сканирует» ткани послойно точка за точкой. После облучения одного слоя меняется энергия пучка и продолжается сканирование следующего слоя. Главными преимуществами данного метода являются таргетная доставка дозы облучения в мишень и значительное снижение радиационной нагрузки на персонал.

Технологическое обеспечение протонной терапии складывается из следующих главных составляющих: циклотрона, системы для транспортировки пучка, облучающей установки с радиационной головкой.

Источником протонов является водород. Для отделения протонов от электронов протоны ускорены электромагнитным полем.

Протоны, которые приобрели необходимую энергию в циклотроне, направляются в систему для транспорта пучка. Их энергия регулируется оборудованием, обозначаемым как *degrader* (в котором протоны замедляются путем прохождения через слой углерода). Далее пучок распределяется транспортной системой в отдельные комнаты для облучения.

В комнатах для облучения располагаются радиационные головки, называемые *nozzle*, формирующие пучок протонов. *Nozzle* может быть фиксированной (тогда для навигации необходимо менять положение больного по отношению к головке) или вращающейся (*gantry*). Протонные излучатели в настоящее время оснащены роботизированным столом, позволяющим обеспечить оптимальную навигацию пучка в теле больного.

Протонное облучение очень чувствительно к точности исполнения, в связи с чем необходимо использование технологии IGRT. Обычно используется ортогональная RTG-проекция с поправкой положения больного в соответствии с положением костных структур или в соответствии с положением контрастных маркеров, имплантированных в очаг опухоли.

Клиническое применение. В 2011 г. PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) было зарегистрировано более 80 000 больных, прошедших протонное облучение. Первые десятилетия клинический опыт ограничивался опухолями мозга и глаз. Причинами этого были малая распространенность протонной терапии и отсутствие *gantry*-технологии, что не позволяло производить облучение под оптимальным углом. Со временем к показаниям добавились опухоли предстательной железы и опухоли у детей. Сувеличивающимся количеством протонных клиник значительно расширился и диапазон показаний. В настоящее время протонная терапия также применяется в отношении рака поджелудочной железы, рака легкого и рака пищевода.

Главными препятствиями для более широкого применения протонного облучения являются его недоступность и высокая стоимость. В отношении не-

которых локализаций также остается вопрос эффективности лечения. Здесь необходимо отметить, что при использовании одинаковых доз, как и при фотонной терапии, нельзя ожидать улучшения клинических результатов в смысле локального контроля или общей выживаемости. Единственным параметром, который может быть улучшен в такой ситуации, является нивелирование побочных эффектов. Намечается направление, в котором протонная терапия может получить развитие, — эскалация дозы или использование альтернативных фракциональных режимов с целью повышения локального контроля или же выживаемости.

Парадоксально, что признанные показания для протонной терапии не отражены в рандомизированных исследованиях (увеальная меланома, хордома и хондросаркома основания черепа, онкологические заболевания детского возраста) и лечение назначается на основании дозиметрических параметров (и собственно эмпирического опыта). Однако при опухолях других локализаций (рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак легкого) отсутствие рандомизированных данных препятствует применению протонной терапии.

6.5. ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Паллиативная помощь — система мероприятий, направленных на поддержание качества жизни пациентов с неизлечимыми, угрожающими жизни и тяжело протекающими заболеваниями на максимально возможном при данном состоянии пациента, комфортном для человека уровне. Паллиативная помощь призвана сопровождать пациента до конца его дней.

Термин «паллиативный» происходит от лат. *pallium* — покрывало, паллий (греческий плащ), верхнее платье, что отражает принцип паллиативной помощи: создание защиты от тягостных проявлений болезни.

Паллиативная помощь:

- ▶ облегчает боль и другие доставляющие беспокойство симптомы;
- ▶ утверждает жизнь и относится к умиранию как к естественному процессу;
- ▶ не стремится ни ускорить, ни отдалить наступление смерти;
- ▶ включает психологические и духовные аспекты помощи пациентам;
- ▶ предлагает пациентам систему поддержки, чтобы они могли жить на- сколько возможно активно до самой смерти;
- ▶ предлагает систему поддержки близким пациента во время его болезни, а также в период тяжелой утраты;
- ▶ использует мультидисциплинарный командный подход для удовлетворения потребностей пациентов и их родственников, в том числе в период тяжелой утраты, если в этом возникает необходимость;
- ▶ повышает качество жизни и может также положительно повлиять на течение болезни;
- ▶ применима на ранних стадиях заболевания в сочетании с другими методами лечения, направленными на продление жизни, например с химиотерапией, радиационной терапией, ВААРТ;
- ▶ включает проведение исследований с целью лучшего понимания и лечения доставляющих беспокойство клинических симптомов и осложнений.

Цели и задачи паллиативной помощи:

- ▶ адекватное обезболивание и купирование других тягостных симптомов;
- ▶ психологическая поддержка больного и ухаживающих за ним родственников;
- ▶ выработка отношения к смерти как к закономерному этапу пути человека;
- ▶ удовлетворение духовных потребностей больного и его близких;
- ▶ решение социальных, юридических и этических вопросов, которые возникают в связи с тяжелой болезнью и приближением смерти человека.

Порядок оказания паллиативной помощи регулируется Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

Противоболевая терапия

Сложность и многообразие механизмов возникновения хронического болевого синдрома (ХБС) заставляют клиницистов применять широкий комплекс консервативных и хирургических методов борьбы с онкологической болью.

Методы противоболевой терапии могут быть направлены как на устранение причин, вызывающих боль, так и на нейрогуморальные механизмы периферической рецепции, проведения и центрального восприятия болевой импульсации.

К устранению причин, вызывающих боль, относится широкий перечень мероприятий (хирургические методы, лучевая и химиотерапия), которые направлены на удаление или разрушение опухоли, лечение осложнений опухолевого процесса и противоопухолевого лечения.

Основным, наиболее удобным, в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия.

Традиционная фармакотерапия боли. Врачи большинства стран мира используют предложенную ВОЗ в 1989 г. стратегию фармакотерапии онкологической боли, основанную на применении ненаркотических анальгетиков, слабо- и сильнодействующих опиатов (наркотических анальгетиков) по трехступенчатой схеме «обезболивающей лестницы». Суть метода заключается в последовательном, ступенчатом применении анальгетиков возрастающей силы действия по мере увеличения интенсивности боли.

Согласно схеме ВОЗ, при слабой боли (1-я ступень) применяются ненаркотические анальгетики в сочетании со вспомогательной и симптоматической терапией (седативные, снотворные, глюкокортикоиды, спазмолитики, слабительные препараты и др.). При усилении боли до умеренной (2-я ступень) переходят к слабым опиатам (кодеин и кодеинсодержащие препараты) в сочетании с ненаркотическими анальгетиками и вспомогательной терапией. При усилении боли до сильной и нестерпимой (3-я ступень) назначаются сильнодействующие опиаты (омнопон, морфин, морфилонг, дипидолор и др.) в сочетании с ненаркотическими анальгетиками и вспомогательной терапией.

Альтернативная фармакотерапия боли. Сотрудники Российского центра лечения хронической боли у онкологических больных при МНИОИ им. П. А. Герцена предложили альтернативную фармакотерапию, где в качестве основного анальгетика 2-й степени (умеренная боль) вместо кодеина используется трамал, а при сильной и нестерпимой боли (3-я степень) вместо морфина — бупренорфин (торгезик, норфин, анфин, сангезик, темгезик).

Альтернативная фармакотерапия ХБС имеет ряд важных преимуществ перед традиционной:

- ▶ высокая эффективность;
- ▶ удобные неинвазивные лекарственные формы: трамал;
- ▶ капсулы, свечи, капли, ампулы; бупренорфин;
- ▶ подъязычные таблетки, ампулы;
- ▶ хорошая переносимость препаратов;
- ▶ отсутствие опасных побочных эффектов;
- ▶ наркологическая безопасность;
- ▶ сохранение физической активности больных;
- ▶ безопасность применения в домашних условиях без медицинского контроля.

Трофологические последствия методов противораковой терапии

Проведение курсов ЛТ на область головы и шеи приводит к радиационной травме слюнных желез, слизистой оболочки рта, мышечного аппарата полости рта (ксеростомии), «вкусовой слепоте», кариесному поражению зубов, мукозитах, остеорадионекрозах, инфекции полости рта, гиперпродукции густой вязкой мокроты. Иногда нарушения глотания могут достигать такой выраженности, что требуют проведения полного парентерального питания. Возможны эрозии полости рта. Дисфагия, тошнота и рвота часто делают процедуру приема пищи настолько мучительной и болезненной, что приводят к формированию психогенной анорексии.

Результатом ЛТ на область брюшной полости и малого таза такого воздействия могут стать энтероколит, диарея, развитие стриктур и кишечных свищей. Симптомы проявляются в виде боли в животе, тошноты, рвоты, мальабсорбции, прогрессирующей потери массы тела.

Химиотерапия. Основной причиной расстройств обмена является повреждение токсическими агентами нормальных здоровых клеток. Возникающие побочные эффекты определяются типом лекарственного препарата, особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, длительностью курса, индивидуальной переносимостью химиопрепарата. Наиболее часто встречаются диарея, тошнота, рвота.

Диарея и рвота приводят к потерям жидкости и электролитов, гиповолемии и метаболическому гипокалиемическому гипохлоремическому алкалозу. Другими последствиями химиотерапии являются нарушения вкусовой чувствительности, обоняния, мукозиты, стоматиты и запор.

Для всех больных характерно развитие непереносимости продуктов питания, содержащих лактозу (молочный сахар). Именно поэтому наиболее перспективно применение у них безлактозных полимерных диет.

Основным методом профилактики и лечения белково-энергетической (трофологической) недостаточности — раковой кахексии — является адекватная качественная нутритивная поддержка, адаптированная под специфические расстройства метаболизма онкологических больных.

Нутритивной поддержкой называют процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи. Этот процесс включает в себя дополнительное оральное питание, энтеральное питание через зонд, частичное или полное парентеральное питание.

Нутритивная (питательная) недостаточность является одной из основных причин смерти у больных со злокачественными новообразованиями. К подобным последствиям приводит как само наличие опухолевого субстрата, так и побочные эффекты противоопухолевой терапии (оперативного вмешательства, химиолучевой терапии).

Основными клиническими проявлениями специфических расстройств метаболизма у раковых больных являются:

- 1) анорексия — полная потеря аппетита. Предполагается, что основными причинами данного состояния являются гипоталамические, катаболические расстройства, а также переносимый психологический стресс;
- 2) раковая кахексия — целый комплекс метаболических проблем, характеризуется развитием анорексии, астении, потерей массы тела, расстройством водно-электролитного обмена, прогрессирующей недостаточностью витальных функций.



Раздел II

ЧАСТНАЯ ОНКОЛОГИЯ



Глава 7

РАК КОЖИ. МЕЛАНОМА

До пандемии COVID-19 в РФ опухоли кожи занимали первую строчку в структуре заболеваемости по частоте (2019 г., оба пола: без меланомы — 13,1%, с меланомой — 15,0%): рак кожи (без меланомы) — 28,82 человека на 100 000 населения; меланома — 4,89 человека на 100 000 населения. Опухоли кожи чаще встречаются у людей со светлой кожей, проживающих в южных странах и областях и проводящих много времени на открытом воздухе; возникают преимущественно в пожилом возрасте.

Предраковые состояния

Возникновению рака кожи предшествуют различные предраковые заболевания и патологические процессы. Факультативный предрак иногда может перейти в рак — при стечении определенных неблагоприятных факторов как внешней, так и внутренней среды организма.

К факультативным предракам относят:

- ▶ старческий (солнечный, актинический) кератоз;
- ▶ кожный рог;
- ▶ кератоакантому;
- ▶ старческую (себорейную) кератому;
- ▶ поздние лучевые язвы;
- ▶ трофические язвы;
- ▶ мышьяковистый кератоз;
- ▶ рубцы;
- ▶ поражения кожи при туберкулезе, системной красной волчанке, сифилисе.

Облигатный предрак почти всегда подвергается злокачественной трансформации. К облигатным предракам кожи относят следующие заболевания:

- ▶ пигментную ксеродерму;
- ▶ болезнь Боуэна;
- ▶ болезнь Педжета;
- ▶ эритроплазию Кейра.

Пигментная ксеродерма — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первые ее проявления наблюдают в раннем детском возрасте. Для нее характерна патологическая чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению. В течении заболевания выделяют три периода:

- ▶ эритемы и пигментаций;
- ▶ атрофии и телеангиэктазий;
- ▶ новообразований.

Открытые участки тела, подвергающиеся воздействию солнечного света, при пигментной ксеродерме покрываются веснушками и красными пятнами. Даже кратковременное пребывание на солнце приводит к отечности и гиперемии кожи. В дальнейшем эритематозные пятна увеличиваются в размерах, темнеют. Появляются шелушение и атрофия кожи. Кожа приобретает пестрый вид за счет чередования красных и коричневых пятен, рубцовых изменений, атрофичных участков и телеангиэктазий. В последующем обнаруживают папилломы, фибромы. Малигнизация пигментной ксеродермы в рак, меланому или саркому наступает в 100% случаев. Большинство больных умирают в возрасте 15–20 лет.

Болезнь Боуэна чаще болеют мужчины пожилого возраста. При этой болезни поражаются любые участки тела, но чаще туловище. Заболевание проявляется в виде одиночной бляшки бледно-розового или фиолетового цвета диаметром до 10 мм. Края опухоли четкие, немного возвышаются над уровнем кожи, поверхность покрыта корочками и шелушится, местами эрозирована и атрофична. Заболевание характеризуется медленным ростом очага поражения. Болезнь Боуэна в 100% случаев перерождается в плоскоклеточный рак и может сочетаться с раком внутренних органов.

Болезнь Педжета наиболее часто локализуется в области соска молочной железы, реже — в области гениталий, в промежности, подмышечных впадинах. Макроскопически представлена бляшкой красного или вишневого цвета, овальной формы, с четкими границами. Поверхность бляшки эрозирована, мокнет, местами покрыта корками. Больных беспокоят жжение и зуд. При поражении молочной железы характерны односторонность поражения, втяжение соска и серозно-кровянистые выделения из него. Это особая разновидность рака. Раковые клетки (клетки Педжета) находятся в эпидермисе и в протоках потовых или молочных желез. В дерме наблюдают только признаки хронического воспаления.

Эритроплазия Кейра — вариант болезни Боуэна с локализацией на слизистых оболочках. Чаще болеют мужчины, не подвергавшиеся циркумцизии. Это довольно редкое заболевание. Макроскопически оно проявляется в виде бляшки ярко-красного цвета с резкими границами и слегка приподнятыми краями. При переходе в плоскоклеточный рак границы бляшки становятся неровными, появляются эрозия, затем язва, покрытая фибринозной пленкой или геморрагическими корками.

Старческий (солнечный, актинический) кератоз развивается чаще у мужчин старше 50 лет и локализуется на открытых участках тела. Изменения выглядят как скопление ороговевших чешуек желто-коричневого цвета, округлой формы, диаметром не более 1 см. Удаление чешуек затруднено, так как они спаяны с подлежащей кожей, болезненно. При снятии чешуек обнажаются эрозивная поверхность или атрофичное пятно. О злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак свидетельствует появление зуда, болезненности, инфильтрации, изъязвления и кровоточивости в области очага поражения.

Кожный рог рассматривают как вариант старческого кератоза. Обычно возникает в местах частого травмирования кожи. Это плотное цилиндрическое или

конусовидное образование, возвышающееся над поверхностью кожи, желто-коричневого или серого цвета, плотно спаянное с подлежащей кожей. Отличается медленным ростом, в длину может достигать 4–5 см. При малигнизации в области основания кожного рога появляются краснота, уплотнение и болезненность.

Старческая (себорейная) кератома — часто встречающаяся у людей пожилого и старческого возраста эпителиальная опухоль. Располагается на закрытых участках тела. Очаги поражения множественные, растут медленно, достигая диаметра 1–2 см. Старческая кератома — плоская или бугристая бляшка овальной или круглой формы, с четкими границами, коричневого или серо-черного цвета. Поверхность бляшки покрыта легко снимаемыми жирными корками, мелкобугристая, так как содержит роговые кисты (закупоренные волосяные фолликулы). Малигнизация старческой кератомы наступает редко. Для малигнизации характерны появление эрозии на поверхности и уплотнение ее основания.

Меры профилактики рака кожи.

- ▶ Своевременное лечение предраковых заболеваний кожи.
- ▶ Исключение длительной и интенсивной инсоляции.
- ▶ Соблюдение техники безопасности при работе с источниками ионизирующего излучения.
- ▶ Соблюдение мер безопасности при производстве химических веществ (азотной кислоты, бензола, поливинилхлорида, пестицидов, пластмасс, фармацевтических препаратов).
- ▶ Соблюдение мер личной гигиены при работе с продуктами бытовой химии.

7.1. НЕМЕЛАНОМНЫЙ РАК КОЖИ

Среди факторов, способствующих возникновению рака кожи, следует отметить продолжительное и интенсивное воздействие на кожу солнечного излучения. Этим можно объяснить факт, что почти в 90% случаев рак кожи локализуется на открытых участках в области головы и шеи. По данным последних исследований, высокая заболеваемость в пожилом возрасте связана с экспоненциальным накоплением с течением времени соматических мутаций, связанных с ультрафиолетовым излучением. Анализ показал, что за 56% всех мутаций, связанных с раком кожи, отвечает возраст. Фототип оказался вторым по значимости фактором, влияющим на риск болезни. Ученые обнаружили, что к возрасту 65 лет у людей с фототипом I (бледной кожей) накапливается почти в 5 раз больше опасных мутаций, чем у людей с фототипом IV (средиземноморским типом).

Фототипы кожи по Д.Е. Фитцпатрику.

- ▶ Фототип I. Кельтский. Люди этого фототипа имеют самый светлый оттенок кожи. Они практически никогда не загорают (их кожа не принимает загар), риск возникновения солнечных ожогов (обгорания) очень велик.
- ▶ Фототип II. Нордический. Кожа этого типа также характеризуется светлым оттенком и высокой чувствительностью к ультрафиолетовому излучению. Риск обгорания велик, как и в предыдущем случае. Однако нордический фототип кожи незначительно, но принимает загар.

- ▶ Фототип III. Темный европейский. Фототип, характеризующийся светлым оттенком и минимальным обгоранием на солнце. Кожа хорошо поддается загару.
- ▶ Фототип IV. Средиземноморский. Светло-коричневый оттенок кожи. Шанс солнечного ожога — минимальный. Загар на кожу ложится всегда хорошо.
- ▶ Фототип V. Индонезийский. Коричневый оттенок кожи. Люди с этим фототипом кожи практически никогда не обгорают на солнце. Загар характеризуется темным оттенком.
- ▶ Фототип VI. Афроамериканский. Люди этого фототипа имеют наиболее темный оттенок кожи. Шанс обгорания на солнце практически нулевой. Загар лишь делает кожу еще темнее.

Местное воздействие канцерогенных групп химических соединений (горюче-смазочные материалы, деготь, нефтепродукты), радиации также относят к факторам, способствующим возникновению рака кожи. Механические и термические травмы кожи, приводящие к образованию рубцов, тоже можно отнести к факторам, повышающим риск новообразований кожи.

Существует также ряд наследственных синдромов, в рамках которых возможно возникновение базальноклеточного рака: синдром Горлина—Гольца, синдром Базекса, синдром Ромбо, синдром одностороннего базальноклеточного невуса.

При синдроме Горлина—Гольца обнаруживают мутацию в гене *PTCH*, а у пациентов помимо множественных опухолей (базальноклеточный рак) можно выявить характерный фенотип: широкий корень носа, дополнительные складки на ладонях, кистозные изменения челюстей, пороки развития костной системы. Синдром Базекса наследуется X-сцепленно по доминантному принципу. Помимо развития множественных опухолей отмечается атрофодермия, гипотрихоз, гипопидроз, фолликулярная атрофия. Синдром Ромбо наследуется по аутосомно-доминантному принципу. Помимо множественных опухолей для синдрома Ромбо характерны гипертрихоз, вермикулярная атрофодермия, трихоэпителиомы и периферическая вазодилатация. При синдроме одностороннего базальноклеточного невуса у пациента отмечается врожденное новообразование кожи с комедонами и эпидермальными кистами, при микроскопии отмечается пролиферация базального эпителия.

Морфология рака кожи

Рак кожи исходит из клеток росткового слоя эпидермиса.

Базальноклеточный рак составляет до 75% всех раковых заболеваний кожи. Его клетки имеют сходство с клетками базального слоя кожи. Опухоль отличается медленным, местнодеструктурирующим ростом, не метастазирует. Может прорасти и разрушать окружающие ткани. В 90% случаев располагается на лице. Могут развиваться первично-множественные опухоли.

Плоскоклеточный рак встречается значительно реже базальноклеточного и часто развивается на фоне хронических заболеваний кожи. Состоит из атипичных клеток, напоминающих шиповатые. Опухоль может локализоваться

на любых участках кожи. Обладает инфильтративным ростом и способна к метастазированию. Лимфогенно метастазирует в регионарные лимфатические узлы в 5–10% случаев. Гематогенными метастазами чаще поражаются легкие и кости.

Еще реже встречаются аденокарциномы кожи, возникающие из потовых и сальных желез кожи.

Клиническая картина

Базальноклеточный рак

Выделяют следующие клинические формы базальноклеточного рака: узловую, поверхностную, язвенную, рубцовую. Клиническая картина базальноклеточного рака зависит от расположения и формы опухоли. Больные жалуются на наличие язвы или опухоли, которые медленно увеличиваются в течение нескольких месяцев или лет, безболезненны, иногда сопровождаются зудом.

Узловая форма — самая распространенная форма базальноклеточного рака. Выглядит она, как полушаровидной формы узел с гладкой поверхностью, розово-перламутрового цвета, плотной консистенции. В центре узла имеется углубление. Узел медленно увеличивается в размерах, достигая в диаметре 5–10 мм. На его поверхности часто можно видеть телеангиэктазии. Узел базальноклеточного рака внешне напоминает жемчужину. Все остальные клинические формы развиваются из узловой формы базальноклеточного рака.

Поверхностная форма выглядит, как бляшка с характерными четкими, приподнятыми, плотными, восковидно-блестящими краями. Диаметр очага — 1–30 мм, очертания очага неправильные или округлые, цвет — красно-коричневый. На поверхности бляшки видны телеангиэктазии, эрозии, коричневые корки. Поверхностная форма характеризуется медленным ростом и доброкачественным течением.

Рубцовая форма базальноклеточного рака кожи выглядит, как плоский плотный рубец серорозового цвета, расположенный ниже уровня окружающей кожи. Края очага четкие, приподнятые, с перламутровым оттенком. По периферии образования на границе с нормальной кожей имеются одна или несколько эрозий, покрытых корочками розово-коричневого цвета. Часть эрозий рубцуются, а часть — распространяется по поверхности на здоровые участки кожи. В развитии этой формы базальноклеточного рака можно наблюдать периоды, когда в клинической картине преобладают рубцы, а эрозии бывают небольших размеров или отсутствуют. Можно также наблюдать обширные, плоские, покрытые корочками эрозии с небольшими рубцами по периферии очага.

На фоне узловой или поверхностной формы базальноклеточного рака могут появляться язвы. Язвенной форме базальноклеточного рака присущ деструктивный рост с разрушением окружающих мягких тканей и костей. Язва при базальноклеточном раке кожи бывает округлой или неправильной формы. Дно ее покрыто серо-черной коркой, сальное, бугристое, с подкоркой красно-коричневого цвета. Края язвы приподнятые, валикообразные, розово-перламутрового цвета, с телеангиэктазиями. Встречаются и первично-множественные опухоли.

Плоскоклеточный рак

Клиническое течение плоскоклеточного рака кожи отличается от базальноклеточного рака. При плоскоклеточном раке больные жалуются на опухоль или язву кожных покровов, которые быстро увеличиваются в размерах. При обширном поражении кожи и глубжележащих тканей и присоединении воспалительного компонента вследствие инфицирования возникают боли.

Развитие плоскоклеточного рака идет по пути формирования язвы, узла, бляшки. Язвенная форма плоскоклеточного рака кожи характеризуется резко приподнятыми, плотными краями, окружающими язву со всех сторон в виде валика. Края язвы опускаются круто вниз, придавая ей вид кратера. Дно язвы неровное. Из опухоли выделяется обильный серозно-кровянистый экссудат, который засыхает в виде корочек. От новообразования исходит неприятный запах. Раковая язва прогрессирующе увеличивается в размерах — как в ширину, так и в глубину.

Опухолевый узел по внешнему виду напоминает цветную капусту или гриб на широком основании, поверхность его крупнобугристая. Цвет опухоли коричневый или ярко-красный. Консистенция как самого узла, так и его основания плотная. На поверхности узла могут быть эрозии и язвы. Рост этой формы плоскоклеточного рака кожи быстрый.

Опухоль в виде бляшки, как правило, плотной консистенции, с мелкобугристой поверхностью, красного цвета, кровоточит, быстро распространяется по поверхности, а позднее — и в подлежащие ткани.

Рак на рубце характеризуется его уплотнением, появлением на поверхности изъязвлений и трещин. Возможны бугристые разрастания.

В зонах регионарного метастазирования (в паховой области, подмышечной впадине, на шее) могут появиться плотные, безболезненные, подвижные лимфатические узлы. Позднее они утрачивают подвижность, становятся болезненными, спаиваются с кожей и распадаются с образованием изъязвленных инфильтратов.

Диагностика

Диагноз рака кожи устанавливают на основании осмотра, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра и результатов дополнительных методов обследования. Необходимы тщательный осмотр не только зоны патологического процесса, но и всех кожных покровов, пальпация регионарных лимфатических узлов. При осмотре патологических участков на коже следует применять увеличительную лупу.

Цитологическое и гистологическое исследование — окончательный этап диагностики рака кожи. Материал для цитологического исследования получают путем мазка-отпечатка, соскоба или пункции опухоли. Мазок или соскоб выполняют при язвенной форме рака. Предварительно с поверхности опухолевой язвы удаляют корки. Мазок-отпечаток получают, прикладывая к обнажившейся язве предметное стекло (с легким нажатием). Отпечатки делают на несколько предметных стекол с различных участков язвы. Для получения соскоба с помощью деревянного шпателя необходимо поскоблить поверхность

язвы. Далее полученный материал равномерно распределяют тонким слоем по поверхности стекла.

Если целостность эпидермиса над опухолью не нарушена, выполняют ее пункцию. Пункционную биопсию проводят в условиях процедурной или перевязочной; при этом необходимо соблюдать все принципы асептики (как и при любых хирургических вмешательствах). Кожу в области пункции тщательно обрабатывают спиртом.левой рукой фиксируют опухоль, а правой вводят в нее иглу с заранее надетым шприцем. После попадания иглы в опухоль правой рукой начинают оттягивать поршень, а левой — вращательными движениями продвигают иглу то вглубь, то к поверхности опухоли. Обычно весь пунктат находится в игле, а не в шприце. Фиксируя иглу в опухоли, шприц снимают при максимально оттянутом поршне, после чего иглу извлекают. Затем вновь надевают иглу, быстрым толчком поршня выдувают ее содержимое на предметное стекло и из полученной капли пунктата готовят мазок.

При небольших размерах опухоли ее иссекают тотально в пределах здоровых тканей под местной анестезией. При больших новообразованиях клиновидно иссекают участок опухоли так, чтобы захватить и часть неизмененных тканей на границе с опухолевым очагом. Иссечение проводят достаточно глубоко, ибо на поверхности опухоли находится слой некротизированной ткани, без опухолевых клеток.

Лечение

При лечении рака кожи используют следующие методы:

- ▶ лучевая терапия;
- ▶ хирургическая терапия;
- ▶ лекарственная терапия;
- ▶ криодеструкция;
- ▶ лазерная коагуляция.

Выбор метода лечения зависит от гистологического строения опухоли, стадии заболевания, клинической формы и локализации опухоли.

Лучевую терапию применяют при первичном опухолевом очаге и регионарных метастазах. Используют близкофокусную рентгенотерапию, дистанционную или внутритканевую гамма-терапию. Близкофокусную рентгенотерапию как самостоятельный радикальный метод применяют при поверхностных опухолях небольшого размера. При больших и инфильтративных опухолях (T2, T3, T4) применяют сочетанное лучевое лечение (сначала дистанционную γ -терапию, затем близкофокусную рентгенотерапию или дистанционную γ -терапию как компонент комбинированного лечения). При лечении регионарных метастазов используют дистанционную γ -терапию как этап комбинированного лечения. Не рекомендовано проводить лучевую терапию пациентам с генетически обусловленным раком кожи (например, синдроме Горлина—Гольца), пигментной ксеродерме или склеродермии, так как в этих случаях лучевая терапия может ухудшить течение заболевания.

Хирургическое лечение применяют также при первичном очаге и регионарных метастазах и используют как самостоятельный метод радикального

лечения первичной опухоли (T1, T2, T3, T4), при рецидивах после лучевой терапии, раке, возникшем на фоне рубца, и как компонент комбинированного лечения при размерах первичной опухоли T3, T4. Опухоль иссекают в пределах здоровых тканей, отступая от края базальноклеточного рака на 0,5–1,0 см, при плоскоклеточном раке — на 2–3 см. Разработан метод оценки радикальности операции при раке кожи с использованием коэффициента радикализма (отношение площади опухоли к площади иссечения кожи и фасции). Операцию считают радикальной при коэффициенте >2–3.

При хирургическом лечении рака кожи области лица и шеи следует соблюдать принципы пластической хирургии, в частности разрезы проводить по кожным линиям во избежание формирования грубых рубцов. При небольших дефектах кожи используют пластику местными тканями; большие дефекты закрывают свободным кожным лоскутом. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняют операцию лимфаденэктомии.

Местную химиотерапию (кремы — имихимод, фторурацил) применяют для лечения небольших опухолей и рецидивов базальноклеточного рака. Системную химиотерапию, несмотря на ограниченную эффективность, можно применять при наличии отдаленных метастазов. Чаше применяют цисплатин, фторурацил. При нерезектабельном базальноклеточном раке высокую эффективность показал таргетный препарат висмодегиб.

Лазерная коагуляция и криодеструкция достаточно эффективны при опухолях небольших размеров (T1, T2), рецидивах. Этим методам следует отдавать предпочтение при опухолях, расположенных вблизи костных и хрящевых тканей.

При локализации небольших опухолей базальноклеточного рака в области носа, века, внутреннего угла глаз возникают определенные трудности в проведении лучевой терапии из-за близкого расположения так называемых критических органов (хрусталика, хрящей носа и др.), а также в хирургическом удалении этих опухолей из-за особенностей кровоснабжения и дефицита местных тканей для последующей пластики. В этой ситуации положительные результаты можно получить при использовании фотодинамической терапии.

Отдаленные результаты

Прогноз при раке кожи зависит от стадии заболевания и в значительной степени — от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли, формы роста и размера опухоли, наличия метастазов. При I–II стадиях излечения достигают практически у 100% больных раком кожи.

7.2. МЕЛАНОМА КОЖИ

Меланома — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Во всем мире до пандемии COVID-19 отмечали неизменную тенденцию к постоянному росту заболеваемости меланомой кожи.

Следует отметить особое место меланомы среди всех злокачественных опухолей кожи. Она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи, составляя структурно не более 10% всех форм

опухолей кожи. Причина этого феномена состоит в том, что, в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, меланома — крайне злокачественная опухоль, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительно большей степени гематогенное метастазирование.

Общемировая тенденция роста заболеваемости меланомой кожи объясняется произошедшим за последние десятилетия увеличением суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра солнечного света на человека, генетически к этому не подготовленного.

Несмотря на быстрый рост заболеваемости меланомой кожи в мире, статистика смертности от этого заболевания практически не изменилась. Например, при почти двукратном росте заболеваемости в Австралии в период с 1983 по 1998 г. смертность от меланомы кожи осталась на прежнем уровне, а в США при более чем двукратном росте заболеваемости с 1973 по 2005 г. выросла незначительно. В России смертность от меланомы кожи пока продолжает расти.

Факторы риска

Заболеваемость меланомой кожи выше среди европеоидов с фототипами кожи I и II — кельтским и скандинавским. Эти фенотипы характерны для большей части населения Северной Европы. Среди людей с фототипами III и IV заболеваемость меланомой кожи существенно ниже, а при фототипах V и VI (афроамериканцы) меланома кожи — крайне редкое заболевание.

Значимый фактор риска развития меланомы кожи — фототип кожи I и II у людей, периодически или регулярно подвергающихся повышенной солнечной инсоляции в результате временного или постоянного проживания в регионах с жарким климатом.

Другие факторы риска: три и более эпизода солнечных ожогов в течение жизни, наличие на поверхности кожи веснушек и лентиго или трех и более атипичных меланоцитарных невусов.

Весьма важное обстоятельство заключается в том, что у части больных меланома развивается на месте существующего пигментного невуса. Меланомоопасные невусы — в основном приобретенные меланоцитарные невусы, а не врожденные.

Все пигментные невусы на коже человека можно разделить на три клинико-гистологических типа: внутридермальные, пограничные и смешанные (сложные).

Внутридермальные невусы характеризуются глубоким залеганием в толще дермы. При этом они приподнимают эпидермис и выглядят как горошины или узелок, чаще светло-коричневого оттенка. Внутридермальные невусы могут быть действительно врожденными или появляться на теле в раннем детском возрасте.

Когда в процессе формирования внутридермального невуса его клетки достигают базальной мембраны, которая отделяет собственно дерму от эпидермиса, возникает смешанный, или сложный, невус. Клинически он имеет сходство с внутридермальным невусом, только иногда вокруг основания подобного узелкового образования можно наблюдать небольшую кайму пигментации — приграничный к дерме и эпидермису компонент. Смешанный невус, как и внутридермальный, может быть врожденным или сформироваться сразу после рождения.

По большому счету ни внутридермальный, ни смешанный типы невусов не меланомоопасны, хотя часто привлекают к себе внимание из-за не совсем эстетической формы (иногда на их приподнятой поверхности вырастают редкие волоски). Но всегда эти «родинки» имеют один доминирующий оттенок цвета — от светло- до темно-коричневого. В последнем случае они ложно привлекают к себе внимание, хотя в действительности настораживать должна не интенсивность пигментации, а полихромия, т.е. разные ее оттенки.

Онкологическую настороженность следует проявлять в отношении пограничного невуса, который действительно меланомоопасен. Подобный тип невуса формируется вдоль границы дермы и эпидермиса. Клинически такой невус — совершенно плоское пигментное образование. Пограничные невусы почти всегда бывают приобретенными. Чаще они начинают появляться на разных участках тела в возрасте 15–25 лет. Долгое время их размеры не превышают 2–3 мм; это создает у их носителя иллюзию, что они существуют с рождения, хотя это не так. Большинство пограничных невусов так и остаются без изменений годами, однако некоторые из них могут иметь тенденцию к росту. Обычно это длительный процесс: за год подобного рода образование может увеличиться всего на 1 мм и, таким образом, достигнуть 1 см за несколько лет. Следует помнить, что, если плоская приобретенная «родинка» увеличивается и достигает размера 5–6 мм, обязательно следует проконсультироваться у онколога. В случае роста пограничного невуса из него может сформироваться реальный предшественник меланомы кожи — диспластический невус, который характеризуется появлением легкой или выраженной асимметрии, точечных участков депигментации размером более 5 мм со склонностью к заметному росту за последние 1–2 года. Нередко эту заметную склонность к росту можно связать с интенсивным воздействием солнечных ультрафиолетовых лучей (вплоть до ожогов кожи).

Данный процесс может иметь системный характер: в этом случае речь идет о так называемом синдроме множественных диспластических невусов, ассоциированном с меланомой, известном как FAMMM (от англ. *familial atypical multiple mole melanoma syndrome* — синдром семейной атипичной множественной меланомы). Этот синдром служит наиболее значимым известным фактором риска развития меланомы кожи; основное его клиническое проявление — наличие множества диспластических невусов на поверхности кожи.

Помимо описанных встречаются редкие пигментные образования кожи, которые также могут быть меланомоопасными. К ним относят меланоз Дюбрея, невус Оты, гигантский врожденный меланоцитарный невус, голубой невус.

Морфология меланомы

Клинически меланома кожи представлена четырьмя основными формами с учетом как клинических симптомов, так и гистологических характеристик, а именно:

- ▶ поверхностно распространяющаяся меланома;
- ▶ меланома типа злокачественного лентиго;

- ▶ акрально-лентигинозная меланома;
- ▶ узловатая меланома.

Первые три типа опухоли можно рассматривать вместе, поскольку в своем развитии они проходят две фазы роста. Опухолевый процесс начинается с распространения опухоли в горизонтальном направлении по поверхности кожи. Микроскопически его определяют как фазу радиального роста. Постепенно, в течение разных периодов времени, в горизонтально распространяющейся опухоли начинают развиваться узловатые компоненты: наступает вторая, вертикальная, фаза роста.

Поверхностно распространяющаяся меланома — наиболее часто встречающаяся клиническая форма (70%); возникает преимущественно на фоне существующего пигментного невуса; может находиться на любом участке кожи, у женщин чаще встречается на ногах, у мужчин — в области верхней половины спины; средний возраст начала заболевания — 30–50 лет. Эта форма характеризуется относительно благоприятным прогнозом, связанным с наличием двух фаз развития — радиального и вертикального роста. В фазе радиального роста, которая может длиться несколько лет, опухоль обладает низким потенциалом для дальнейшего развития; в последующем эта фаза переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется проникновением опухолевых клеток в более глубокие слои кожи и подкожную жировую клетчатку, что способствует дальнейшему распространению болезни.

Акрально-лентигинозная меланома локализуется на коже ладоней, подошв и в области ногтевой пластины. Этот тип опухоли у европеоидов встречается в 10% случаев и более распространен среди представителей негроидной расы (до 70%). По морфологическим и клиническим особенностям акрально-лентигинозная меланома в значительной степени схожа с поверхностно распространяющейся формой, поскольку также характеризуется наличием двух фаз роста. Специфическая локализация опухоли затрудняет ее раннюю диагностику, что ухудшает прогноз заболевания.

Меланома типа злокачественного лентиго (лентиго-меланома) встречается довольно редко (5% всех форм меланомы) и выделена в особую группу вследствие некоторых клинических особенностей — позднего возраста начала заболевания (в среднем около 70 лет), анатомической локализации (преимущественно на коже лица), медленного роста и относительно благоприятного течения. Развивается на фоне предракового изменения кожи — злокачественного лентиго, которое характеризуется появлением различных по форме и окраске пигментных пятен, похожих на крупные веснушки, длительным хроническим течением и отсутствием способности к инвазии. Эта форма опухоли, как и поверхностно распространяющаяся меланома, проходит две фазы роста, причем фаза радиального роста продолжается до 10–20 лет, а фаза вертикального роста может длиться несколько лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно распространяющегося типа. Такие особенности биологического развития объясняют отсутствие резких скачков в течении опухоли и относительно низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный.

Узловая меланома — вторая по распространенности форма (15%); может возникать в любом возрасте, чаще развивается на неизменной коже в области туловища, головы и шеи. Характеризуется быстрым ростом (в течение нескольких месяцев) и менее благоприятным прогнозом в связи с отсутствием фазы радиального роста. Узловой тип меланомы, в отличие от первых трех типов, с самого начала развития опухолевого процесса не имеет горизонтального компонента и сразу представлен инвазивным узлом в фазе вертикального роста.

К редким типам опухоли относят амеланотическую (беспигментную) меланому, клетки которой лишены пигмента, а поэтому опухоль не имеет характерной темной окраски, и десмопластический (или нейротропный) вариант меланомы.

По данным Европейского общества медицинской онкологии, 10-летняя выживаемость больных, у которых меланому кожи иссекли на стадии IА, составляет до 90%, в то время как на стадии Iс — лишь 32,3%. Обе эти стадии характеризуются наличием лишь первичной опухоли при отсутствии клинически определяемых регионарных или отдаленных метастазов, и такое различие в выживаемости обусловлено только стадией самой опухоли — рТ. Стадию первичной меланомы кожи устанавливают на основании данных морфологического исследования, в ходе которого измеряют толщину и уровень инвазии опухоли по Бреслоу и Кларку, а также определяют еще одну характеристику опухоли — изъязвление.

Таким образом, еще до развития клинически и инструментально определяемых регионарных или отдаленных метастазов прогноз заболевания существенно различается в зависимости от стадии развития первичной опухоли. Это обусловлено биологическими особенностями меланомы кожи — агрессивным течением и ранним лимфогенным и гематогенным метастазированием, возможным наличием не определяемых современными методами исследования микрометастазов уже на ранних стадиях, при толщине меланомы >1 мм.

Меланомы метастазируют лимфогенным путем в кожу и лимфатические узлы, а также гематогенным путем — в печень, легкие, головной мозг, кости, почки, надпочечники. Тенденция к определенному пути метастазирования меланомы зависит от биологических особенностей опухоли. Встречаются формы, которые метастазируют в течение длительного времени только лимфогенно в регионарные лимфатические узлы. Существуют меланомы с высоким потенциалом злокачественности, со склонностью к раннему гематогенному метастазированию. Особо следует выделить такие формы кожных метастазов, как сателлитная, узловая, рожеподобная, тромбозоподобная.

Сателлиты — мелкие множественные высыпания около первичного очага или на некотором расстоянии от него в виде пятен, сохранивших окраску первичной опухоли. Узловая форма кожных метастазов проявляется множественными подкожными узлами различного размера, которые могут располагаться на любом расстоянии от первичной опухоли. Рожеподобная форма кожных метастазов выглядит, как участок отекающей кожи синевато-красного цвета, окружающей опухоль. Тромбозоподобная форма кожных метастазов проявляется радиально распространяющимися болезненными уплотнениями, расширенными поверхностными венами и гиперемией кожи вокруг меланомы.

Диагностика

Диагностика меланомы кожи первоначально основана на визуальных признаках проявлений этой опухоли. Диагностический алгоритм визуальной оценки пигментного образования включает оценку размеров, симметрии, краев, цвета и динамики эволюционных изменений образования. Традиционно данный алгоритм описывают правилом ABCDE.

- А (от англ. *asymmetry* — асимметрия). Оценивают симметричность образования; характерна асимметрия, выражающаяся в геометрическом несоответствии одной половины образования другой.
- В (от англ. *boundary* — граница). Края образований обычно неровные, изъеденные.
- С (от англ. *color* — цвет). Характерны неоднородность окраски, вариабельность цветовой гаммы — от черного до белого и голубого.
- Д (от англ. *dimension* — размер). Для образования характерен диаметр >6 мм, однако данную характеристику не считают обязательной.
- Е (от англ. *evolution* — развитие). Какие-либо изменения пигментного образования в течение последних 0,5–1 года или образование, возвышающееся над поверхностью кожи (характеризует узловой компонент).

Подозрение на меланому кожи, основанное на перечисленных выше клинических признаках, служит показанием к проведению эксцизионной (тотальной) биопсии пигментного образования.

Единственным окончательным методом диагностики и стадирования меланомы кожи считают морфологическое исследование образования, иссеченного в пределах здоровых тканей.

Стандарт ВОЗ, Европейского общества медицинской онкологии и Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США при выявлении кожного образования, подозрительного на меланому, — эксцизионная биопсия с отступом в пределах от 2 мм до 1 см от края образования.

Методы специального обследования

Несмотря на кажущуюся простоту представленного выше диагностического алгоритма, первоначальная оценка пигментного образования может быть затруднительной. Это связано с широким распространением среди европеоидов других образований кожи, внешние характеристики которых могут напоминать меланому кожи: различных меланоцитарных, сложных и пограничных невусов, возрастного лентиго, гемангиом и других. Сложности в визуальной оценке образования возникают именно на ранних стадиях меланомы, в фазе горизонтального роста, когда узлового компонента еще нет.

Особую сложность в диагностике представляют пациенты с синдромом множественных диспластических невусов, у которых формально могут быть подозрительными на меланому кожи несколько десятков или сотен невусов. В этих условиях проведение эксцизионной биопсии всех подозрительных образований невозможно, и в связи с этим необходима более точная предварительная диагностика, с учетом того, что данный синдром — наиболее значимый фактор риска развития меланомы кожи.

В настоящее время идет поиск более эффективных неинвазивных методов диагностики меланомы кожи, один из которых — эпилюминесцентная дерматоскопия, позволяющая оценить как «классические» ABCDE-симптомы при 10–60-кратном увеличении, так и наличие в пигментном образовании специфических дерматоскопических симптомов меланомы. Сегодня в дерматоскопической диагностике меланомы кожи общеприняты два основных алгоритма, учитывающих эти симптомы: алгоритм Штольца, оценивающий образование по ABCDE-системе, и алгоритм Аргезиано, суммирующий баллы, полученные при оценке дерматоскопических характеристик.

Таким образом, при использовании эпилюминесцентной дерматоскопии в большинстве случаев удается дифференцировать меланому кожи от доброкачественных образований, выделить образования, требующие эксцизионной биопсии и динамического наблюдения. У пациентов с FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome-синдромом) динамический контроль с помощью данного метода исследования является адекватным способом оценки изменений в диспластическом невусе и диагностики меланомы на ранней стадии ее развития.

При выявлении меланомы кожи для исключения диссеминации процесса согласно европейским стандартам рекомендовано выполнять:

- ▶ общий анализ крови;
- ▶ определение уровней лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- ▶ рентгенографию органов грудной клетки;
- ▶ УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, регионарных лимфатических узлов — при толщине опухоли > 1 мм или при подозрительных клинических находках.

Другие специальные исследования (КТ, ПЭТ, радионуклидные исследования) проводят по клиническим показаниям, при обоснованном подозрении на наличие метастазов в каком-либо конкретном органе или области.

Лечение

При лечении меланомы кожи применяют хирургические, лучевые, лекарственные методы, а также их комбинации (комбинированный метод).

Хирургическое лечение

Необходимо иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли:

- ▶ 0,5 см — для стадии IA;
- ▶ 1,0 см — для стадии IB–IIA;
- ▶ 2,0 см — при толщине опухоли > 2 мм.

Увеличение границ отступа нецелесообразно, так как не предотвращает дальнейшего прогрессирования заболевания: биологическая особенность опухолей кожи — раннее метастазирование, а не локальный рецидив. Исключение из этого правила — десмопластический вариант меланомы кожи и меланома кожи особых локализаций.

Для десмопластического (или неинотропного) варианта меланомы кожи характерно развитие местных рецидивов, в связи с этим для данного типа опухоли считают целесообразным выполнять резекцию с отступом от края опухоли >3 см.

Особой локализацией меланомы кожи считают кожу пальцев, подногтевого ложа, стопы; при таком расположении соблюдение требуемого отступа не всегда возможно. С учетом биологических особенностей меланомы допускают уменьшение величины отступа при условии адекватного динамического наблюдения в последующем.

Выполнение профилактической регионарной лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы не рекомендовано, так как эти манипуляции ни в какой мере не влияют на выживаемость больных.

В учреждениях онкологического профиля может быть рекомендована биопсия сторожевого лимфатического узла, позволяющая определить наличие микрометастазов непосредственно в лимфатическом узле, к которому идет лимфоток от области удаленного новообразования. Методика биопсии сторожевого лимфатического узла подразумевает введение в анатомическую область первичной опухоли радионуклида и определение его накопления в конкретных регионарных лимфатических узлах с последующей тотальной биопсией последних.

При наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы, выявленных перед иссечением первичной опухоли или после ее иссечения (т.е. являющихся дальнейшим развитием опухолевой болезни), всем больным, способным перенести хирургическое вмешательство, показана регионарная лимфаденэктомия. При этом необходимо иссечь все группы поверхностных и глубоких лимфатических узлов данной области.

При отдаленных метастазах хирургическое лечение (метастазэктомия) показано в следующих случаях:

- ▶ наличие единичных резектабельных метастазов, так как установлено, что метастазэктомия в этих случаях может улучшить прогноз;
- ▶ наличие резектабельных метастазов, непосредственно угрожающих жизни больного или существенно ухудшающих прогноз вследствие своей локализации (например, метастазов в головной мозг);
- ▶ с целью уменьшения количества опухолевой массы перед предполагаемым лекарственным лечением (так называемые циторедуктивные операции);
- ▶ с целью получения опухолевого материала для приготовления вакцин в рамках клинических исследований либо с иными научными целями.

Меланома кожи — не радиочувствительная опухоль, поэтому возможности ее лучевого лечения ограничены. Лучевую терапию можно использовать при наличии множественных транзиторных метастазов конечности, а также при наличии неоперабельных метастазов в головном мозге — как самостоятельный метод или в комбинации с лекарственным или хирургическим методами. Также паллиативная лучевая терапия может быть целесообразна при метастатическом поражении костей, поскольку обладает, кроме прочего, выраженным противоболевым эффектом.

Иссечение первичной опухоли обеспечивает хороший прогноз для жизни больных только на стадиях IA–IB, при толщине опухоли до 1–2 мм. При большей толщине опухоли или при наличии изъязвления удаления первичной меланомы кожи недостаточно. У 35% больных в дальнейшем развиваются регионарные и отдаленные метастазы уже на стадии IIA, а при наличии на момент диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы прогноз еще хуже. Высокий риск метастазирования спустя некоторое время после иссечения первичной опухоли обусловлен биологической особенностью меланомы: способностью к раннему метастазированию с наличием клинически неопределяемых микрометастазов уже на относительно ранних стадиях болезни.

Лекарственная терапия меланомы II–III стадий

Ранее единственной опцией системной терапии, применявшейся для снижения риска прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства, было применение интерферонов- α . Их назначение в течение года при IIB–III стадиях приводило к достоверному умеренному снижению риска рецидива, но не влияло на общую продолжительность жизни. Кроме того, такая терапия была довольно токсична, что у многих специалистов вызывало сомнение в целесообразности ее проведения. В недавно проведенных исследованиях была показана высокая эффективность адьювантной терапии в течение 1 года комбинацией дабрафениба и траметиниба (только при мутации в гене *BRAF*), ниволумабом или ипилимумабом у пациентов с III стадией заболевания. Так, применение двойной блокады (дабрафениб и траметиниб) привело к улучшению 3-летней безрецидивной выживаемости на 20%.

Лекарственная терапия диссеминированной меланомы (IV стадия)

Меланома не относится к химиочувствительным опухолям, поэтому возможности химиотерапии при меланоме ограничены. До недавнего времени единственным препаратом, который считали стандартом терапии у пациентов с метастатической меланомой, был дакарбазин, эффективность которого была низкой. В комбинации с ним также возможно применение цисплатина, винбластина, производных нитрозомочевины (ломустина, кармустина, фотемустина), паклитаксела. Несмотря на непосредственные эффекты и достигаемые ремиссии, не удалось показать, что химиотерапия приводит к увеличению продолжительности жизни.

Поскольку меланому кожи считают иммуногенной опухолью, в ее лечении традиционно применяли цитокинотерапию (интерфероны, ИЛ-2). При невысокой эффективности терапия вызывала значимую токсичность. Прорыв в лечении меланомы связан с появлением таргетной терапии: ингибиторов генов *BRAF* (вемурафениб, дабрафениб) и *MEK* (траметиниб, кобиметиниб). Их применение у пациентов с мутацией в гене *BRAF* (около половины всех больных меланомой) позволило существенно увеличить продолжительность жизни. Следующим значимым шагом в лечении как меланомы, так и всех онкологических заболеваний стало появление нового класса препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа: анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1 (ниволумаб).

пембролизумаб) антител. Их монотерапия или совместное применение впервые позволило говорить о возможности излечения около трети пациентов.

Особенности наблюдения

С учетом высокого риска прогрессирования заболевания на стадиях IIВ и выше, а также того, что и на ранних стадиях возможно появление регионарных и отдаленных метастазов после иссечения первичной опухоли, всем больным с подтвержденным диагнозом меланомы кожи показано наблюдение у онколога по определенному алгоритму.

- ▶ В первые 2 года, когда риск прогрессирования заболевания наиболее высок, всех больных онколог должен осматривать 1 раз в 3 мес с проведением:
 - осмотра кожных покровов, включая область послеоперационного рубца, и их пальпации;
 - пальпации периферических лимфатических узлов, по возможности — УЗИ регионарных лимфатических узлов;
 - по показаниям — исследования органов брюшной полости, грудной клетки (УЗИ, рентгенография, КТ), головного мозга (МРТ или КТ с контрастированием при появлении неврологической симптоматики).
- ▶ В последующие 3 года, до достижения 5-летнего периода после операции, обследование проводят 1 раз в полгода; процедуры обследования аналогичны таковым в первые 2 года. По достижении 5-летнего срока больные с толщиной первичной опухоли < 1,5 мм могут дальше не проходить регулярные обследования, однако их необходимо проинформировать о возможном прогрессировании заболевания и необходимости самообследования кожных покровов и периферических лимфатических узлов, а также о необходимости обращения к онкологу при появлении каких-то новых симптомов.
- ▶ Больным с опухолью толщиной 1,5 мм и более, чем через 5 лет, показано наблюдение 1 раз в полгода в течение еще 5 лет, до достижения 10-летнего периода от момента операции.

Всех пациентов с меланомой кожи, а также здоровых людей с синдромом множественных диспластических невусов необходимо информировать об опасности инсоляции, а также обучить методикам самообследования кожи и периферических лимфатических узлов.

Отдаленные результаты

Общая выживаемость при меланоме зависит от толщины первичной опухоли, вовлеченности лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов. При толщине опухоли менее 1 мм и при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 99%. Однако при толщине опухоли более 1 мм и при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет только 80%. Наличие регионарных метастазов снижает показатели 5-летней выживаемости до 66%. При наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет всего 27%.

Глава 8

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

8.1. РАК НИЖНЕЙ ГУБЫ

Рак нижней губы — злокачественная опухоль из многослойного плоского эпителия красной каймы с вторичным поражением кожи и слизистой оболочки губы. До пандемии COVID-19 (2019 г.) заболеваемость раком губы в РФ составляла 0,74 на 100 000 населения.

Возникновению рака нижней губы способствуют следующие факторы:

- ▶ многократная механическая, термическая, химическая травма (курение, алкоголь, горячая пища, острые края карриозных зубов и корней, некорректно изготовленные зубные протезы, воздействие соединений мышьяка, висмута, ртути);
- ▶ неблагоприятные метеорологические условия (ветер, низкая температура воздуха, длительная инсоляция);
- ▶ врожденная прогнатия (часть нижней губы остается неприкрытой верхней);
- ▶ вирусная инфекция;
- ▶ неблагоприятные профессиональные факторы.

Предраковые состояния

К облигатным предраковым состояниям относят хейлит Манганотти, ограниченный предраковый гиперкератоз, бородавчатый предрак. Факультативные предраковые состояния — кожный рог, папиллома, кератоакантома, лейкоплакия, гиперкератотическая и язвенная формы красного плоского лишая и красной волчанки, постлучевой стоматит, хронический хейлит.

Хейлит Манганотти проявляется одной или несколькими эрозиями ярко-красного цвета. Эрозии спонтанно эпителизируются, но спустя некоторое время появляются вновь. Иногда эрозии сохраняются в течение многих месяцев без склонности к кровоточивости. Окружающие ткани красной каймы воспалены.

Ограниченный предраковый гиперкератоз — участок ороговения полигональной формы с ровной поверхностью. Этот участок чаще погружен в слизистую оболочку красной каймы, но может и возвышаться над ее уровнем. Поверхность покрыта тонкими трудно снимаемыми чешуйками. Фоновые изменения отсутствуют.

Бородавчатый предрак выглядит как безболезненный узелок полушаровидной формы с бородавчатой поверхностью, диаметром 4–10 мм. Цвет очага — от бледно-розового до синюшно-красного. Сверху узелок покрыт трудноудаляемыми серыми чешуйками и расположен на неизменной красной кайме.

Кератоакантома — опухоль полушаровидной, округлой формы, выступающая над поверхностью нижней губы. В центре имеется западение, которое заполнено роговыми массами. Под роговыми массами — язва с ворсинчатым дном, которая никогда не кровоточит и не имеет отделяемого. Узел желто-коричневого или розового цвета, плотный, растет очень быстро. Самопроизвольно регрессирует через 3–6 мес.

Морфология рака нижней губы

Рак нижней губы имеет строение плоскоклеточного ороговевающего или неороговевающего рака. Для плоскоклеточного ороговевающего рака характерны экзофитная форма роста, незначительная инфильтрация окружающих тканей, редкое метастазирование, позднее изъязвление и медленный рост; для плоскоклеточного неороговевающего — эндофитная (инфильтративная) форма роста, выраженная инфильтрация окружающих тканей, частое метастазирование, раннее изъязвление и быстрый рост.

Лимфогенное метастазирование происходит в 5–8% случаев в регионарные лимфатические узлы — подчелюстные, подбородочные, глубокие яремные. Гематогенное метастазирование регистрируют в 2% случаев, преимущественно в легкие.

Диагностика

При диагностике рака нижней губы используют данные опроса, осмотра, пальпации, морфологического исследования. Для уточнения распространенности опухоли выполняют рентгенографию нижней челюсти (при подозрении на ее поражение), а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Проводят УЗИ лимфатических узлов шеи. При осмотре желателен пользоваться лупой; пальпировать необходимо как саму опухоль, так и лимфатические узлы шеи. С целью подтверждения диагноза выполняют цитологическое исследование мазков-отпечатков или соскоба с опухолевой язвы, а также пункционного материала из метастатических лимфатических узлов. В большинстве случаев диагноз подтверждается цитологическим методом. Если это не удается, выполняют биопсию опухоли (конхотомом или путем острого иссечения фрагмента опухоли на границе с прилежащей здоровой тканью). Биопсийный материал направляют на морфологическое исследование.

Дифференциальную диагностику рака губы проводят с целой группой заболеваний:

- ▶ лейкоплакия;
- ▶ гиперкератоз;
- ▶ хейлит Манганотти;
- ▶ папиллома;
- ▶ туберкулезная язва;
- ▶ сифилитическая язва.

В сомнительных случаях цитологический метод в короткие сроки позволяет исключить или подтвердить диагноз злокачественного процесса.

Верная оценка распространенности опухоли (первичного очага, зон регионарного метастазирования, отдаленных метастазов) необходима для выбора адекватной лечебной тактики.

Клиническая картина

Больные предъявляют жалобы на наличие язвы или уплотнения в области нижней губы, зуда, а в дальнейшем — более различной интенсивности, дефекта нижней губы, самопроизвольного истечения слюны, затруднения при приеме пищи. Характерна отрицательная динамика клинических проявлений болезни — нарастание числа жалоб, увеличение размеров уплотнения или язвы и распространение их на нижнюю челюсть, щеку. Устранение способствующих факторов и противовоспалительные мероприятия неэффективны. Ранние формы рака нижней губы в основном протекают на фоне предраковых заболеваний.

На красной кайме нижней губы можно видеть измененный участок, покрытый серо-коричневой трудно снимаемой коркой; при пальпации он плотный и до присоединения воспалительного компонента безболезненный.

При снятии корок видны поверхностные, кровоточащие, бугристые разрастания красного цвета на плотном основании, внешне напоминающие бляшку. Впоследствии эти разрастания увеличиваются в размерах, сливаются, значительно выступают над поверхностью губы, приобретают вид плотного красного или коричневого крупнобугристого узла на плотном и широком основании, напоминая цветную капусту или бородавку. Поверхность узла местами изъязвлена.

Опухолевая бляшка или узел могут подвергнуться некрозу и часто изъязвляются. Опухолевая язва имеет неправильную форму, неровное дно. Края язвы приподняты, вывернуты. При пальпации края и основание язвы плотные, безболезненные. Вокруг язвы имеется инфильтрация, которая может быть выражена в разной степени. На поздних стадиях язва или узел значительно инфильтрируют подлежащие и окружающие ткани. Инфильтрат может распространяться на соседние анатомические структуры — щеку, подбородок, нижнюю челюсть с деструкцией последней.

При метастатическом поражении подчелюстные лимфатические узлы увеличены, плотной консистенции, безболезненны, смешаемы при пальпации. В запущенных случаях метастазы, прорастая в нижнюю челюсть и кожу, становятся неподвижными. Позднее превращаются в большие распадающиеся и кровоточащие инфильтраты. Нарушается питание и развивается истощение.

Лечение

При лечении рака нижней губы применяют следующие методы:

- ▶ криотерапия;
- ▶ лучевая терапия;
- ▶ хирургический метод;
- ▶ химиотерапия.

Криодеструкция

Криодеструкция позволяет без применения хирургического, лучевого и химиотерапевтических методов лечения у больных с начальными стадиями заболевания рассчитывать на хорошие результаты.

В последние годы для лечения рака нижней губы активно применяют фотодинамическую терапию, которую можно использовать на начальных стадиях опухолевого процесса, однако в клинической практике достаточного распространения данная методика не получила.

Лучевая терапия

Перед лечением обязательно провести санацию полости рта, удалить металлические протезы. Это уменьшит частоту лучевых осложнений. Лучевую терапию применяют как самостоятельный радикальный метод лечения первичной опухоли I–III стадий.

При опухоли I–II стадий можно использовать близкофокусную рентгенотерапию, внутритканевую γ -терапию, контактную аппликационную γ -терапию, облучение электронами с суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр.

При III стадии опухолевого процесса используют сочетанную лучевую терапию: сначала проводят дистанционную γ -терапию, а затем — близкофокусную рентгенотерапию.

При лечении регионарных метастазов рака нижней губы применяют дистанционную γ -терапию как этап комбинированного лечения или с паллиативной целью (СОД — 30–40 Гр). Облучение регионарных зон проводят одновременно с лучевой терапией первичного очага.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение можно применять у больных на всех стадиях заболевания в качестве самостоятельного метода лечения и в комбинации с другими видами терапии (лучевое лечение, полихимиотерапия).

При остаточных опухолях или рецидивах опухоли после лучевой терапии выполняют квадратную или трапециевидную резекцию нижней губы, отступя от края опухоли на 1,5–2,0 см, с применением различных вариантов пластики дефекта, преимущественно местными тканями.

При местнораспространенном раке выполняют комбинированную резекцию нижней губы. Объем операции расширяется при резекции пораженных опухолью соседних анатомических структур (ткани щеки, полости рта, нижней челюсти). Дефект замещают одновременно с резекционным этапом. Возможны различные варианты пластики дефекта с использованием местных или перемещенных, в том числе реваскуляризированных, лоскутов.

Оперативное лечение регионарных метастазов проводят одновременно с вмешательством на первичном очаге. При полной регрессии первичной опухоли выполняют операцию только на лимфатических узлах шеи: с лечебной целью — при верифицированных метастазах; с профилактической — при высоком риске их реализации (первичный очаг соответствует категории T3–T4). Стандартным объемом хирургического вмешательства на лимфатических узлах

шей считают фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. При крупных конгломератах, множественных или ограниченно подвижных метастазах в глубоких яремных или надключичных лимфатических узлах показана операция Крайла. Другие варианты шейной лимфодиссекции (операция Ванаха I, II), описываемые в ранее изданных пособиях, в настоящее время в профильных клиниках не выполняют.

При фасциально-футлярном иссечении шейной клетчатки удаляют следующие группы лимфатических узлов с окружающей их жировой клетчаткой и фасциями шеи единым блоком: верхние, средние, нижние глубокие яремные, надключичные, аксессуарные, подчелюстные и подбородочные. В удаляемый препарат также включают подчелюстную слюнную железу, наружную яремную вену, подкожную мышцу. Операцию выполняют как с одной стороны, так и с обеих.

К объему фасциально-футлярного иссечения шейной клетчатки (операция Крайла) добавляется удаление внутренней яремной вены, грудно-ключично-сосцевидной мышцы, добавочного нерва. Операцию выполняют с одной стороны; одномоментная двусторонняя операция Крайла противопоказана.

Полихимиотерапию применяют при лечении отдаленных метастазов рака нижней губы или с паллиативной целью при неоперабельном местнораспространенном процессе. Используют схемы лечения с включением фторурацила, цисплатина, таксанов (доцетаксел или паклитаксел), моноклонального антитела к рецептору EGFR (цетуксимаб).

Отдаленные результаты

Прогноз при раке нижней губы зависит от стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли и чувствительности опухоли к лучевой терапии.

Пятилетнее излечение при I–II стадиях составляет 97%, при III стадии и ограниченных рецидивах — 67–80%; при IV стадии и распространенных рецидивах — 40–55%.

8.2. РАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ЯЗЫКА

До пандемии COVID-19 (2019 г.) заболеваемость раком слизистой оболочки полости рта и языка в РФ составила 4,12 чел. на 100 000 населения.

Возникновению рака слизистой оболочки полости рта способствуют вредные привычки — употребление алкоголя, курение табака, употребление жевательного табака, профессиональные вредные факторы (контакт с продуктами перегонки нефти, солями тяжелых металлов), недостаточная гигиена полости рта, кариез, зубной камень, хроническая травма плохо подобранными протезами.

Предраковые состояния

К облигатным предракам относят болезнь Боуэна; к факультативным — лейкоплакию, папиллому, постлучевой стоматит, эрозивно-язвенную и гиперкератотическую формы красной волчанки и красного плоского лишая.

Болезнь Боуэна (рак *in situ*) на слизистых оболочках проявляется одиночным пятном с гладкой или бархатистой поверхностью. Очертания его неровные, четкие; размер — до 5 см. Нередко опухолевый очаг западает, на нем возникают эрозии.

Лейкоплакия — хроническое воспаление слизистой оболочки, сопровождающееся значительным ороговением эпителия. Различают три вида лейкоплакии:

- ▶ простую (плоскую);
- ▶ веррукозную (бородавчатую, лейкокератоз);
- ▶ эрозивную.

Простая лейкоплакия выглядит как пятно белого цвета с четкими краями. Это пятно не выступает над уровнем окружающей слизистой оболочки и не поддается соскабливанию. Жалоб у больных не вызывает.

Лейкокератоз возникает на фоне плоской лейкоплакии. Образуются бородавчатые разрастания (бляшки) высотой до 5 мм. При травме бляшки возникают трещины, эрозии, язвы. Больные жалуются на ощущение шероховатости.

Эрозивная форма встречается как осложнение плоской или веррукозных форм. Больные жалуются на болезненность при приеме пищи.

Папиллома — доброкачественная эпителиальная опухоль, состоящая из сопочковых разрастаний соединительной ткани, снаружи покрытых многослойным плоским эпителием. Папилломы имеют белесоватую окраску или цвет слизистой оболочки. Имеют тонкую ножку или широкое основание. Размеры папиллом колеблются от 2 мм до 2 см. Папилломы бывают мягкие и твердые.

Простая (хроническая) язва и эрозия возникают в результате хронического раздражения неудачно изготовленными зубными протезами.

Ромбовидный глоссит — воспалительный процесс на спинке языка в форме ромба. Для заболевания характерно хроническое течение (на протяжении нескольких лет). Больные жалуются на боль в языке, слюнотечение. При пальпации отмечается уплотнение языка.

Морфология рака слизистой оболочки полости рта и языка

Выделяют следующие формы роста злокачественных опухолей полости рта:

- ▶ язвенную;
- ▶ инфильтративную;
- ▶ папиллярную.

При язвенной форме развивается язва с неровными, кровоточащими краями. При инфильтративной форме характерен сильный болевой синдром, пальпируется плотный инфильтрат, без четких границ, бугристый; над инфильтратом можно обнаружить истончение слизистой оболочки.

Папиллярная форма представлена опухолью, выступающей над поверхностью слизистой оболочки. Отличается более медленным, чем две другие формы, ростом.

Большинство злокачественных опухолей полости рта имеют строение плоскоклеточного рака, реже — аденокарцином (рак малых слюнных желез). На долю плоскоклеточного рака приходится около 95% всех гистологических форм рака слизистой оболочки полости рта. Частота поражения различных

анатомических областей полости рта такова: подвижная часть языка — 50%; дно полости рта — 20%; щека, ретромолярная область — около 20%; альвеолярная часть нижней челюсти — 4%; другие локализации — 6%.

Рак слизистой оболочки задних отделов полости рта протекает более злокачественно, чем передних отделов, характеризуется быстрым ростом, частым метастазированием и хуже поддается лечению. Рак органов полости рта рано метастазирует лимфогенно в подчелюстные, подбородочные, глубокие яремные лимфатические узлы шеи с частотой 40–75% на всех стадиях.

В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей полости рта и ротоглотки ВОЗ выделяют множество форм злокачественных новообразований этих локализаций.

- I. Опухоли, исходящие из многослойного плоского эпителия.
- II. Опухоли, исходящие из железистого эпителия.
- III. Опухоли, исходящие из мягких тканей.
- IV. Опухоли, исходящие из меланогенной системы.
- V. Опухоли спорного или неясного гистогенеза.
- VI. Неклассифицированные опухоли. Опухолоподобные состояния.

Клиническая картина

В основном ранние жалобы пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта сводятся к непривычным ощущениям или болям в области десны, языка, горла, щеки.

Рак языка чаще всего локализуется на боковых поверхностях (до 70% случаев), реже поражается нижняя поверхность языка (около 10%). Поражение корня происходит примерно в 20% случаев. Поскольку корень языка анатомически — часть ротоглотки, злокачественные опухоли этой зоны отличаются от опухолей подвижной части языка по течению и чувствительности к консервативным методам лечения.

Больные обращаются к врачу с жалобами на длительно незаживающую язву. Иногда опухоли могут превышать 4 см. На более поздних стадиях появляются боли, зуд, жжение.

При раке дна полости рта больные часто обращаются к врачу, когда опухоль достигает больших размеров, начинается распад новообразования, появляются зловонный запах изо рта, кровотечение. При таких процессах почти у 50% пациентов к моменту обращения в специализированное учреждение имеются признаки регионарного метастазирования. Больных также могут беспокоить припухлость или язва во рту, расшатывание и выпадение зубов, кровоточивость слизистой оболочки полости рта. Позднее присоединяются жалобы на затрудненное открывание рта (тризм), трудность или невозможность приема пищи, неприятный запах изо рта и обильные слюны, на появление припухлости шеи и лица, похудение.

При осмотре и пальпации слизистой полости рта можно выявить плотную безболезненную бляшку серого или розового цвета с мелкобугристой поверхностью, немного выступающую над уровнем слизистой оболочки, с четкими границами.

Можно увидеть плотный, безболезненный узел серо-розового цвета с четкими границами. Он значительно выступает над уровнем неизменной слизистой оболочки. Поверхность его средне- или крупнобугристая. Опухолевый узел имеет широкое и плотное основание.

Также можно наблюдать язву неправильной формы, с бугристым дном и неровными, приподнятыми краями. Цвет ее бывает различным — от темно-красного до темно-серого. При пальпации язва умеренно болезненная и плотная. Вокруг язвы выражена опухолевая инфильтрация. Рак слизистой оболочки полости рта может проявляться также в виде инфильтрата с нечеткими границами, покрытого неизменной слизистой оболочкой. Чаще всего инфильтрат плотной консистенции, болезненный.

Рак органов полости рта распространяется быстро, поражая окружающие ткани — мышцы, кожу, кости. Нередки рецидивы опухоли после формально радикальных хирургических вмешательств. При регионарном метастазировании на боковой поверхности шеи пальпируются увеличенные лимфатические узлы, обычно плотные, безболезненные, ограниченно смещаемые.

Диагностика

Диагностика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта не представляет особой сложности, поскольку они относятся к опухолям наружной локализации. Однако запущенность опухолей данной локализации продолжает оставаться высокой. Это объясняется не только быстрым ростом некоторых злокачественных новообразований, их распространением на окружающие органы и ткани, регионарным метастазированием (рак языка, рак слизистой оболочки щеки), но и низкой санитарной культурой населения, а также ошибками в первичной диагностике.

У больных данной группы обязательны сбор анамнеза, выявление предрасполагающих факторов, инструментальный осмотр с помощью зеркал, пальпация. В обязательном порядке отмечают плотность опухоли, ее подвижность, размеры, состояние регионарных лимфатических узлов. Участок слизистой оболочки с подозрением на рак необходимо исследовать цитологически или гистологически.

Для оценки распространенности процесса проводят рентгенографию, КТ, УЗИ, радиоизотопное исследование.

Лечение

При резектабельных и местнораспространенных опухолях полости рта стандартным подходом считают хирургическое вмешательство. При наличии факторов риска проводят послеоперационную лучевую или химиолучевую терапию. При нерезектабельном раке проводят самостоятельную химиолучевую терапию (цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед или цетуксимаб еженедельно) до СОД 70–72 Гр. Альтернативой этой терапии может быть проведение трех курсов индукционной химиотерапии так называемой комбинацией DCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил) с последующей химиолучевой терапией

(еженедельно карбоплатин или цетуксимаб). Эффект оценивают через 4–8 нед после завершения лучевой терапии. При достижении полного эффекта пациент остается под наблюдением. При наличии резидуальной опухоли выполняют хирургическое вмешательство.

При хирургическом лечении первичного очага выполняют как стандартные объемы вмешательств (половинная электрорезекция языка), так и расширенные резекции органов полости рта, включающие две и более анатомические зоны (резекции челюстей — краевые, фрагментарные, резекция тканей дна полости рта, щеки, нижней зоны лица).

Одна из актуальнейших проблем лечения пациентов с опухолями головы и шеи — замещение дефекта, образующегося на резекционном этапе, который требует широкого иссечения тканей для повышения радикализма оперативного вмешательства. Реконструктивно-пластические вмешательства при новообразованиях органов головы и шеи могут быть одномоментными или отсроченными.

Внедрение в клиническую практику реваскуляризованных трансплантатов позволяет одномоментно заместить обширные, нестандартные, комбинированные дефекты как мягких тканей, так и костей, с восстановлением утраченной формы и функции и в кратчайшее время вернуть больного к активной жизни.

Пациенты, страдающие раком слизистой оболочки полости рта с распространением на нижнюю челюсть, которым выполняют комбинированные операции с сегментарной резекцией нижней челюсти, — наиболее сложный контингент, требующий обязательной реконструкции с восстановлением нижней челюсти, а также слизистой оболочки и мягких тканей полости рта. В восстановлении небольших по размеру дефектов нижней челюсти используют соответствующий по форме фрагмент гребня подвздошной кости. Комбинированный дефект тела нижней челюсти замещают комбинированным лопаточным трансплантатом с включением кожи лопаточной области и латерального края лопатки. У больных с первичными опухолями нижней челюсти при субтотальном ее поражении необходима пластика подбородочного отдела, тела и ветви челюсти, а иногда — и суставной головки. Единственный трансплантат, способный заместить указанный дефект, — малоберцовая кость, которой с помощью необходимого объема остеотомии придают форму нижней челюсти. Для пластики дефекта мягких тканей, кожи и слизистой оболочки щеки показано применение кожно-фасциального реваскуляризованного предплечного трансплантата. Использование различных вариантов замещения послеоперационных дефектов при опухолевой патологии органов головы и шеи позволяет добиться излечения, функциональной и косметической реабилитации, а также восстановления дооперационной социальной активности пациента.

При подтвержденных метастазах в лимфатических узлах шеи или высоком риске их наличия (первичная опухоль T3–T4) выполняют фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки либо операцию Крайла на стороне поражения. Обычно вмешательство на первичном очаге и на регионарных зонах метастазирования выполняют одномоментно.

Полихимиотерапию в самостоятельном виде применяют у пациентов с наличием отдаленных метастазов либо при наличии местнораспространенного

процесса в случае невозможности проведения локальной терапии. Обычно применяют комбинации DCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил), PF (цисплатин, фторурацил), PC (паклитаксел, цисплатин/карбоплатин). К режимам возможно добавление моноклонального анти-EGFR антитела цетуксимаб.

Лучевую терапию в лечении рака слизистой оболочки полости рта можно применять как самостоятельный радикальный метод, как этап комбинированного лечения и как паллиативный метод. Следует помнить, что если определенная анатомическая зона подвергалась лучевой терапии в радикальной дозе (70–72 Гр), то повторно ее уже нельзя облучать даже по прошествии продолжительного времени. Это и есть один из лимитирующих факторов в лечении рецидивов рака полости рта и других локализаций.

Отдаленные результаты

Прогноз при раке слизистой оболочки полости рта зависит от стадии, формы роста, степени дифференцировки опухоли, возраста пациента.

Пятилетняя выживаемость при раке слизистой оболочки полости рта I–II стадий составляет 60–94%; при раке языка I–II стадий — 85–96%; III стадии — до 50%; при отсутствии метастазов — 73–80%; при наличии метастазов в шейных лимфатических узлах — 23–42%.

8.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — сравнительно редкое злокачественное новообразование. До пандемии COVID-19 (2019 г.) заболеваемость в РФ составляла 6,76 на 100 000 населения. У женщин рак этой локализации возникает примерно в 5 раз чаще, чем у мужчин.

К факторам, способствующим возникновению РЩЖ, относят:

- ▶ ионизирующее излучение (атомные катастрофы, лучевое лечение новообразований области головы и шеи);
- ▶ прием анти тиреоидных препаратов, йодную недостаточность, гормональные нарушения (повышенный уровень тиреотропного гормона, усиливающего пролиферативные процессы в щитовидной железе);
- ▶ генетические факторы (случаи семейного РЩЖ).

Пример влияния радионуклидов — возрастание заболеваемости РЩЖ у детей Белоруссии в 100 раз после аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Рак может развиваться как в неизменной, так и в пораженной узловым зобом щитовидной железе. Частота выявления рака при одиночных узлах составляет 10–20%, поэтому больных с узловыми образованиями в щитовидной железе относят к группе повышенного риска.

Профилактика РЩЖ включает оперативное лечение узловых образований железы, восполнение алиментарного недостатка йода, особенно в эндемичных районах, ограничение показаний к лучевой терапии области головы и шеи в детском возрасте.

Морфология рака щитовидной железы

В щитовидной железе выделяют:

А-клетки (фолликулярные), вырабатывающие тироксин;

В-клетки (клетки Ашкенази), содержащие серотонин;

С-клетки (парафолликулярные), синтезирующие кальцитонин.

Наиболее часто встречается папиллярная аденокарцинома, возникающая из А- или В-клеток; развивается медленно, характеризуется высокой частотой регионарного метастазирования. Отдаленные метастазы редки.

Фолликулярная аденокарцинома возникает из А- или В-клеток; встречается реже, чем папиллярная аденокарцинома, а также реже метастазирует в регионарные лимфатические узлы, но чаще — в легкие и кости.

Частота высокодифференцированных аденокарцином (фолликулярная, папиллярная) составляет 80%.

Медуллярный рак развивается из С-клеток; развивается как спорадически, так и при семейном синдроме Сиппла (медуллярный РЩЖ, феохромоцитомы надпочечников, аденомы паращитовидных желез) или в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии (MENIA, MENIB). В случаях семейного медуллярного РЩЖ выявляется мутация гена *RET*. Опухоль имеет тенденцию к прогрессирующему росту и частому регионарному метастазированию.

Недифференцированный рак (из А- или В-клеток) характеризуется бурным развитием первичной опухоли и генерализованным метастазированием. Встречается преимущественно в пожилом возрасте. Медуллярный и недифференцированный варианты наблюдают в 20% случаев РЩЖ.

РЩЖ обладает выраженной способностью к метастазированию. Частота регионарного метастазирования составляет до 65–70%, а отдаленного — 5–10%. Поражаются пре- и паратрахеальные лимфатические узлы, лимфатические узлы передневерхнего средостения, глубокие яремные, надключичные. Отдаленные метастазы чаще всего поражают легкие и кости.

Клиническая картина

Функциональные нарушения щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз) при раке развиваются редко. Больные высокодифференцированным РЩЖ жалуются на наличие опухоли шеи, ощущение нехватки воздуха и дискомфорта при глотании. Опухоль увеличивается медленно — с момента ее появления до первого обращения больного к врачу могут пройти годы и даже десятилетия. У таких больных переднебоковая поверхность шеи деформирована. Степень деформации бывает различной. В щитовидной железе пальпируется плотный, безболезненный, с четкими контурами и гладкой поверхностью узел. Подобные узлы можно видеть и пальпировать по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы и над ключицей. Щитовидная железа долго остается смещаемой. Признаки сдавления трахеи, пищевода, возвратных нервов возникают редко, выражены они неярко, нарастают медленно.

Высокодифференцированный РЩЖ может протекать в так называемой скрытой форме, к которой относят опухоли диаметром до 1,5 см. Клинически

узлы в щитовидной железе не определяются, а первым проявлением заболевания становятся метастазы в регионарных лимфатических узлах шеи. Следует отметить, что введение в рутинную практику УЗИ щитовидной железы значительно улучшило диагностику ранних форм, когда при размерах опухолевого узла до 1,0–1,5 см выполняют прицельную пункцию с цитологическим исследованием, позволяющую своевременно установить диагноз.

При низкодифференцированных формах РЩЖ больные могут предъявлять жалобы на припухлость шеи, изменение голоса (связано с поражением возвратного нерва), затруднение дыхания и приема пищи. Опухоль быстро увеличивается. Больные обращаются за медицинской помощью через 2–4 мес с момента начала заболевания. При осмотре область щитовидной железы выбухает, появляется асимметрия шеи. В щитовидной железе пальпируется плотный, безболезненный, с нечеткими границами и бугристой поверхностью инфильтрат.

Диагностика

Для диагностики РЩЖ используют данные опроса, осмотра, пальпации, УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, а также цитологического метода исследования.

Для выяснения распространенности опухоли выполняют КТ шеи (щитовидной железы и лимфатических узлов), при подозрении на медиастинальные метастазы — КТ средостения, эндоскопический осмотр верхних дыхательных и пищеварительных путей. Для уточнения наличия отдаленных метастазов выполняют рентгенографию органов грудной клетки (по показаниям — КТ), радионуклидное исследование скелета.

УЗИ щитовидной железы — обязательное исследование, при котором можно точно определить размеры железы, объем, структуру, контуры опухолевого образования, дифференцировать кистозные и солидные узлы, обнаружить мелкие узлы (диаметром до 1,0 см). Это имеет большое значение для диагностики «скрытого» рака и непальпируемых лимфатических узлов шеи.

Радионуклидную диагностику с использованием радиоактивного йода и технеция также применяют для дифференциальной диагностики РЩЖ от доброкачественных новообразований и воспалительных заболеваний.

Цитологическое исследование при РЩЖ в 80% случаев позволяет установить клеточную принадлежность опухоли и в 95% случаев правильно охарактеризовать процесс как злокачественный. Для этого выполняют пункцию как щитовидной железы, так и подозрительных в отношении метастазов лимфатических узлов шеи. Информативность исследования повышается, если пункцию подозрительного очага выполняют с ультразвуковой навигацией.

Следует также выполнять исследование сыворотки крови на тиреоидные гормоны (тиреотропный гормон, свободный T_4) и тиреоглобулин. При подозрении на медулярный РЩЖ необходимо определение уровня кальцитонина; это исследование позволяет не только подтвердить диагноз, но и может быть использовано в дальнейшем для мониторинга (контроль рецидива).

Лечение

В лечении РЩЖ применяют преимущественно хирургический, реже — лучевой и лекарственный методы.

Основной в лечении РЩЖ — хирургический метод. Минимальным объемом хирургического вмешательства при РЩЖ считают гемитиреоидэктомию с резекцией перешейки, которую выполняют при опухолях, соответствующих T1–T2. При больших размерах первичной опухоли выполняют тиреоидэктомию. При наличии регионарных метастазов операцию дополняют шейной лимфодиссекцией необходимого объема.

Дистанционную γ -терапию применяют в комбинации с оперативным лечением как до, так и после операции (СОД — 40–50 Гр). Комбинированная терапия показана при медуллярном и недифференцированном раке, но нецелесообразна при высокодифференцированных вариантах (папиллярном и фолликулярном) из-за их низкой чувствительности к данному методу.

При операбельном первичном очаге и наличии отдаленных метастазов дифференцированных форм РЩЖ показано лечение радиоактивным йодом. Такое же лечение проводят пациентам с высоким риском отдаленного метастазирования. Обязательное условие для проведения радиойодтерапии — отсутствие щитовидной железы (выполнение тиреоидэктомии с целью предотвращения накопления лечебного препарата в тиреоидной ткани).

Химиотерапия при высокодифференцированном раке неэффективна. При резистентном к радиойодтерапии высокодифференцированном раке применяют мультикиназные ингибиторы леватиниб (предпочтительнее) или сорафениб. При медуллярном раке применяют другой мультикиназный ингибитор (вандетаниб). При анапластическом РЩЖ используют химиотерапию (таксаны в монотерапии или в комбинации с карбоплатином или доксорубицином), однако эффективность ее остается невысокой.

Гормональное лечение применяют после радикальных операций с заместительной целью. Гормонотерапия левотироксином натрия и его аналогами в дозах, превышающих 150 мкг/сут, применима также в лечении генерализованного дифференцированного рака, не подлежащего другим видам терапии.

Необходимость назначения тиреоидных гормонов пациентам после органосохраняющих операций (гемитиреоидэктомия) определяется контролем уровня тиреотропного гормона, обычно не раньше чем через 1 мес после операции.

Отдаленные результаты

Прогноз при РЩЖ зависит от гистологического строения опухоли и стадии заболевания. При дифференцированном раке 10-летнее выздоровление происходит в 98% случаев. При недифференцированном раке большинство больных погибают в течение ближайших 2 лет после лечения. Диспансеризацию излеченных пациентов проводят в сроки, общие для всех больных III клинической группы.

Глава 9

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РМЖ — наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщины. Ежегодно в мире выявляют более 1 250 000 случаев заболевания РМЖ. На протяжении жизни 1 из 8 женщин в США и 1 из 10 в Канаде страдают этим заболеванием. Вероятность заболеть РМЖ в России на протяжении предстоящей жизни для новорожденной девочки составляет 3,5%, умереть от него — 1,8%. До пандемии COVID-19 (2019 г.) заболеваемость РМЖ в РФ составляла 53,34 на 100 000 населения. Средний возраст заболевших РМЖ в странах СНГ достигал 55–57 лет. Эта патология редко встречается у женщины до 30 лет. Заболеваемость резко возрастает с увеличением возраста, достигая максимума в 55–74 года.

РМЖ — одна из наиболее частых причин смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. По уровню смертности от рака этой локализации первые три места занимают Дания, Ирландия и Нидерланды. Россия в этом списке находится на 28 месте. В странах Западной Европы и Северной Америки РМЖ — ведущая причина смерти женщин 35–54 лет (20%), а после 55 лет — вторая причина после сердечно-сосудистых заболеваний. В России РМЖ занимает третье место среди всех причин смерти женского населения после болезней системы кровообращения (65,6%) и несчастных случаев (6,6%) во всех возрастных группах, составляя в среднем 2,1%, а в возрасте 35–54 лет — 9,0%.

9.1. ФАКТОРЫ РИСКА

При выявлении групп повышенного риска развития РМЖ учитывают ряд факторов, которые условно можно разделить на эндогенные (связанные с внутренней средой организма) и экзогенные.

Классификация факторов риска РМЖ с сокращениями (по Семиглазову В.Ф. и соавт., 2001).

▶ Эндогенные факторы:

- факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма;
- эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями;
- генетические факторы (носители генов *BRCA1* или *BRCA2*);

▶ Экзогенные факторы.

Роль гормональных факторов. Повышенный риск развития РМЖ связан с нарушением функции гормонопродуцирующих органов. Определяющее значение

имеет нарушение гормональной функции яичников, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, гипоталамической системы. Отмечено увеличение риска развития РМЖ при раннем менархе и поздней менопаузе и снижение — у рожавших до 18 лет и с увеличением числа родов.

Наследственные и генетические факторы риска. Риск развития опухоли особенно высок у женщин, родственникам первой степени которых диагноз РМЖ поставили в молодом возрасте. На риск влияют и другие злокачественные процессы (в том числе рак яичников) в анамнезе как у самой женщины, так и у кровных родственников. В последние годы большое внимание уделяют генетическим нарушениям при различных злокачественных новообразованиях. Хорошо изучен ряд молекулярных дисфункций, ассоциированных с развитием рака, — мутации генов и индукция сигнальных путей, инициирующих патологическую клеточную пролиферацию. В настоящее время доказана роль мутаций целого ряда генов в риске развития РМЖ:

- ▶ гены высокой пенетрантности — *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *MLH1*, *MSH2* (частота мутаций *BRCA1/2*, *CHEK2*, *TP53* в общей популяции составляет 35% для женщин моложе 40 лет и 1,1% — в возрасте 50–70 лет);
- ▶ гены средней и низкой пенетрантности — *CHEK2*, *STK11/LKB1*, *CDH1*, *PALB*, *RAD50*, *ATM*.

Кроме того, мутации происходят в ключевых генах, ответственных за регуляцию клеточного роста, дифференцировку и гибель клеток (*HER2/neu*, *c-myc*, ген циклина D1), в результате чего они активизируются или, наоборот, инактивируются. Наиболее высокий риск развития РМЖ возникает при мутации генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2*, которые отвечают за гомологичную репарацию двуниевых разрывов ДНК. Дисфункция этих генов приводит к нарушению восстановления ДНК, что служит причиной развития синдрома наследственных РМЖ и рака яичников. Эти мутации наследуются по аутосомно-доминантному типу и могут передаваться как по материнской, так и по отцовской линии.

Экзогенные факторы риска. Ионизирующее излучение значительно повышает риск РМЖ. Отмечено нарастание частоты РМЖ у женщин, подвергавшихся в молодости лучевой терапии на грудную стенку (по поводу лимфомы), или после многократных рентгенологических исследований органов грудной полости (например, по поводу туберкулеза).

Прием эстрогенов и прогестинов более 5 лет в качестве менопаузальной гормонотерапии может повысить риск РМЖ до 8–26%. Однако необходимо учитывать, что развиваются, как правило, благоприятно протекающие формы РМЖ, а риск остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний при отмене данных препаратов существенно возрастает.

Кроме того, на риск РМЖ влияет отсутствие физической активности, постоянное употребление пищи, богатой жирами, ожирение. Отмечено, что повышенный индекс массы тела в постменопаузальном периоде увеличивает риск РМЖ в 1,5–2 раза.

В зависимости от сочетания факторов риска можно выделить группы высокого, промежуточного и низкого риска развития РМЖ. Например, к группе промежуточного и высокого риска относятся женщины с атипической гипер-

плазией, дольковым раком *in situ*, мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*, с наследственными раковыми синдромами и т.д.

Первичная профилактика должна учитывать и по возможности устранять негативное воздействие факторов риска РМЖ. Однако существуют модифицируемые и немодифицированные факторы: к последним относят факторы, на которые мы не в силах воздействовать (пол, возраст, герминальные мутации и т.д.). С другой стороны, такие факторы, как возраст первой беременности, ожирение, кормление грудью, гиподинамия — модифицируемые, т.е. вполне поддаются коррекции.

Мероприятия, подразумевающие изменение образа жизни, способствуют снижению риска РМЖ. Показано, что у физически активных женщин, в том числе занимающихся спортом, вероятность развития рака на 35% ниже по сравнению с женщинами, ведущими сидячий образ жизни. Коррекция веса при ожирении в постменопаузе, диета, включающая фрукты и овощи, отказ от алкоголя также оказывают профилактическое воздействие.

Женщины репродуктивного возраста должны знать о том, что у нерожавших или поздно впервые рожавших (после 28–30 лет) риск возникновения опухолей молочной железы заметно увеличивается. Длительное применение менопаузальной гормонотерапии, включающей эстрогены и прогестины, также увеличивает риск развития опухоли в постменопаузальном периоде. Однако необходимо учитывать, что отказ от менопаузальной гормонотерапии повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов трубчатых костей.

В рандомизированных исследованиях доказана эффективность медикаментозной профилактики (химиопрофилактики). Применение таких антиэстрогенных препаратов, как тамоксифен и ралоксифен в течение 5 лет и более, снижает риск развития форм РМЖ с гиперэкспрессией рецепторов эстрогена на 40–50%. Профилактической активностью обладают и ингибиторы ароматазы (анастрозол).

Важное звено первичной профилактики — выявление людей с мутацией генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также других генов высокой пенетрантности. Риск развития РМЖ при герминальных мутациях превышает 80%. Кроме того, повышается риск развития рака яичников и ряда других онкологических заболеваний. Как правило, при этом имеется отягощенный онкологический анамнез и такие опухоли выявляют в молодом возрасте (до 40 лет); также в этом случае часто регистрируют билатеральное (двустороннее) поражение. Этим женщинам может быть предложена профилактическая мастэктомия, которая предотвращает развитие опухоли более, чем в 90% случаев. Альтернативные варианты: динамическое наблюдение и регулярное обследование с применением методов лучевой диагностики, начиная с 30–35 лет (МРТ, УЗИ, маммография); химиопрофилактика. При выявлении опухоли у женщины с мутацией *BRCA* ей также можно предложить профилактическую контрлатеральную (с другой стороны) мастэктомию.

Инструментом вторичной профилактики РМЖ служит маммографический скрининг, основная цель которого — снижение смертности от заболевания. Проведенные рандомизированные исследования показали снижение показателя

телей смертности в среднем на 30% во всех возрастных группах. Особенно впечатляющие результаты были получены в группе старше 50–55 лет (снижение смертности на 40%).

В странах, в которых скрининг внедрен на национальном уровне, рекомендовано выполнение ежегодной (или раз в два года) маммографии женщинам 50 лет и старше, а также женщинам 35–40 лет — при наличии РМЖ в роду или при выявлении мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. Женщинам 40–49 лет рекомендована маммография ежегодно, женщинам от 35–40 лет — одна исходная маммография. Если при этом не выявлено патологии, следующую маммографию следует выполнять после 40 лет. Сроки проведения скрининга зависят от принятых в различных странах внутренних рекомендаций.

9.2. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как правило, врачи общей практики сталкиваются с доброкачественными опухолями молочной железы или неопухолевыми (дисгормональными, воспалительными) процессами. Злокачественные опухоли встречаются в десятки раз реже.

С морфологических позиций можно выделить несколько форм доброкачественных процессов молочной железы.

- ▶ Эпителиальные опухоли.
- ▶ Смешанные соединительнотканые и эпителиальные опухоли.
- ▶ Смешанные опухоли.
- ▶ Неклассифицируемые опухоли.
- ▶ Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозное заболевание).
- ▶ Опухолоподобные процессы.

Мастопатия

Мастопатия — одно из самых распространенных заболеваний у женщин; ее частота в различных популяциях составляет 40–90%. По определению экспертов ВОЗ, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся дисплазией — спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. В основе лежит изменение гормонального статуса организма, поэтому мастопатии или дисплазии молочной железы относятся к дисгормональным гиперплазиям. Некоторые исследователи считают мастопатию (по крайней мере отдельные формы), включающую большую группу заболеваний (около 30), предраковым состоянием.

Этиологию и патогенез мастопатии определяют гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, обусловленные колебанием уровней факторов роста и гормонов (эстрогена, прогестерона, дегидроэпандростерона, трийодтиронина, тироксина, лютеинизирующего гормона, хорионического гонадотропина β человека), а также изменениями концентрации и активности цитоплазматических рецепторов к ним.

С клинической точки зрения можно выделить фиброзную, кистозную и фибро-кистозную формы мастопатий, которые в свою очередь могут иметь узловой, диффузный и смешанный типы роста.

Первый симптом мастопатии — боль в молочной железе, связанная или не связанная с менструальным циклом; при осмотре заметны уплотнения диффузного или локального характера. Участки уплотнений не имеют четких контуров, часто эластичные, хотя могут быть разными по консистенции и размеру. При узловых формах патологический процесс локализуется преимущественно на ограниченных участках в виде плотных конгломератов. Морфологически заметна пролиферация всех элементов ткани молочной железы — протоков, долек и фиброзной соединительной ткани.

При локализованных формах мастопатий, не поддающихся консервативному лечению, иногда необходимо хирургическое лечение (например, при выявлении атипичской протоковой гиперплазии, являющейся фактором риска РМЖ). Наиболее часто прибегают к иссечению уплотненного участка или секторальной резекции молочной железы.

Киста молочной железы

Киста молочной железы — один из вариантов локализованного фиброаденоматоза. Кисты возникают из протоков или альвеол и представлены гладкостенными камерами, заполненными тканевой жидкостью желтого или темного цвета. Могут встречаться крупные толстостенные одиночные кисты или множественные мелкие кисты, сливающиеся в многокамерную кисту.

Внутрипротоковая папиллома

Внутрипротоковая папиллома — форма фиброаденоматоза, сосочковое эпителиальное образование, выступающее в просвет протока молочной железы. Заболевание проявляется различного рода выделениями (кровянистыми или прозрачными желтоватыми) из соска. Нередко встречаются множественные папилломы (папилломатоз), а также цистаденопапилломы (папилломы в кисте). Последние необходимо дифференцировать с раком в кисте. Лечение при крупных, а также растущих папилломах, учитывая определенную вероятность злокачественного процесса, хирургическое — иссечение участка с наличием папиллом.

Фиброаденомы

Помимо различных вариантов мастопатий, у женщин развиваются доброкачественные опухоли, среди которых наиболее часто встречаются фиброаденомы.

Фиброаденомы, как правило, представлены отграниченными, округлыми, эластичными, хорошо смещаемыми, безболезненными образованиями. Размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре.

Различают зрелые фиброаденомы, для которых характерны плотноэластическая консистенция и медленный рост, и незрелые, которые склонны к быстрому

росту и отличаются мягкоэластической консистенцией. Зрелые фиброаденомы встречаются преимущественно в возрасте 20—40 лет и требуют хирургического лечения при быстром росте — секторальной (частичной) резекции молочной железы. Незрелые фиброаденомы встречаются у молодых девушек в период полового созревания. Эти фиброаденомы нередко исчезают сами по себе без всякого лечения после установления регулярных менструаций. В некоторых случаях также необходимо хирургическое вмешательство.

Филлоидные опухоли требуют более пристального внимания, так как могут иметь как доброкачественное, так и злокачественное течение. При морфологическом исследовании выявляют сочетание эпителиального и мезенхимального компонента. При доброкачественном варианте и небольших размерах опухоли, как правило, можно ограничиться органосохраняющим лечением. При злокачественном варианте чаще выполняют мастэктомию. В некоторых случаях при местнораспространенном процессе или при рецидиве назначают системное лечение и проводят лучевую терапию.

9.3. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Морфология рака молочной железы

Патолого-анатомические характеристики РМЖ, наряду с его биологическими особенностями, определяют прогноз и клиническое течение заболевания, а также влияют на тактику лечения. Перед началом лечения необходимо оценить следующие факторы: размер опухоли, ее локализацию, тип роста, темп роста, морфологические особенности, состояние регионарных лимфатических узлов.

Размер первичной опухоли в определенной мере служит показателем биологической активности опухоли и важным прогностическим фактором при РМЖ. С увеличением массы опухоли нарастают ее агрессивность, вероятность лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Локализация рака в молочной железе также имеет прогностическое значение, что обусловлено особенностями лимфооттока из разных квадрантов. Метастазирование рака в подмышечные лимфатические узлы наиболее часто происходит из опухолей, расположенных в субареолярной зоне и наружных квадрантах железы, что объясняется наиболее выраженной в этих зонах отводящей лимфатической сетью. Опухоли, расположенные в медиальных и центральных отделах молочной железы, могут метастазировать в том числе в парастернальные лимфатические узлы.

Важное прогностическое значение имеет тип роста опухоли. С учетом типа развития выделяют две основные формы рака: узловую и диффузную (диффузно-инфильтративную, отечно-инфильтративную, панцирную, инфламаторную — мастито- и рожеподобную). Диффузные формы РМЖ, как правило, протекают более агрессивно, чем большинство узловых, и отличаются крайне плохим прогнозом.

Темп роста опухоли оценивают по времени ее удвоения.

По темпу выделяют три категории роста опухоли:

- ▶ быстрый рост опухоли (время удвоения размеров опухоли — 1–3 мес);
- ▶ средний (время удвоения размеров опухоли — 3–12 мес);
- ▶ медленный (время удвоения размеров опухоли — более 12 мес).

Быстро растущие опухоли, как правило, характеризуются высокой пролиферативной активностью, рано метастазируют, часто (за исключением некоторых подтипов) глубоко инфильтрируют окружающие ткани. Прогноз при таких опухолях неблагоприятный.

Морфологическая структура РМЖ имеет существенное значение в отношении оценки прогноза заболевания. Гистологическое строение опухоли зависит от ее клеточного состава. Наиболее часто РМЖ представлен инвазивным неспецифицированным (как правило, протоковым) и инвазивным дольковым раком, реже специальными (редкими) формами, а также их комбинациями.

На основании степени тканевой и клеточной атипии (изучение тубулярных и протоковоподобных структур, числа митозов, клеточного полиморфизма) выделяют три степени гистологической злокачественности опухоли (G) — по сумме баллов:

G I (низкая) степень атипии — 3–5 баллов;

G II (умеренная) степень атипии — 6–7 баллов;

G III (высокая) — 8–9 баллов.

Для решения вопроса о системном лечении крайне важен анализ иммуногистохимических характеристик опухоли. В настоящее время рутинно оценивают уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2-статус, а также пролиферативную активность (уровень Ki-67).

Рецепторы эстрогенов и прогестерона, расположенные на мембране клеток, контролируют их деление. Наличие данных рецепторов и их высокий уровень говорят о гормонозависимости опухоли, а их отсутствие — о гормоннезависимости. Гормонозависимые опухоли наиболее часто чувствительны к антиэстрогенной гормонотерапии, в то время как гормоннезависимые лучше поддаются лечению химиотерапевтическими препаратами.

HER2 — белок из семейства рецептора эпидермального фактора роста. Высокий уровень экспрессии HER2 (3+), который встречается примерно у 25% больных, определяет агрессивность опухоли и негативно влияет на прогноз заболевания. Этот же рецептор служит мишенью для таргетной терапии. При уровне экспрессии HER2, равной 2+, необходима дополнительная оценка опухоли с использованием метода FISH, который позволяет более точно определить HER2-статус.

Ki-67 — белок, который экспрессируется исключительно в ядрах пролиферирующих клеток. С помощью иммуногистохимии можно оценить процент таких клеток. При уровне Ki-67 >20% опухоль отличается агрессивностью, а при Ki-67 <20% клиническое течение относительно благоприятное.

На основании данных молекулярного анализа в настоящее время выделяют пять биологических подтипов РМЖ:

- ▶ люминальный А;
- ▶ люминальный В (HER2+);

- ▶ люминальный В (HER2-);
- ▶ HER2-положительный (сверхэкспрессирующий);
- ▶ базальноподобный (трижды негативный).

Оценка биологического подтипа на основании молекулярного анализа сложна и финансово затратна. В результате как в России, так и в зарубежных клиниках принято определять биологический (молекулярный) подтип, опираясь на иммуногистохимическое исследование уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67; эти исследования можно выполнить в любом онкологическом учреждении.

Люминальный вариант А — опухоли с высокой экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, отсутствием экспрессии HER2/neu и низким уровнем пролиферативной активности (уровень Ki-67 <15–20%). Опухоли люминального В подтипа также гормонозависимы, но обладают более агрессивным фенотипом, что отражается в высоком уровне экспрессии Ki-67 (>20%).

Для того, чтобы отличить люминальный А подтип от люминального В HER2-отрицательного, учитывают уровень экспрессии Ki-67. При люминальном В подтипе уровень Ki-67 >20%.

Для HER2-положительного РМЖ (гиперэкспрессия HER2 3+ или амплификация гена, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона) характерно агрессивное течение и до недавнего времени — неблагоприятный прогноз (в отсутствие специальной анти-HER2 таргетной терапии).

Трижды-негативный РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также экспрессии HER2, — крайне неблагоприятный и агрессивный вариант, который чаще встречается в молодом возрасте и нередко ассоциирован с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*; этот подтип опухоли не чувствителен к эндокринотерапии.

Выделяют два основных пути метастазирования при РМЖ — лимфогенное и гематогенное. В зависимости от путей метастазы распространяются в разные ткани и органы.

Таким образом, при РМЖ выделяют следующие типы метастазирования.

- ▶ Регионарное (лимфогенное) — в лимфатические узлы:
 - подмышечные;
 - подлопаточные;
 - подключичные;
 - надключичные;
 - парастернальные.
- ▶ Отдаленное (лимфогематогенное) — в следующие структуры:
 - контралатеральные подмышечные лимфатические узлы;
 - контралатеральные надключичные лимфатические узлы;
 - мягкие ткани, кожу;
 - легкие;
 - кости — тела позвонков, тазовые, бедренные и др.;
 - плевру;
 - яичники.
 - головной мозг и другие органы.

Лимфогенное метастазирование рака может происходить в разных направлениях. Существуют:

- ▶ пекторальный путь (60–70%) — к парамаммарным лимфатическим узлам и далее к подмышечным;
- ▶ подключичный путь (20–30%) — к подключичным лимфатическим узлам;
- ▶ парастернальный путь (10%) — к парастермальным узлам;
- ▶ перекрестный путь (5%) — в подмышечные лимфатические узлы противоположной стороны и в другую молочную железу;
- ▶ позадигрудный путь (2%) — к медиастинальным лимфатическим узлам, минуя парастернальные;
- ▶ транспекторальный путь (редко) — к центральным (верхним) подмышечным лимфатическим узлам;
- ▶ отток лимфы по лимфатическим путям Героты (встречается редко) — к эпигастральным лимфатическим узлам и узлам брюшной полости;
- ▶ внутрикожный путь (редко) — по брюшной стенке к паховым лимфатическим узлам.

Наиболее часто при РМЖ отдаленные метастазы гематогенным путем поражают кости, легкие, печень, головной мозг. Метастазы рака в легкие бывают в виде одиночных или множественных узлов. Частота метастазов рака в печень, выявленных сканированием до радикального лечения, составляет около 1,5%, а на аутопсии — от 35 до 67%. Частота метастазов в головной мозг составляет 5,1%. Встречаются как одиночные, так и множественные очаги. По данным В.П. Демидова (2000), метастатическое поражение костей при РМЖ выявляют при первичном лечении больных в 1,3–6% случаев, а на аутопсии обнаруживают в 44–70% случаев.

Встречаются три типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные. Наиболее часто выявляют метастазы в позвоночнике, костях таза, проксимальных отделах бедренной и плечевой костей, ребрах.

Диагностика

Для определения тактики лечения при подозрении на РМЖ необходимо оценить степень распространения опухоли, морфологическую структуру и биологические характеристики опухоли с учетом общего состояния больного. Для этого рекомендовано выполнить ряд диагностических процедур.

- ▶ Анамнез и физикальный осмотр — пальпация молочных желез и регионарных лимфатических узлов.
- ▶ Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (оценка показателей функции печени, почек, уровня щелочной фосфатазы, кальция, глюкозы), коагулограмма, группа крови и резус-фактор, общий анализ мочи.
- ▶ Электрокардиография.
- ▶ Двусторонняя маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон; МРТ молочных желез у больных моложе 35–40 лет, при *BRCA*-ассоциированном раке, дольковой форме рака, подозрении на мультицентричность/мультифокальность, наличии имплантов, протоковом раке *in situ* (опция — оценка степени распространения).

- ▶ Рентгенография органов грудной клетки; КТ или МРТ органов грудной клетки при местнораспространенных формах, агрессивных биологических подтипах РМЖ и подозрении на наличие метастазов.
- ▶ УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием при местнораспространенных формах, агрессивных биологических подтипах РМЖ и подозрении на наличие метастазов.
- ▶ Радионуклидное исследование скелета; рентгенография и/или КТ или МРТ зон накопления радиофармацевтических препаратов при подозрении на наличие метастазов.
- ▶ Трепан-биопсия опухоли с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани для оценки морфологической структуры и определения уровня рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона, HER2, уровня Ki-67 и степени гистологической злокачественности.
- ▶ Определение мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*:
 - при отягощенном семейном анамнезе;
 - пациенткам моложе 40 лет;
 - пациенткам моложе 50 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ.

Физикальное обследование

Физикальное обследование начинают с осмотра больной. Осмотр молочных желез проводят обязательно при хорошем освещении на некотором расстоянии от обнаженной по пояс обследуемой, вначале с опущенными, а затем с поднятыми на голову руками. При этих условиях легче могут быть замечены патогномоничные для РМЖ признаки:

- ▶ изменение положения соска — сосок в большей или меньшей степени отклоняется в сторону опухоли, может быть утолщен или втянут; иногда (при опухоли Педжета) сосок и ареола изъязвляются или, наоборот, покрываются сухими корочками, под которыми выявляется эрозия или язва с валикообразными краями;
- ▶ деформация ареолы и контура железы;
- ▶ различной степени втяжение кожи (от легкого западения кожи типа «площадка» до втяжения кожи в виде пупка — «умбиликация»), отек кожи за счет лимфостаза в проекции опухоли — так называемая лимонная корка;
- ▶ более развитая подкожная венозная сеть (особенно при диффузных формах опухоли).

Пальпацию молочных желез необходимо проводить в вертикальном и горизонтальном положениях больной. Проводят пальпацию молочных желез в направлении от соска к периферии по всем квадрантам железы. Пальпацией определяют локализацию опухоли, ее размеры, границы, отношение к окружающим тканям. Узловые формы рака пальпируют как объемные образования; плотность их уменьшается от центра к периферии. Опухоли нередко связаны с подкожной клетчаткой и кожей, реже — с подлежащей мышечной фасцией и грудной стенкой; в таких случаях они плохо смещаются при пальпации. При осмотре можно заметить изменения со стороны кожи молочной железы в виде утолщения, отека, нарушения сосудистого рисунка, гиперемии; эти признаки

могут быть присущи отечным, диффузным формам РМЖ. Метастатические лимфатические узлы при пальпации плотные, часто увеличены в размере; при прорастании опухолью капсулы узлы становятся малоподвижными, иногда сливаются в конгломерат.

Некоторые признаки злокачественной опухоли могут встречаться как при крупных, так и при «минимальных» опухолях, расположенных близко к коже: симптом Прибрама (при потягивании за сосок опухоль смещается за ним); симптом Кенига (при прижатии ладонью плашмя молочной железы опухоль не исчезает); симптом Пайра (при осторожном захвате сектора молочной железы кожа собирается не в продольную, а в поперечную складку).

По клинической картине РМЖ подразделяют на три основные формы — узловую, диффузную и атипическую — характеризующиеся различным течением и прогнозом.

Клиническая классификация РМЖ.

- ▶ Узловая форма.
- ▶ Диффузная форма:
 - отечно-инфильтративная;
 - маститоподобная;
 - рожистоподобная;
 - панцирная.
- ▶ Атипические формы:
 - рак Педжета;
 - рак придатков кожи;
 - двусторонний рак;
 - эктопированный рак;
 - мультицентрический рак.

При узловых формах РМЖ I–II стадий у больных выявляют небольшой узел плотной консистенции, безболезненный; могут быть кожные симптомы — морщинистость, умбиликация; в подмышечной области нередко встречаются единичные или несколько подвижных лимфатических узлов.

При РМЖ III–IV стадий обнаруживают крупную опухоль, кожные симптомы в виде морщинистости, «лимонной корки», гиперемии кожи, втяжения соска и деформации молочной железы, изъязвления или прорастания кожи опухолью, пакеты малоподвижных лимфатических узлов в регионарных зонах или отдаленные метастазы; возможен отек руки.

При отечно-инфильтративной форме определяют инфильтрат без четких контуров, занимающий большую часть молочной железы; железа увеличена в объеме, кожа мраморного цвета, отечна, выражены гиперемия и симптом «лимонной корки».

При маститоподобной форме молочная железа значительно увеличена, плотная при пальпации. Выражены гиперемия и гипертермия кожи за счет присоединившейся инфекции, которая обуславливает деструкцию ткани со всеми признаками мастита. Иногда повышается температура тела.

При эризипеллоидной (рожистоподобной) форме опухолевый процесс с переходом на кожные покровы сопровождается выраженной гиперемией кожи (внешне напоминает рожистое воспаление). Гиперемия может распространяться-

ся на грудную клетку. Кожа железы представлена красными плотными очагами, иногда с изъязвлениями.

При панцирной форме наблюдают опухолевую инфильтрацию всей молочной железы и кожи с переходом на грудную стенку. Появляется множество внутрикожных опухолевых узлов. Молочная железа сморщивается, деформируется. Эта форма — IV стадия отечно-инфильтративного РМЖ.

Рак Педжета — злокачественная опухоль, поражающая сосок и ареолу. По клинической картине различают экземоподобную (узелковые мокнущие изменения в области ареолы), псориазоподобную (с образованием чешуек и бляшек), язвенную (кратерообразная язва с плотными краями) и опухолевую (уплотнение в подареолярной зоне или в области соска) формы. Первый клинический признак — утолщение соска — симптом Краузе. Нередко рак Педжета сочетается с неинвазивным (раком *in situ*) и инвазивным РМЖ.

Инструментальная диагностика

Маммография

Маммография обладает высокой диагностической достоверностью, достигающей 83–95%. Исследование выполняют в двух проекциях: прямой (краниокаудальной) и боковой (косой). Последняя в наибольшем объеме отображает ткань молочной железы. Маммографию в боковой проекции выполняют под углом 45° для одновременной визуализации подмышечного отростка и лимфатических узлов. Маммографию обязательно выполняют с обеих сторон, вне зависимости от локализации подозрительного очага, с целью своевременной диагностики клинически бессимптомно протекающего рака в противоположной молочной железе. В большинстве случаев для выполнения процедуры используют цифровые маммографы. В некоторых ситуациях дополнительно применяют томосинтез, субтракционную или двуэнергетическую контрастную маммографию.

В случае выявления при маммографии подозрительного очага оценивают его размеры, плотность, форму, контуры, структуру, характер обызвествления и окружающие данный очаг ткани. Классическая рентгенологическая картина: узел высокой плотности (на фоне которого не видны элементы структуры железы) с неровными контурами и спикулами в окружающие ткани. В ряде случаев (например, при высокодифференцированном раке или трижды негативном РМЖ) злокачественная опухоль может иметь достаточно четкие правильные контуры, симулируя доброкачественный процесс. Примерно в половине случаев на фоне очага или рядом с ним выявляют скопление микрокальцинатов. Наиболее часто микрокальцинаты выявляют при протоковом раке *in situ* (90%). В некоторых случаях (дольковый рак, рак *in situ*) первичный узел может отчетливо не дифференцироваться на фоне фибroadеноматоза, и единственным признаком рака становится либо деформация тяжистого рисунка (лучистые тонкие тяжи), либо деформация контура железистого треугольника. У молодых женщин и у пациенток с высокой маммографической плотностью для лучшей визуализации образований дополнительно применяют УЗИ и/или МРТ.

Дуктография

Дуктография — маммография после введения контрастного вещества в молочные протоки. Процедуру выполняют при появлении серозного, кровянистого или гнойного отделяемого из соска. Особенно подозрительны выделения только с одной стороны. Такие симптомы могут встречаться как при эндокринных заболеваниях, так и при папилломе (папилломатозе) или раке. Окончательный диагноз в таких случаях ставят на основании данных морфологического исследования отделяемого из протоков или биоптата. Цитологическое исследование отделяемого обязательно выполняют до введения контрастного вещества. При неясном цитологическом заключении следует выполнить эксцизионную биопсию с последующим гистологическим исследованием препарата.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковая (эхографическая) диагностика РМЖ показана женщинам молодого возраста (до 35–40 лет), у которых рентгенологическая диагностика затруднена из-за плотного однородного фона железы, встречающегося у 57% больных. УЗИ — неинвазивный метод, не требующий больших материальных затрат, обладающий большой пропускной способностью и не имеющий противопоказаний. УЗИ применяют для первичной диагностики РМЖ; чаще его используют для дифференциальной диагностики солидных и кистозных образований. По данным литературы, с помощью УЗИ удастся выявить РМЖ в 65–92% случаев. Для уточнения диагноза нередко применяют опции УЗИ: эластографию, позволяющую определить жесткость образования, а также УЗИ с контрастным усилением, уточняющее особенности и характер кровотока в опухоли. Данные методы позволяют дифференцировать доброкачественные и злокачественные процессы.

Биопсия молочной железы

Для определения тактики лечения всегда необходимо морфологическое подтверждение диагноза. С этой целью выполняют биопсию и цитологическое исследование выделений из соска. При подозрении на РМЖ рекомендовано прежде всего выполнение трепан-биопсии для оценки морфологической структуры и определения биологического подтипа опухоли. Реже (в исключительных случаях) допустимо выполнение пункционной тонкоигольной биопсии.

При минимальных непальпируемых опухолях, выявляемых только при маммографии (включая рак *in situ*), выполняют стереотаксическую биопсию (автоматическая трепан-биопсия под контролем цифрового стереоизображения интересующей области молочной железы). Если непальпируемая опухоль хорошо видна при УЗИ, то трепан-биопсию выполняют под контролем ультразвука. При неэффективности этих методов можно провести эксцизионную биопсию опухоли или секторальную резекцию с морфологической экспресс-диагностикой.

Цитологическое исследование выделений из соска

Изучение спонтанных выделений из соска или активная аспирация содержимого выводных протоков обычно позволяют отличить отторгшиеся доброкачественные структуры от злокачественных изменений.

Изотопные исследования

При РМЖ прежде всего используют остеосцинтиграфию, маммосцинтиграфию, реже — лимфосцинтиграфию. Данная процедура, подразумевающая введение радиофармацевтических препаратов на основе технеция, позволяет установить локализацию и количество патологических очагов. Остеосцинтиграфия служит для оценки состояния костной системы. Метастатические очаги с помощью данного метода выявляют приблизительно на 6 мес раньше, чем при обычном рентгенологическом исследовании. При маммосцинтиграфии определяют количество очагов в молочной железе, а также состояние регионарных лимфатических узлов. Для определения полей облучения (например, после операции) применяют лимфосцинтиграфию, которая помогает выявить функциональные нарушения в лимфатической системе и позволяет оценить состояние лимфоттока от молочной железы.

Компьютерная томография

Как правило, с помощью КТ исследуют состояние органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Чаще данную методику используют при крупных первичных опухолях и подозрении на отдаленные метастазы.

Методика самообследования

Самообследование — один из дополнительных методов выявления опухолей молочной железы. Данный метод вне комбинации с методами лучевой диагностики не влияет на отдаленные результаты лечения, однако позволяет мотивировать женщин проходить регулярные обследования молочных желез. Женщины, которые регулярно занимаются самообследованием, достаточно хорошо знают свои молочные железы и способны своевременно заметить любые изменения. Цель самообследования — не нахождение каких-либо уплотнений или опухолей; более важным считают получение доказательств отсутствия заболевания. Самообследование молочных желез необходимо проводить 1 раз в месяц, на 6—12-й день от начала месячного цикла. При достижении менопаузы самообследование проводят в произвольно установленный день каждого месяца. Самообследование состоит из осмотра и пальпации молочных желез и подмышечных областей. Обследование необходимо проводить при вертикальном (стоя, напротив зеркала) и горизонтальном (лежа на спине) положениях тела. Необходимо осмотреть соски: нет ли их втяжения, не изменились ли их цвет и форма, нет ли изъязвлений. Важно осмотреть кожу желез: нет ли изменений цвета, отека, втяжений, изъязвлений.

Лечение

Локальное лечение

При выборе варианта локального лечения раннего РМЖ оценивают степень местно-регионарного распространения, эффективность предоперационного лечения (если было), а также учитывают возраст, общее состояние и предпочтения пациента.

Хирургическое лечение

Существует несколько вариантов хирургического лечения при РМЖ, которые зависят от степени местно-регионарного распространения и отличаются объемом удаляемых тканей.

- ▶ **Радикальная мастэктомия Холстеда–Майера** заключается в одномоментном удалении всей молочной железы с большой и малой грудными мышцами, подмышечной, подключичной и подлопаточной клетчаткой с содержащимися в них лимфатическими коллекторами.
- ▶ **Подмышечно-грудная мастэктомия по Урбану–Холдину** — мастэктомия с одномоментным удалением парастернальных лимфатических узлов, лежащих по ходу внутренних грудных сосудов (вместе с частью грудины и хрящевыми концами II–IV ребер).
- ▶ **Мастэктомию по Пейти–Дайсону** выполняют с сохранением большой грудной мышцы, а по **Маддену** — обеих мышц.
- ▶ **Простую ампутацию молочной железы** применяют, в основном, как паллиативную операцию при изъязвленных распадающихся опухолях, либо при терапевтических противопоказаниях к операции большого объема.
- ▶ **Органосохраняющие операции** — секторальная (сегментарная) резекция с подмышечной лимфодиссекцией.

Первые два варианта имеют скорее историческое значение, в настоящее время их применяют крайне редко.

С хирургического лечения, как правило, начинают при ранних стадиях РМЖ (I–II стадии), а также в качестве симптоматического воздействия (например, при кровотечении или распаде опухоли). В остальных случаях часто прибегают к предоперационному (неоадьювантному) системному лечению.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов

Последние годы коренным образом изменилась тактика в отношении объема аксиллярной лимфодиссекции. Известно, что при клинически негативных лимфатических узлах метастазы выявляют менее чем в 30% случаев. Следовательно, для большинства больных классическая аксиллярная лимфодиссекция избыточна. Доказано, что метастазирование при РМЖ идет последовательно от первого (сигнального) лимфатического узла к последующим. Отсутствие метастазов в сигнальных лимфатических узлах значительно снижает вероятность выявления метастазов в более отдаленных от опухоли лимфатических узлах. В таких ситуациях можно ограничиться только биопсией сигнальных лимфатических узлов. Исходя из этих соображений была разработана методика, которая подразумевает ограниченное удаление 1–3 так называемых сигнальных лимфатических узлов.

Сейчас в мире наиболее распространены три методики выявления сигнальных лимфатических узлов: с использованием красителей (в том числе флюоресцентных), радиофармпрепаратов и их комбинации (краситель + изотоп). При использовании различных красителей сигнальные лимфатические узлы достоверно обнаруживают у 80% пациентов; при использовании радиоизотопных методов — 89%; а при использовании комбинации этих контрастирующих веществ — у 96% пациентов.

Как правило, удаленные сигнальные узлы отправляют на срочное морфологическое исследование, результаты которого позволяют решить вопрос (уже во время операции) о необходимости удаления оставшихся лимфатических узлов. При выполнении данной процедуры можно избежать присущих полному удалению лимфатических узлов осложнений: отека, нарушения функции плечевого сустава, лимфорей, боли, воспаления и т.д.

Реконструктивно-пластические операции

Для некоторых больных после мастэктомии или сохраняющей операции с утратой большей части железы возможно проведение реконструктивной пластической операции. Один из методов реконструктивной операции — установка эспандеров и имплантов.

Кроме того, для реконструкции можно использовать собственные ткани пациентки. Метод применяют при больших железах, при обширной потере кожи и мягких тканей, после неудачной установки импланта. При данном методе можно использовать кожно-мышечный лоскут широчайшей мышцы спины. В качестве альтернативы можно использовать поперечный лоскут прямой мышцы живота, а также DIEP-лоскут с брюшной стенки без мышц (кожно-жировой лоскут).

Онкопластические операции

При данном виде операций дефект после органосохраняющего вмешательства скрывают за счет ремоделирования молочной железы путем перемещения ее собственных тканей, в том числе транспозиции сосково-ареолярного комплекса.

Лучевая терапия

Лучевая терапия — метод локального воздействия на злокачественную опухоль. Предоперационную лучевую терапию проводят крайне редко, она в основном показана больным с узловыми местнораспространенными или диффузными формами РМЖ (Т3–Т4), при обширном поражении регионарной зоны (N2–N3), при прогрессировании или отсутствии эффекта неоадьювантного системного лечения, с целью уменьшения объема поражения и перевода опухоли в операбельное состояние. Послеоперационная лучевая терапия показана: больным с множественными метастазами в регионарных лимфатических узлах; при центральной или внутренней локализации опухоли; при прорастании фасции большой грудной мышцы; при опухолях категории Т3–Т4; при наличии внутриорганных метастазов; при выполнении органосохраняющих операций. Лучевую терапию лучше назначать не позднее 6–8 нед с момента операции. В некоторых случаях из-за проведения адьювантной химиотерапии срок начала лучевой терапии может быть немного смещен. Лучевую терапию проводят на γ -терапевтических аппаратах или низкоэнергетических линейных ускорителях электронов с использованием классического фракционирования (по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю) в СОД на оставшуюся молочную железу 50 Гр. Кроме того, при поражении лимфатических узлов выполняют лучевую терапию зон регионарного метастазирования.

После органосохраняющих операций все шире используют различные варианты внутритканевой лучевой терапии (брахитерапия). Для этого используют специальные катетеры или баллоны (апликаторы), которые предназначены для доставки изотопа непосредственно к ложу опухоли. После проведения процедуры изотоп удаляют. Аппарат INTRABEAM позволяет проводить лучевую терапию интраоперационно. Сразу после удаления опухоли в ложе вводят апликатор и выполняют однократное высокодозное облучение. Такой подход позволяет уменьшить срок проведения дистанционной лучевой терапии.

Для лечения метастазов РМЖ в головной мозг помимо дистанционной лучевой терапии применяют радиохирургические методы. Для этого используют стереотаксическую лучевую терапию, аппараты γ -нож и гипернож. Основная идея радиохирургии заключается в фокусировке γ -излучения исключительно на опухоли без воздействия на окружающие ее ткани. Такое лечение показано при единичных медленно растущих метастазах, размером не более 2–3 см, при отсутствии выраженного отека мозга и повышенного внутричерепного давления.

Системное лечение

При выборе варианта системного лечения раннего РМЖ оценивают степень местно-регионарного распространения и биологический подтип опухоли, а также учитывают возраст и общее состояние больного.

Химиотерапия

Даже ранний РМЖ может сопровождаться скрытой диссеминацией опухолевых клеток. Например, при I стадии заболевания у 10–15% больных, подвергшихся хирургическому лечению, в дальнейшем выявляют отдаленные метастазы. Это говорит о необходимости проведения послеоперационной (адъювантной) системной противоопухолевой терапии. Такой вид терапии показан преобладающему большинству больных РМЖ, за исключением небольшой, наиболее прогностически благоприятной группы больных старше 35 лет, с гормоночувствительной опухолью размером менее 5 мм (T1a N0M0), с I-й степенью злокачественности (G1). При I–II стадиях заболевания, как указано выше, на первом этапе обычно проводят хирургическое лечение, после которого в течение 3–4 нед рекомендовано начать системную терапию.

Некоторым больным необходимо проведение предоперационной (неoadъювантной) химиотерапии. В первую очередь такое лечение показано пациентам с местнораспространенным и неоперабельным РМЖ с целью уменьшения объема опухоли и создания благоприятного фона для радикального, в том числе органосохраняющего, хирургического вмешательства. Последние годы неoadъювантную химиотерапию проводят и при операбельных формах РМЖ, в частности при HER2-гиперэкспрессирующем и трижды-негативном подтипах РМЖ, начиная со II стадии заболевания. Такой подход позволяет быстро оценить чувствительность этих агрессивных подтипов опухоли к цитостатикам. Наибольшее число полных морфологических регрессов встречается именно при указанных подтипах.

При лечении РМЖ, как правило, используют сочетание нескольких противоопухолевых агентов. Выбор схемы лечения зависит от многих факторов, в том числе от стадии заболевания, менопаузального статуса, возраста, предшествующего лечения, общего состояния пациентки и т.д.

Количество курсов адъювантной (неoadъювантной) химиотерапии колеблется от 4 до 6–8. Меньшее количество курсов недостаточно эффективно.

Наиболее активные для лечения РМЖ химиопрепараты — антрациклины (доксорубин, эпирубин), циклофосфамид, таксаны (паклитаксел, доцетаксел), капецитабин, винорелбин, эрибулин, гемцитабин, производные платины (карбоплатин, цисплатин).

Гормонотерапия

РМЖ у большинства больных — гормоночувствительная опухоль (при условии высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона). Следовательно, гормонотерапия — один из основных методов лечения данного заболевания. Выбор конкретного варианта гормонотерапии зависит от возраста, менопаузального статуса женщины, стадии заболевания, сопутствующей патологии и предшествующего лечения. Гормонотерапию можно проводить как в адъювантном, так и неoadъювантном режимах, а также в качестве самостоятельной опции при метастатическом РМЖ.

Как в пременопаузе, так и в постменопаузе наиболее часто используют антиэстрогенную гормонотерапию (тамоксифен), которая блокирует рецепторы эстрогенов в опухоли, тем самым тормозя опухолевый рост. Тамоксифен назначают на срок до 5 лет (по 20 мг/сут); иногда терапию продлевают до 10 лет или переводят пациентов на ингибиторы ароматазы. Длительная гормонотерапия эффективно предотвращает как рецидив заболевания, так и развитие опухоли в контрлатеральной железе. Гормонотерапию в адъювантном режиме не назначают одновременно с химиотерапией, только последовательно — после химиотерапии. При применении тамоксифена в некоторых случаях повышается вероятность гиперплазии и рака эндометрия, а также тромбозов. Во время лечения тамоксифеном рекомендовано динамическое наблюдение, включающее помимо стандартных опций осмотр гинекологом и УЗИ органов брюшной полости и малого таза 1 раз в 6 мес.

К антиэстрогенным препаратам также относят фулвестрант, который вводят внутримышечно 2 раза в первый месяц (1-й и 15-й день), а в последующем — 1 раз в месяц по 500 мг. В отличие от тамоксифена введение данного препарата может контролировать врач. Препарат применяют в постменопаузальном периоде при метастатическом РМЖ.

Ингибиторы ароматазы — агенты, которые подавляют или инактивируют синтез эстрогенов из андростендиона в периферических тканях. В клинической практике используют три препарата, обладающих сходной эффективностью: анастрозол, летрозол и экземестан. Однако эти препараты нельзя назначать в репродуктивном периоде, так как они стимулируют продукцию эстрогенов в яичниках. Ингибиторы ароматазы могут быть эффективны у молодых женщин только при условии подавления функции яичников (овариэктомия) и достижения постменопаузального уровня половых гормонов в сыворотке крови.

Подавление функции яичников у молодых женщин осуществляется путем хирургической кастрации (овариэктомии). Такой вариант овариальной супрессии подходит прежде всего молодым пациенткам с диссеминированным РМЖ. При раннем РМЖ, если больная планирует беременность, в качестве альтернативы хирургическому удалению яичников в настоящее время используют введение агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (гозерилин), которые блокируют секрецию гонадотропинов, что ведет к снижению уровня эстрогенов в плазме. Временное снижение уровня эстрогенов также вызывает менопаузальные симптомы (приливы и т.п.), но этот эффект обратим после прекращения лечения.

Таргетная терапия

Таргетная терапия основана на инактивации специфических белков, участвующих в канцерогенезе и росте опухоли. Иными словами, она действует не просто на все активно делящиеся клетки (как при химиотерапии), а на конкретные структуры (мишени), свойственные только опухолевым клеткам. Таргетная терапия воздействует также на клетки, несущие мутации или какие-либо генетические поломки в сигнальных путях, характерные для определенного типа опухолей.

При РМЖ наиболее исследованными оказались два гена из семейства рецепторов эпидермального фактора роста — *HER2* и *ErbB1*.

Гиперэкспрессия белка *HER2*, которая встречается у 20–25% больных раком молочной железы, свидетельствует о потенциально неблагоприятном течении заболевания. В настоящее время для лечения больных с высокой экспрессией *HER2* используют рекомбинантные человеческие антитела, блокирующие влияние этого белка на опухолевые клетки. Трастузумаб — первый препарат, который начали применять при метастатическом *HER2*-положительном РМЖ более 10 лет назад. Сейчас он входит в схемы как адьювантного, так и неоадьювантного лечения. Также в линейку таргетных препаратов входят блокатор димеризации *HER2* — пертузумаб и препарат, нейтрализующий оба белка (*HER2* и *ErbB1*), — лапатиниб. Свою нишу нашел трастузумаб эмтанзин — препарат, сочетающий свойства химиотерапии и таргетной терапии, конъюгат антител и химиотерапевтического средства. Данный препарат применяют у больных, подвергшихся неоадьювантному лечению и не достигших полного регресса (резидуальная опухоль) по данным морфологического исследования послеоперационного материала.

В послеоперационном периоде при *HER2*-положительных опухолях таргетную терапию проводят одновременно или последовательно с химиотерапией в течение 6–12 мес. В неоадьювантном режиме в сочетании с цитостатиками используют трастузумаб, а также комбинацию трастузумаб + пертузумаб. Нежелательно комбинировать таргетную терапию с антрациклиновыми антибиотиками, которые усиливают кардиотоксический эффект трастузумаба.

Лечение метастатического рака молочной железы

Отдаленные метастазы можно диагностировать синхронно с выявлением первичной опухоли, в процессе лечения, а также после лечения ранних форм РМЖ (даже через многие годы).

Метастатический рак — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому основные задачи его лечения — улучшение (сохранение) качества жизни больных и увеличение ее продолжительности.

При планировании лечения метастатического РМЖ должны быть учтены все факторы, характеризующие опухоль и организм. Схема системного лечения зависит от морфологических и биологических особенностей опухоли, локализации метастазов, состояния больной, вариантов и эффективности предшествующего лечения. Лечение метастатического рака, как правило, длительное и включает химиотерапию, гормонотерапию и таргетную терапию. Больным с первичным метастатическим РМЖ назначают 1-ю линию лечения. При отсутствии эффекта терапии или при прогрессировании после ремиссии назначают 2-ю и последующие линии лечения.

Химиотерапию проводят при трижды негативном подтипе, HER2-положительных опухолях, а также люминальных подтипах, резистентных к гормонотерапии. Стандартных схем лечения метастатического РМЖ нет, возможны разнообразные варианты терапии. Обычно в качестве 1-й линии применяют антрациклины (комбинации AC или CAF), если их не использовали ранее, таксаны (паклитаксел еженедельно по 80 мг/м²; доцетаксел каждые 3 нед по 75–100 мг/м²). При дальнейшем прогрессировании применяют последовательную монокимиотерапию (капецитабин, винорелбин, гемцитабин, эрибунин). При HER2-отрицательных формах РМЖ с герминальной мутацией *BRCA* в схемы лечения включают PARP-ингибиторы (например, олапариб, талазопариб). В идеале каждую линию терапии следует проводить максимально долго. Однако в реальной клинической практике ее продолжительность определяется переносимостью, кумулятивной токсичностью (кумулятивная доза — для антрациклинов; полинейропатия — для таксанов), предпочтениями пациента.

Больным с HER2-положительным РМЖ в комбинации с химиотерапией или гормонотерапией добавляют анти-HER2 (таргетную) терапию. В первую очередь в схему лечения включают трастузумаб. При прогрессировании на фоне терапии трастузумабом либо продолжают лечение этим препаратом со сменой схемы химиотерапии, либо переходят на другие таргетные препараты — лапатиниб, пертузумаб. Кроме того, при прогрессировании заболевания на фоне терапии трастузумабом и препаратами из группы таксанов может назначаться монотерапия T-DM1.

Гормонотерапию применяют при люминальных подтипах РМЖ. При сохранении гормоночувствительности и отсутствии висцерального криза (тяжелая дисфункция органов с выраженными биохимическими изменениями) желательна продолжительная гормонотерапия, вплоть до развития резистентности. У пациенток в менопаузе в 1-й линии применяют ингибиторы ароматазы (предпочтительнее) или тамоксифен, при дальнейшем прогрессировании — фулвестрант. Для преодоления первичной и вторичной резистентности при HER2-негативных опухолях к гормонотерапии в алгоритм лечения добавляют ингибиторы шиклин-зависимых киназ CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), а также mTOR ингибиторы (эверолимус), которые позволяют увеличить выживаемость до прогрессирования и продолжительность жизни.

При наличии мутации PIK3Ca и развитии резистентности после комбинации, включающих гормонотерапию и ингибиторы CDK4/6, целесообразно назначение фулвестранта и ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (например, ателлисиба).

Прогрессирование после трех линий гормонотерапии (в том числе после добавления ингибиторов циклин-зависимых киназ, m-TOR и PIK3K-ингибиторов) говорит о резистентности к проводимому лечению и требует назначения химиотерапии.

Лечение метастазов в кости

При РМЖ кости — наиболее частая (40–85%) локализация отдаленных метастазов, которые преимущественно выявляют в позвоночнике, костях таза, проксимальном отделе бедренной и плечевой костей, ребрах, черепе и груди. Поражение костей, как правило, проявляется болевым синдромом, деформацией, гиперкальциемией, нередко патологическим переломом. Наряду с применением специфического лечения проводят терапию, направленную на устранение болевого синдрома, профилактику патологических переломов и повышение качества жизни пациента.

С целью уменьшения или устранения болевого синдрома, а также снижения вероятности развития патологических переломов рекомендовано назначение остеомодифицирующих агентов, способствующих репарации кости (бисфосфонатов, ингибиторов RANK-лигандов).

При обширном поражении трубчатых костей, занимающих 50% поперечника, вовлекающих более 2,5 см кортикального слоя, отсутствии эффекта специфической терапии, т.е. при угрозе патологического перелома приходится прибегать к хирургическому лечению. В таких ситуациях можно ограничиться органосохраняющей операцией.

При угрозе перелома или патологическом переломе позвоночника часто применяют стабилизирующие вмешательства, которые при появлении неврологических расстройств дополняют декомпрессией спинного мозга. При этом возможно радикальное удаление метастаза или его паллиативная резекция.

Хорошим симптоматическим эффектом при выраженном болевом синдроме обладает лучевая терапия. При единичных очагах проводят локальную дистанционную лучевую терапию в следующих дозах: одна фракция облучения в дозе 8 Гр, пять фракций облучения в дозе 4 Гр и 10 фракций — в дозе 3 Гр.

При множественных очагах в некоторых случаях можно проводить радионуклидную лучевую терапию с использованием стронция-89 (источник β -излучения); эффект такой терапии длится 18 мес. Также для такой терапии можно использовать самарий-153 (источник β - и γ -излучений); в этом случае эффект сохраняется в течение 4 мес. Необходимо учитывать, что полноценную химиотерапию на фоне такого лечения провести сложно.

Особенности наблюдения

После первичного лечения раннего РМЖ рекомендованы контрольные осмотры от 1 до 4 раз в год в зависимости от клинической ситуации в течение пер-

вых пяти лет, а затем — 1 раз в год. Маммографию и рентгенографию грудной клетки выполняют 1 раз в год; УЗИ молочных желез и регионарных зон — 1 раз в 6–12 мес; УЗИ органов брюшной полости — 1 раз в 6–12 мес; УЗИ органов малого таза и консультацию гинеколога (в период проведения гормонотерапии тамоксифеном) проводят каждые 6 мес. Перед терапией (или во время терапии) ингибиторами ароматазы целесообразно выполнить денситометрию в связи с высоким риском остеопороза. МРТ молочных желез выполняют при наличии эспандеров и имплантов. Остальные методы (КТ, изотопное исследование, определение маркеров) применяют при подозрении на прогрессирование заболевания.

Глава 10

РАК ЛЕГКОГО

Рак легкого на протяжении нескольких десятков лет занимал первое место в структуре заболеваемости населения в большинстве стран мира: в год заболевали около 1,3 млн человек, а умирали — почти 1,2 млн. По статистике до пандемии COVID-19 (2019 г.), самая высокая заболеваемость раком легкого была среди мужчин (>60 на 100 000 населения) в США у афроамериканцев и гавайцев. Наиболее высокая смертность от рака легкого среди мужчин (>45 на 100 000 населения) отмечена в странах Восточной и Центральной Европы. В США и в большинстве западноевропейских стран смертность ниже (30–45 на 100 000 населения). Заболеваемость в РФ в 2019 г. составила 22,68 на 100 000 населения и имеет тенденцию к снижению. В структуре заболеваемости у мужчин на рак легкого приходится 16,3%, у женщин — 3,8%. Наиболее часто заболевание регистрируют в возрасте 50 лет и старше. Смертность от рака легкого в РФ в последнее десятилетие имела тенденцию к снижению: в 2009 г. она составляла 22,54 на 100 000 населения; в 2019 г. — 18,43.

Факторы риска

Причины возникновения рака легких носят как экзогенный, так и эндогенный характер.

Решающее значение имеют экзогенные (внешние) факторы: курение табака, загрязнение окружающего воздушного бассейна канцерогенными и радиоактивными веществами. Урбанизация, рост числа промышленных предприятий приводят к загрязнению канцерогенными веществами (3,4-бензапирен, бензантрацен и т.д.) почвы, воды, атмосферного воздуха.

Наиболее важный фактор, способствующий возникновению рака легких, — курение, которое служит причиной рака легких примерно в 90% случаев. При сохранении темпов потребления табака к 2030 г. от рака легких в мире ежегодно будет умирать около 10 млн человек.

В России ежегодно объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферу составляет более 40 млн тонн, половина которых — выбросы из стационарных источников, а другая половина — выбросы от автомобильного транспорта.

Эндогенные факторы развития рака легких — прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, COVID-19 и др. К настоящему времени наиболее изучен патогенез плоскоклеточного рака легкого. В результате многочисленных отрицательных воздействий и хронического воспаления происходит атрофия эпителия бронхов с уменьшением количества бокаловидных клеток, замещение железистых компонентов слизистой фиброзной тканью.

Наблюдается постепенное превращение цилиндрического эпителия в плоский, многослойный. Возникают очаги метаплазии (дисплазии) различной степени выраженности, которые переходят в преинвазивный и далее в инвазивный рак.

Патогенез других гистологических форм изучен менее детально. Известно, что мелкоклеточный рак легкого развивается из клеток Кульчицкого и из нейросекреторных клеток, происходящих из нейроэктодермального зачатка. Доказано, что рак легкого возникает там, где имеются изменения воспалительного характера.

Предраковые заболевания легких — хронический рецидивирующий бронхит (приводит к появлению дисплазии эпителия слизистой оболочки), бронхоэктатическая болезнь (гнойный эндобронхит), абсцесс легких, пневмофиброз и др.

Выделено три типа состояния, предшествующего эпителиальным повреждениям:

- ▶ плоскоклеточная дисплазия и рак *in situ*;
- ▶ атипичная аденоматозная гиперплазия;
- ▶ диффузная идиопатическая нейроэндокринная гиперплазия.

Следует отметить, что наличие любого из этих состояний не означает, что прогрессирование в рак произойдет обязательно. В настоящее время невозможно предсказать, будут ли данные предраковые поражения трансформироваться в рак, останутся локализованными или регрессируют.

Морфология рака легкого

По локализации опухоль может находиться в правом легком (частота около 52%) и левом легком (частота около 48%). В пределах легкого опухоль может располагаться в верхней доле (до 60%), в средней (до 10%) и нижней доле (до 30%). Различают центральный рак легкого, возникающий из эпителия крупных бронхов (главного, долевого, сегментарного), встречающийся в 70% случаев, и периферический, исходящий из эпителия субсегментарных бронхов, их ветвей, бронхиол и альвеол. Периферическая форма рака встречается в 30% случаев.

Клинико-анатомическая классификация

Принята классификация рака легкого, предложенная А.И. Савицким (1957).

- ▶ Центральный рак легкого.
 - Эндофитный рак — опухоль растет в толщу легочной паренхимы.
 - Экзофитный рак — опухоль растет в просвет бронха, имеет бугристую поверхность, лишенную нормального эпителия.
 - Разветвленный рак — опухоль растет перибронхиально, в виде муфты, равномерно суживая бронх.
- ▶ Периферический рак легкого.
 - Круглая опухоль, или шаровидный рак.
 - Пневмониеподобный рак.
 - Рак верхушки легких.

Опухоль паренхимы легких, развивающаяся из альвеол, мелких бронхов и их ветвей, локализуется на периферии легкого, вдали от корня. Симптомы периферического рака легкого появляются в поздней стадии, при прорастании

опухолью крупных бронхов, плевры, грудной стенки. Они включают одышку, кашель, кровохарканье, боли в груди, слабость.

Основные диагностические критерии узловой формы рака легкого.

- ▶ Округлое или неправильной формы патологическое образование с нечеткими бугристыми контурами.
- ▶ Лучистость контуров.
- ▶ Наличие по контуру образования углубления, так называемой вырезки Риглера. Она располагается в области вхождения в опухоль относительно крупного, обычно субсегментарного, бронха и сосуда.
- ▶ Симптом «дорожки» к корню, обусловленный лимфостазом в стенках соответствующих артерий и бронхов. При расположении опухоли в плащевом слое подобная «дорожка» может быть направлена к реберной плевре (опухоль Панкоста).

Узловой бронхоальвеолярный рак — опухоль круглой формы, похожая на периферический рак легкого. Опухоль имеет ячеистую структуру, в ней видны просветы бронхов, от нее отходят «тяжи» к корню легкого, а также к плевре.

Пневмониеподобная форма бронхоальвеолярного рака на рентгенограмме выглядит как интенсивное, однородное затенение легочной ткани, похожее на таковое при пневмонии. В нем видны бронхи, в легочной ткани вокруг инфильтрата расположены очаги разной формы с ровными и четкими контурами. На компьютерной томограмме пневмониеподобный бронхоальвеолярный рак имеет ячеистую структуру, а после контрастирования можно обнаружить сосуды внутри инфильтрата, так называемый симптом ангиограммы.

Инфильтративный бронхоальвеолярный рак отличается от пневмонии отсутствием характерных симптомов воспаления, а от пневмофиброза — отсутствием признаков образования рубца.

При диссеминированном бронхоальвеолярном раке:

- ▶ в легких обнаруживают множество очагов различной формы с четкими контурами, при КТ в них обнаруживают первичный узел опухоли, как правило более крупный, чем остальные, и похожий рентгенологически на периферический рак; после контрастирования обнаруживают симптом ангиограммы;
- ▶ в легких обнаруживают интерстициальные патологические процессы, похожие на альвеолит или метастазы.

Рак Панкоста (рак верхушки легкого) — злокачественное новообразование верхней борозды легкого, которое сопровождается прорастанием в верхние ребра, нижние позвонки шейного отдела, нервно-сосудистый пучок и другие расположенные рядом анатомические зоны. Распространенность этого заболевания составляет 5%.

При раке Панкоста симптомы на начальных стадиях отсутствуют, а чуть позже не являются специфическими, как при легочных патологиях. Человек может ощущать болевой синдром сначала в лопатке и плече, потом — по внутренней стороне верхней конечности, в безымянном пальце и мизинце. Многие больные списывают такие признаки на травмы или невралгию, даже не подозревая об онкологическом заболевании. Помимо этого, данная патология часто сопро-

возбуждается развитием синдрома верхней полой вены с кашлем, синюшностью кожных покровов, расширением вен выше поясницы, нарушением дыхания, дисфагией, назальным кровотечением.

Синдром Панкоста — компрессия шейных позвонков. Возникают болезненные ощущения плеча, лопатки и зоны локализации опухоли. Мышцы руки по пораженной стороне слабеют и атрофируются, пальцы немеют. Голос становится хрипящий и осиплый, начинается кашель без мокроты и крови.

Триада Хорнера (сдавливание симпатических нервных волокон) — опущение верхнего века (птоз), смещение глазного яблока внутрь (энофтальм), сужение зрачка (миоз) и его плохая реакция на световые раздражители. В области грудины понижается потоотделение, по стороне злокачественного процесса снижаются лицевые мышечные рефлексы, а также краснеет кожа.

Атипичные формы рака легких — медиастинальная, костная, мозговая, печеночная и другие формы. Выделение атипичных форм условно.

Гистологическая классификация рака легкого

Согласно Международной гистологической классификации (2015), выделяют следующие виды рака легкого.

- ▶ Преинвазивные образования.
 - Атипичная аденоматозная гиперплазия.
 - Аденокарцинома *in situ*: немучинозная или муцинозная.
 - Плоскоклеточный рак *in situ*.
 - Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия.
- ▶ Аденокарцинома.
 - Со стелющимся типом роста (lepidic) G1.
 - Ацинарная GII.
 - Папиллярная.
 - Микропапиллярная GIII.
 - Солидная.
 - Инвазивная муцинозная аденокарцинома.
 - Смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная аденокарцинома.
 - Коллоидная.
 - Фетальная.
 - Кишечного типа.
- ▶ Плоскоклеточный рак.
 - Ороговевающий.
 - Неороговевающий.
 - Базалоидный.
- ▶ Нейроэндокринные опухоли.
 - Мелкоклеточный рак.
 - Комбинированный мелкоклеточный рак.
 - Крупноклеточный нейроэндокринный рак.
 - Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак.
 - Карциноидные опухоли:
 - типичный карциноид;
 - атипичный карциноид.

- ▶ Крупноклеточный рак.
 - Плеоморфный рак.
 - Веретенноклеточный рак.
 - Гигантоклеточный рак.
 - Карциносаркома.
 - Легочная бластома.
- ▶ Другие неклассифицируемые опухоли.
 - Лимфоэпителиомаподобный рак.
 - Рак NUT.
- ▶ Опухоли по типу опухолей слюнных желез.
 - Мукоэпидермоидный рак.
 - Аденокистозный рак.
 - Эпителиально-миеоэпителиальный рак.

Молекулярная генетика

Подсчитано, что ко времени клинического проявления опухоли происходит от 10 до 20 генетических мутаций. Встречаются мелкоклеточный и немелкоклеточный типы рака легкого. Некоторые молекулярные повреждения общие для обоих типов, но другие — относительно специфичны. *c-MYC*, *KRAS*, *EGFR*, *c-MET* и *c-KIT* — это онкогены, часто участвующие в развитии рака легкого. Делеция или инактивация захватывает гены-супрессоры опухолей *p53*, *RB1*, *p16/INK4 α* , а также множество локусов на хромосоме 3p. В этих участках локалируются и другие многочисленные гены-супрессоры опухолей — кандидаты на участие в канцерогенезе, например *FHIT* и *RASSF1A*, а также те, которые еще предстоит идентифицировать. Мелкоклеточный рак легкого наиболее часто ассоциируется с генами 3p (100%), *p53* (90%), *RB* (90%), *BCL2* (75–90%), *c-KIT* (40–70%), *MYCN* и *MYCL* (20–30%). Наиболее значимы для немелкоклеточного рака легкого гены *p16/INK4 α* (70%), *p53* (50%), *EGFR* (25%), *KRAS* (10–15%). В 30% случаев рака легкого также мутируют гены *LKB1*, *PTEN*, *TSC* и все гены, относящиеся к сигнальному пути mTOR. Следует отметить, что для *c-KIT* характерно повышение экспрессии в легких, а мутации этого гена происходят редко, поэтому препараты, воздействующие на его тирозинкиназный домен, неэффективны. Однако в опухолях с мутацией гена этого киназного домена этот препарат эффективен. Более чем в 80% опухолей легких в ткани опухоли увеличивается активность теломеразы.

При раке легкого активируются несколько молекул сигнальной трансдукции, а также белки локальной адгезии. Эти факты позволяют предположить, что после воздействия канцерогенов мутагенезу подвергаются большие участки слизистой оболочки дыхательных путей. Клетки, накапливающие дополнительные мутации, в конечном счете трансформируются в опухолевые.

После исследований семейной кластеризации была предложена гипотеза генетической предрасположенности к раку легкого, основанная на разных показателях риска даже среди активно курящих. Попытки определения маркеров генетической предрасположенности продолжаются. Например, установлена роль полиморфизмов гена *CYP1A1* цитохрома P450. Люди с определенными

аллелями CYP1A1 имеют повышенную восприимчивость к проканцерогенам, полученным из табачного дыма, что, естественно, увеличивает риск развития рака легкого. Аналогично люди с хромосомными нарушениями в лимфоцитах периферической крови, произошедшими в результате воздействия канцерогенов табачного дыма (мутагенная чувствительность генотипов), имеют в 10 раз больший риск развития рака легкого по сравнению с контрольной группой. Кроме того, крупные генетические исследования групп сцепления хромосом указывают на участие в формировании предрасположенности к раку легкого аутосомального локуса 6q23-25. Широкомасштабные исследования генома выявили взаимосвязь между полиморфизмом гена никотинового рецептора ацетилхолина, расположенного на хромосоме 15q25, и развитием рака легкого как у курящих, так и у некурящих людей.

Следует отметить, что в 25% случаев рак легкого возникает у некурящих. Такой рак отличается особыми механизмами патогенеза. Большинство опухолей в этом случае — аденокарциномы, чаще встречаются у женщин, имеют, как правило, патогенез *EGFR* и почти никогда не имеют мутаций *KRAS* и *p53*.

Рак легкого чаще развивается в области ворот легких. Около 75% поражений локализируются в бронхах 1-го, 2-го и 3-го порядка. Все чаще первичный рак легкого возникает на периферии легких в альвеолярных стенках или в терминальных бронхиолах. Это преимущественно аденокарциномы, в том числе бронхиолоальвеолярные. Инвазивному плоскоклеточному раку, как правило, сопутствуют предраковые поражения. Плоскоклеточному раку часто предшествует плоскоклеточная метаплазия или дисплазия эпителия бронхов, которая затем прогрессирует в рак *in situ*. Рак *in situ* может находиться в стабильном состоянии несколько лет. К этому времени атипические клетки уже можно определить цитологически в мокроте, бронхиальных смывах и скарификатах, хотя опухоль может быть еще бессимптомной и не обнаруживаться на рентгенограмме. Симптомы появляются, когда опухолевая ткань перекрывает просветы крупных бронхов, что часто осложняется дистальным ателектазом и инфекцией. Затем развитие опухоли идет по одному из двух путей: она может продолжить свой рост в просвете бронха и образовать грибовидную эндобронхиальную опухоль либо прорасти в стенку бронха, инфильтрируя перибронхиальную ткань вплоть до бифуркации трахеи или средостения. В других случаях опухоль растет широким фронтом вглубь легочной паренхимы, смещая ткань легких впереди. Почти во всех вариантах рака легкого опухолевая ткань имеет серо-белый цвет и плотную консистенцию.

В ткани, особенно в случае крупной опухоли, обнаруживают участки красного или желто-белого цвета в виде пятен и очагов размягчения, возникающие в результате кровоизлияний и некроза. Иногда очаги некроза подвергаются кавитации. Часто такая опухоль разрушает эпителий бронхов. Рак легкого диагностируют с помощью цитологического исследования мокроты, бронхоальвеолярного лаважа или тонкоигольной аспирационной биопсии. Злокачественный процесс может распространиться в плевру, а затем в плевральную полость или перикард. В большинстве случаев обнаруживают метастазы в трахеальные лимфатические узлы, бронхиальные лимфатические узлы и лимфатические

узлы средостения. Частота поражения лимфатических узлов в среднем составляет более 50% и мало зависит от гистологического типа плоскоклеточного рака. Исключение составляет плоскоклеточный рак, который метастазирует за пределы грудной полости достаточно поздно. Метастазы могут быть первым проявлением оккультного (скрытого) рака легкого и поражать любой орган или ткань: надпочечники (по непонятным причинам они становятся мишенью метастазов более чем в 50% случаев), печень (30–50%), головной мозг (20%) и кости (20%).

Аденокарцинома

Аденокарцинома — злокачественная эпителиальная опухоль с железистой дифференцировкой или продукцией слизи опухолевыми клетками, образующими различные структуры. Аденокарциномы подразделяют на ацинарные, папиллярные, бронхоалоальвеолярные и солидные с образованием слизи. Из них только бронхоалоальвеолярная аденокарцинома имеет четкие макроскопические, микроскопические и клинические признаки и будет описана отдельно.

Аденокарцинома — наиболее распространенный тип рака легкого среди женщин и среди всех некурящих. Как правило, аденокарцинома локализуется в периферических отделах легких и имеет меньшие по сравнению с плоскоклеточным раком размеры. Гистологическое строение аденокарцином варьируемо: от хорошо дифференцированной опухоли с явными элементами железистой дифференцировки и формированием папиллярных структур, напоминающих таковые у других папиллярных опухолей, до солидных опухолей с незначительным количеством муцинпродуцирующих желез и клеток. Большинство аденокарцином экспрессируют тиреоидный фактор транскрипции 1, а ~80% опухолей содержат муцин. В периферических отделах легкого часто развивается бронхоалоальвеолярный рак. Аденокарциномы растут медленнее, чем опухоли при плоскоклеточном раке, но, как правило, метастазируют раньше и более широко. Периферические аденокарциномы вокруг зоны фиброза с небольшим центральным инвазивным компонентом, как правило, бронхоалоальвеолярные и прогностически более благоприятны по сравнению с другими инвазивными опухолями того же размера. Аденокарциномы, в том числе бронхоалоальвеолярные, не так часто ассоциируются с курением (около 80% аденокарцином встречаются у курящих людей) по сравнению с плоскоклеточным или мелкоклеточным раком (>98% больных с этими опухолями курят).

Мутации *KRAS* встречаются в основном при аденокарциноме и значительно реже их обнаруживают у некурящих (5%), чем у курящих людей (30%). Мутации и инактивация генов *p53*, *RBI*, *p16* имеют одинаковую частоту как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке. У пациентов с аденокарциномой обнаруживают мутации и амплификации гена *ECFR*, в основном у некурящих женщин азиатского происхождения. Результаты проспективного исследования показали, что у пациентов с мутацией *ECFR* после лечения ингибитором EGFR выживаемость увеличилась. Мутации *KRAS* коррелируют с плохим прогнозом из-за резистентности к ингибитору EGFR. Кроме того, при раке легкого может

подвергаться амплификации или мутировать ген *c-met* (другой объект таргетной терапии рака легкого).

Бронхиолоальвеолярный рак развивается в терминальных участках легочной паренхимы и составляет, по данным разных авторов, 1–9% всех случаев рака легкого. Макроскопически опухоль почти всегда локализуется в периферических отделах легких в виде одного или нескольких диффузно расположенных узлов, которые иногда сливаются с образованием пневмониеподобного участка уплотнения. Паренхиматозные узелки серо-белого цвета и плотной консистенции имеют муцинозный вид в случае секреторной активности злокачественной опухоли и могут быть приняты при макроскопическом исследовании за очаги пневмонии.

Гистологически опухоль характеризуется ростом по стенкам альвеол и бронхиол без признаков стромальной, сосудистой или плевральной инвазии. Характерная особенность бронхиолоальвеолярного рака — рост вдоль уже существующих структур без разрушения альвеол. Такой тип опухолевого роста был назван стелющимся. Бронхиолоальвеолярный рак может быть немучинозным или муцинозным. В обоих случаях злокачественная опухоль состоит из цилиндрических, стержнеобразных и кубических клеток, растущих вдоль альвеолярных стенок, однако во втором случае есть цитоплазматические и внутриальвеолярные скопления муцина. Ульстраструктурный рак — гетерогенная группа, состоящая из муцинсекретирующих клеток, клеток Клара и пневмоцитов 2-го типа.

Немучинозный бронхиолоальвеолярный рак легкого распространяется только по дыхательным путям и часто представлен периферическим узлом, резекция которого обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость. Мучинозный бронхиолоальвеолярный рак имеет тенденцию к распространению по дыхательным путям с образованием одного опухолевого узла или множественных узлов, которые, сливаясь, могут занимать всю долю легкого, как и долевая пневмония, поэтому хирургическое излечение такой опухоли менее вероятно.

Предполагают, что аденокарцинома легкого проходит те же стадии развития, что и аденокарцинома толстой кишки: атипическая аденоматозная гиперплазия прогрессирует до бронхиолоальвеолярного рака, который затем трансформируется в инвазивную аденокарциному. Это подтверждается тем фактом, что атипическая аденоматозная гиперплазия является моноклональной и имеет многие молекулярные абберрации, например, мутации EGFR, характерные для немучинозного бронхиолоальвеолярного рака и инвазивных аденокарцином. Микроскопически атипическая аденоматозная гиперплазия — хорошо очерченный очаг из пролиферирующего кубического и низкого цилиндрического эпителия. Эти клетки имеют некоторые признаки атипичности, но не такой степени, как опухолевые клетки аденокарциномы. Следует, однако, отметить, что не все аденокарциномы развиваются в соответствии с описанным механизмом и не всегда бронхиолоальвеолярные аденокарциномы без лечения становятся инвазивными.

Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак легкого чаще встречается у мужчин и коррелирует с курением. Гистологически опухоль характеризуется кератинизацией и/или наличием межклеточных мостиков. При ороговении образуются скопления эпи-

тканальных клеток с эозинофильной, гомогенного вида цитоплазмой, называемые «раковыми жемчужинами», в некоторых случаях эти клетки располагаются отдельно. Эти особенности хорошо видны в высокодифференцированных опухолях, слабо выражены в умеренно дифференцированных опухолях и могут быть очаговыми в низкодифференцированных опухолях. Митотическая активность выше в низкодифференцированных опухолях. В прошлом большинство случаев плоскоклеточного рака были связаны с центральной локализацией и развитием опухоли из сегментарных или субсегментарных бронхов, в настоящее время все больше случаев периферического плоскоклеточного рака легкого. Плоскоклеточную метаплазию и дисплазию, а также очаги рака *in situ* можно увидеть в бронхиальном эпителии, прилегающем к опухолевой массе.

Плоскоклеточный рак характеризуется самой высокой частотой мутаций *p53* среди всех гистологических типов рака легкого. Усиление экспрессии белка *p53* и, реже, мутации гена *p53* могут предшествовать метастазированию. Накопление в клетках белка *p53* описано в 10–50% случаев дисплазий. При иммуногистохимическом исследовании в очагах дисплазии высокой степени и раке *in situ* в 60–90% случаев выявляют увеличение частоты и интенсивности накопления белка *p53*. По данным иммуногистохимических исследований в 15% случаев плоскоклеточного рака обнаруживают потерю экспрессии белка гена-супрессора опухолей *Rb1*. Инактивация ингибитора циклин-зависимой киназы гена *p16/INK4a* приводит к потере его белкового продукта в 65% опухолей. При плоскоклеточном раке в локусах, несущих гены-супрессоры опухолей, наблюдают утрату многих аллелей. Утраты в этих локусах, особенно на хромосомах 3p, 9p и 17p, обнаруживают в гистологически нормальных клетках бронхиального эпителия у курящих пациентов; они могут предшествовать метастазированию. В 80% случаев плоскоклеточного рака была обнаружена избыточная экспрессия *EGFR*, но мутация *EGFR* происходит редко. В 30% этих видов рака отмечена высокая экспрессия *HER2*, но, в отличие от РМЖ, экспрессия, как правило, не связана с амплификацией гена.

Мелкоклеточный рак

Мелкоклеточный рак легкого — опухоль, состоящая из клеток характерного вида: клетки имеют относительно небольшие размеры, узкий ободок цитоплазмы, плохо определяемые границы, мелкогранулированный ядерный хроматин, ядрышки могут отсутствовать или быть незаметными. Клетки круглые, овальные или веретенообразные, с относительно выраженными ядрами. Не существует критериев абсолютных размеров опухолевых клеток, в целом клетки меньше, чем диаметр трех малых лимфоцитов. Митотическая активность ядер высокая, они образуют кластеры и не имеют признаков ни железистой, ни плоскоклеточной дифференцировки. Часто развивается обширный некроз. Сосудистые стенки нередко базофильно окрашены вследствие накопления в них ДНК, высвобождающейся из некротизированных опухолевых клеток (эффект Аццопарди).

Все виды мелкоклеточного рака относят к опухолям высокой степени злокачественности. Отдельно выделяют комбинированный мелкоклеточный рак: сочетание мелкоклеточного рака с немелкоклеточным раком, в том числе с крупноклеточным нейроэндокринным раком и саркомой.

Установлена тесная связь мелкоклеточного рака с курением: лишь в ~1% случаев опухоль возникает у некурящих лиц. Мелкоклеточный рак может локализоваться в крупных бронхах или на периферии легких. Существует ли у мелкоклеточного рака легкого преинвазивная фаза — рак *in situ* — неизвестно. Мелкоклеточный рак — самая агрессивная опухоль легкого, которая характеризуется обширным метастазированием.

Часто в ткани опухоли обнаруживают мутации генов-супрессоров *p53* и *RBI* (50–80% и 80–100% соответственно). По данным иммуногистохимического исследования, для 90% опухолей характерен высокий уровень экспрессии антиапоптотического белка BCL2 и низкий уровень экспрессии проапоптотического белка BAX.

Крупноклеточный рак

Крупноклеточный рак легкого — недифференцированная злокачественная эпителиальная опухоль, которая не имеет цитологических признаков мелкоклеточного, плоскоклеточного и железистого рака. Клетки, как правило, имеют большие ядра, видимые ядрышки и умеренное количество цитоплазмы.

К крупноклеточному раку относят крайне низко дифференцированный плоскоклеточный рак и аденокарциномы, которые не удается диагностировать с помощью световой микроскопии. Однако ультраструктурно минимальная железистая или плоскоклеточная дифференцировка довольно распространена. Один из гистологических типов крупноклеточного рака — крупноклеточный нейроэндокринный рак, при котором на уровне органелл образуются трабекулярные, розеткообразные и палисадные структуры. Эти особенности строения предполагают нейроэндокринную дифференцировку, которую можно подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования или электронной микроскопии.

Комбинированный рак

Комбинированный рак легкого встречается в 10% всех опухолей легкого и характеризуется сочетанием двух или более из указанных ранее гистологических типов рака легкого.

Клиническая картина

Говоря о раке легкого, следует всегда помнить два момента:

- ▶ рак легкого развивается только из эпителия бронхиального дерева и его желез;
- ▶ легочная ткань не имеет болевых окончаний, поэтому боль как симптом болезни появится тогда, когда в процесс будут вовлечены плевра или нервные стволы.

В развитии рака легкого выделяют два периода: доклинический и клинический.

Доклинический период отличается скудностью симптомов. Этот период может продолжаться несколько лет и опухоль может быть обнаружена совершенно случайно.

Поскольку рак легкого имеет множество клинических форм и стадии, клинические проявления болезни также могут быть разнообразными — от скудных симптомов фоновых заболеваний до ярких и многочисленных, порой даже не указывающих на легочную патологию. Иногда симптомы рака легкого «тонут» в проявлениях фоновых и сопутствующих заболеваний, и его выявление на патолого-анатомическом вскрытии становится неприятной неожиданностью для лечащего врача. В свете данных последних лет мелкоклеточный рак легкого следует рассматривать как апудому, одна из особенностей которой — способность вырабатывать биологически активные вещества, выделять их в кровь и тем самым менять обычное клиническое течение рака легкого.

Общепринято деление симптомов опухолевого процесса на общие симптомы, местные симптомы и симптомы, связанные с отдаленным метастазированием и осложнениями.

Клинические проявления рака легкого зависят от формы роста, стадии опухоли, степени нарушения бронхиальной проходимости, других осложнений основного процесса (распад, кровотечение, параканкротная пневмония, метастазирование в лимфатические узлы и отдаленные органы). Кашель встречается у 80–90% больных; боль в груди — у 60–65% больных; кровохарканье — у 50% больных; одышка — у 30–40% больных.

Общие симптомы: интоксикация и паранеопластический синдром, одышка, слабость, повышение температуры тела, потеря массы тела. Слабость, недомогание, небольшое повышение температуры тела — нередко единственные симптомы болезни. С другой стороны, больные раком легких не всегда успевают похудеть на этапе диагностических мероприятий. Наоборот, при толковом лечении — снятии интоксикации, антибиотикотерапии — больным становится лучше, появляется аппетит, и они даже несколько прибавляют в весе. В таких случаях диагноз рака легкого может быть необоснованно отвергнут. Паранеопластический синдром при раке легкого выражается в нарушении обмена кальция в костях скелета (синдром Мари–Бамбергера), появлении кожной сыпи, дерматита, изменениях кончиков пальцев по типу барабанных палочек, что свидетельствует об эндогенной гормональной этиологии и регуляции указанных изменений.

Симптомы, связанные с метастазированием и осложнениями рака легкого, тесно переплетаются с общими и местными. Прежде всего это метастазы в жизненно важные органы и ткани (печень, кости, головной мозг) и связанные с ними проявления, вплоть до патологического перелома, полиорганной недостаточности. Осложнения рака легкого в основном связаны с нарушением бронхиальной проходимости, ателектазом, распадом в ателектазе и развитием тяжелых профузных легочных кровотечений.

Особенности центрального рака легкого с эндобронхиальной формой роста следующие.

В ответ на появление опухоли в слизистой оболочке бронха появляется кашель, вначале сухой; затем появляется светлая мокрота, иногда с примесью прожилок крови. Это обусловлено не столько распадом самой опухоли, сколько разрывом мелких кровеносных сосудов — капилляров.

С ростом опухоли нарушается дренажная функция бронха, возникает гиповентиляция соответствующего сегмента или доли легкого, а в последующем — ателектаз. Мокрота приобретает гнойный характер. Этот этап болезни сопровождается повышением температуры тела, общим недомоганием, слабостью, одышкой. Повышение температуры тела объясняется активизацией эндобронхиальной микрофлоры, слабость и недомогание — интоксикацией. У одышки есть две причины. Во-первых, уменьшается дыхательная поверхность легочной ткани; во-вторых, через ателектазированную часть легкого продолжается, пусть в уменьшенном количестве, легочный кровоток. Однако в этом месте не происходит газообмен, поэтому кровь возвращается в большой круг кровообращения такой же неоксигенированной, какой и поступила. В свою очередь, хеморецепторы, расположенные в дуге аорты, ее бифуркации, каротидном клубочке, улавливают химизм крови и через подкорковые механизмы регуляции функциями жизненно важных органов заставляют больного дышать чаще и глубже. Развивается обтурационная пневмония, или раковый пневмонит. Обычно этот процесс проявляется в период осенних и весенних эпидемий респираторных инфекций. Тогда же больных направляют на рентгенологическое исследование и у них выявляют рак легкого или ставят диагноз «пневмония».

После кратковременного противовоспалительного лечения (обычно 5–7 сут) восстанавливается бронхиальная проходимость, снижается воспалительный компонент, уменьшаются скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количество лейкоцитов в периферической крови, самочувствие больного улучшается. Рентгенологически также уменьшается зона затемнения легочной ткани. Ошибочно принимая картину ракового пневмонита за пневмонию с хорошим терапевтическим эффектом, клиницисты совершают ошибку: больному не проводят бронхологическое исследование (контрольное рентгенологическое исследование в динамике) и, как следствие, не устанавливают диагноз рака легкого.

Ведущий симптом при центральном раке легкого — кашель. Первые проявления кашля больные, особенно курильщики, связывают с обострением бронхита. Иногда больные жалуются на некоторое затруднение выдоха, свистящее дыхание. В дальнейшем кашель нередко становится надсадным, в мокроте появляются прожилки крови.

При полной закупорке бронха развивается ателектаз части легких, вентилируемой через пораженный бронх. Ателектаз обычно сопровождается повышением температуры тела.

При нарушении проходимости бронха появляется отставание участка грудной клетки во время дыхания. Иногда видно отставание лопатки от грудной стенки, смещение трахеи в сторону ателектаза (симптом Рубинштейна).

У ряда больных появляются симптомы неспецифической артропатии. пальцы принимают вид барабанных палочек, а ногти — форму часовых стеклышек.

При перибронхиальном центральном раке легкого просвет бронха длительное время остается хорошо проходимым, поэтому, кроме усиления кашля, больных ничто не беспокоит. По мере сужения просвета бронха опухолью развивается гиповентиляция, а затем — ателектаз легочной ткани с типичными для них проявлениями: повышением температуры тела, одышкой и др.

При перибронхиальном раке нередко первыми проявлениями заболевания, привлекающими внимание больного, становятся симптомы, обусловленные метастазированием опухоли в лимфатические узлы средостения или отдаленные органы.

В начале развития периферического рака легкого отчетливых симптомов нет и поражение выявляют обычно случайно — при рентгенологическом исследовании во время диспансеризации. Опухоль имеет вид округлой тени диаметром 2–5 см с четкими контурами. Постепенно опухоль увеличивается, сдавливает мелкие бронхиальные ветви, а затем прорастает в них. Затем присоединяется перифокальный воспалительный процесс, повышается температура тела, появляется кашель.

Единственный симптом субплевральной опухоли легких — боль в области грудной стенки. Опухоль растет преимущественно к периферии, что приводит к диссеминации ее по плевре или врастанию в грудную стенку. Последнее сопровождается появлением интенсивных болей, связанных с вовлечением в процесс межреберных нервов.

Начальные признаки опухоли Панкоста — боли в области предплечья, часто иррадиирующие в руку. При дальнейшем росте опухоли иногда появляется отечность руки, обусловленная сдавлением подключичной вены. Одновременно с этим или позже в процесс вовлекается симпатический ствол, и у больного появляется синдром Хорнера (птоз, миоз, энофтальм) на стороне поражения.

Для милиарного рака легкого характерно отсутствие выявляемого первичного очага. Процесс по своей клинической и рентгенологической картине весьма напоминает милиарный туберкулез легких.

Диагностика

Основные методы диагностики рака легкого включают:

- ▶ клинические (субъективные и объективные) методы;
- ▶ лучевую диагностику;
- ▶ радионуклидную диагностику;
- ▶ эндоскопические методы;
- ▶ лабораторную диагностику;
- ▶ хирургические методы.

Все диагностические методы принято разделять на неинвазивные и инвазивные.

К неинвазивным методам относят рентгенологическое исследование, КТ, МРТ, ПЭТ, УЗИ, а также различные их сочетания.

Инвазивные диагностические методы, в свою очередь, можно разделить на хирургические и нехирургические.

К нехирургическим инвазивным относятся эндоскопические методы: фибробронхоскопия, в том числе в аутофлуоресцентном и узкополосном режимах и со спектрометрией, чрезбронхиальная биопсия, чреспищеводная ультрасонография, эндобронхиальная ультрасонография. Хирургические методы: трепанодиагностики: чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия и трепано-

биопсия легких под рентгенологическим, КТ- или УЗИ-контролем, пункция или биопсия лимфатических узлов шеи, видеоторакоскопия, медиастиноскопия, парастернальная медиастиномия, диагностическая торакотомия.

Первичная диагностика

Рентгенологическая диагностика

Понятие «первичная лучевая диагностика» подразумевает классическое рентгенологическое исследование грудной клетки. Рентгенологическое исследование грудной клетки для пациента с предполагаемой опухолью легкого должно включать рентгенографию в трех проекциях, рентгеноскопию и, при необходимости, — линейную томографию. Выполнение полного рентгенологического исследования служит залогом успешной диагностики.

Центральный рак легкого — проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого), включающие гиповентиляцию, ателектаз, экспираторную эмфизему.

Периферический рак легкого — опухоль диаметром до 2 см, чаще всего она представлена полигональной тенью в легочной паренхиме с разными по протяженности сторонами и напоминает звездчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечеткость и размытость контуров. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани приводит к образованию лучистости вокруг узла (*coronamaligna*). Проблему диагностики рака легкого в настоящее время нельзя считать успешно решенной, так как зачастую опухоль выявляют на поздних стадиях.

Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ — основной метод первичной диагностики опухолей в грудной клетке.

Центральный рак легкого. Современные возможности КТ позволяют не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции легочной ткани, но и выявлять его начальные формы, включая перибронхиально (разветвленная, узловая) растущие опухоли. Диагностическая ценность КТ в первичной диагностике центрального рака легкого сопоставима с таковой при бронхоскопии, превосходя последнюю при перибронхиальном росте опухоли. Применение методики болюсного внутривенного контрастирования позволяет улучшить информативность КТ.

Периферический рак легкого. Опухоль диаметром до 3 см — образование шаровидной или овоидной формы со спикурообразными либо мелкобугристыми контурами, преимущественно гомогенной структуры. Симптом «лимфогенной дорожки» к корню легкого или плевре определяют не всегда. Опухоль диаметром свыше 3 см — образование неправильной округлой либо многоузловой формы с бугристыми контурами, неоднородной структуры (участки распада или некроза).

КТ признана «золотым стандартом» в диагностике рака легкого. Исследование обычно проводят в положении пациента лежа на спине с поднятыми вверх руками. При использовании 1–16-срезовых томографов целесообразно каудокраниальное направление сканирования для минимизации возможных дыхательных артефактов. Томографы с числом спиралей более 24 позволяют

выполнять сканирование с достаточной скоростью, и направление сканирования не принципиально. Рекомендуемая толщина среза — не более 5 мм с реконструкцией 1–2 мм. В настоящее время очевидно, что внутривенное болюсное контрастное усиление крайне необходимо для оценки органов средостения и определения местной распространенности опухоли. На современных томографах используют функцию «bolus tracking», т.е. программу автоматического запуска сканирования по достижении порогового значения плотности в области интереса (поле ROI).

В целом при интерпретации полученных в процессе исследования результатов необходим как визуально-аналитический, так и патогенетический анализ с использованием клинических, анамнестических, лабораторных данных.

Фибробронхоскопия

Фибробронхоскопия позволяет визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, а также выполнить биопсию и уточнить гистологическую структуру опухоли.

Дополнительные возможности:

- ▶ флюоресцентная эндоскопия (выявление скрытых микроочагов рака слизистой оболочки, основанное на эффекте аутофлюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов);
- ▶ эндосонография (оценка перибронхиальной опухоли и лимфатических узлов с возможностью трансbronхиальной биопсии).

Различают прямые и косвенные бронхоскопические, анатомические и функциональные признаки рака легкого.

К прямым признакам относят:

- ▶ опухолевые разрастания в просвете бронхов и/или трахеи;
- ▶ инфильтрацию слизистой оболочки;
- ▶ сужение просвета бронха (эксцентрическое или концентрическое) с ригидностью стенок.

К косвенным признакам рака легкого относят:

- ▶ сужение и ригидность бронхов;
- ▶ стертость хрящевых колец;
- ▶ отек, рыхлость, локальную гиперемию слизистой оболочки;
- ▶ повышенную контактную кровоточивость, кровянистую мокроту;
- ▶ ограниченное петлеобразное расширение сосудов.

Эффективность фибробронхоскопии весьма высока (частота морфологической верификации центрального рака достигает 96–98%).

За последние годы арсенал эндоскопического исследования пополнился новыми методами, такими как конфокальная микроэндоскопия и оптическая когерентная томография, бронхоскопия в режиме узкополосного освещения, позволяющими визуализировать отдельные клетки, а также структуры под поверхностью ткани. Появилась возможность выполнения транстрахеальной и трансbronхиальной биопсии под контролем эндобронхиальной и чреспищеводной ультрасонографии.

Бронхоскопия с многократным увеличением

Современный эндоскопический метод — бронхоскопия с многократным увеличением. Некоторые современные бронхоскопы сочетают возможности волоконно-оптических и видеотехнологий с возможностью 100–110-кратного увеличения изображения. Это позволяет визуализировать микрососудистые сети в слизистой оболочке бронхов. Увеличенная плотность сосудов в подслизистом слое часто сопровождается выраженными плоскоклеточными дисплазиями, метаплазиями и преинвазивными опухолями бронхов.

Узкополосная бронхоскопия

Узкополосная бронхоскопия — новая технология, использующая узкополосный фильтр вместо обычного широкого фильтра RGB. Намечается прогресс в использовании одноволоконной эндоскопии в сочетании с точной четырехмерной навигацией за пределами видимости для оценки состояния дистальных отделов воздухоносных путей и легочной паренхимы.

Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ подразумевает получение изображений пространственно-временного распределения позитрон-излучающих меченых соединений. Метод основан на использовании свойства ядерной нестабильности изотопов с избытком протонов. При переходе ядра в стабильное состояние оно излучает позитрон, пробег которого заканчивается столкновением с орбитальным электроном и аннигиляцией, в результате которой возникают два γ -кванта, движущиеся в диаметрально противоположных направлениях и имеющие энергию 511 кэВ. Гамма-кванты можно зарегистрировать с помощью системы детекторов. Если два диаметрально противоположных детектора одновременно регистрируют сигнал, то можно утверждать, что точка аннигиляции находится на линии, соединяющей детекторы. Это свойство ПЭТ получило название «электронная коллимация», благодаря ему чувствительность ПЭТ на 1–2 порядка выше по сравнению с однофотонной эмиссионной КТ. В качестве радиофармпрепарата для ПЭТ используют метаболитические субстраты — жизненно важные в биологическом отношении молекулы, меченные позитрон-излучающим радионуклидом, выбранным из ряда физиологических изотопов (^{18}F , ^{15}O , ^{11}C , ^{13}N , ^{82}Rb , ^{68}Ga и др.). В частности, меченый фосфорилированный аналог глюкозы (^{18}F -фтор-2-деокси-D-глюкоза), обладающий оптимальным периодом полураспада (110 мин), после внутривенного введения захватывается преимущественно опухолевыми клетками, что создает условия для визуализации пораженных органов и тканей, которые становятся очагами повышенного накопления (гиперфиксации) радиофармпрепарата.

Радионуклидная диагностика костей скелета

Радионуклидную диагностику используют для выявления метастатического поражения костей и оценки объема этих поражений. Это обязательный метод оценки распространенности опухолевого процесса при мелкоклеточном раке легкого.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

МРТ используют для выявления метастатического поражения головного мозга и оценки объема этого поражения. МРТ головного мозга — обязательный

метод оценки распространенности опухолевого процесса при мелкоклеточном раке легкого.

Лабораторная диагностика

Цитологическое исследование мокроты

К методам ранней диагностики рака легкого, которые можно использовать при скрининге этого заболевания, в первую очередь можно отнести стандартное цитологическое исследование мокроты — метод, основанный на поиске опухолевых клеток в образцах мокроты, нанесенных на предметное стекло, с помощью микроскопии. Этот метод легко воспроизводим, неинвазивен и недорог, имеет высокую специфичность, достигающую 98–100%, но отличается весьма низкой чувствительностью, не превышающей 5–15%, причем значительно чаще выявляют центральные опухоли. Один из недостатков цитологического исследования мокроты — субъективность интерпретации результатов исследования и отсутствие объективных количественных критериев для статистической обработки и научного анализа результатов.

Определение опухолевых маркеров

Опухолевые маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике и оценке эффективности проводимого лечения. При раке легкого, в зависимости от его гистологической структуры, возможно определение следующих маркеров: нейронспецифическая энолаза (НСЕ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА) при мелкоклеточном раке; цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC), РЭА при плоскоклеточном; РЭА, CYFRA 21-1, СА-125 при аденокарциноме; CYFRA 21-1, SCC, РЭА при крупноклеточном раке.

Дополнительные исследования

Дополнительно при диагностике рака легкого проводят следующие исследования.

- ▶ Определение группы крови.
- ▶ Определение резус-фактора.
- ▶ Определение антител к *Treponema pallidum*.
- ▶ Определение поверхностного антигена вирусного гепатита В (HBsAg).
- ▶ Определение антител к вирусу гепатита С.
- ▶ Определение антител к вирусу иммунодефицита человека.
- ▶ Анализ крови общий.
- ▶ Анализ мочи общий.
- ▶ Определение кислотно-щелочного состояния крови.
- ▶ Биохимический анализ крови.
- ▶ Коагулограмма.
- ▶ Иммуногистохимическое, иммуноцитохимическое исследование образцов опухолевой ткани для уточнения органа происхождения и гистогенеза опухоли (ТТF1, СК7, Р63, Р40).
- ▶ Молекулярно-генетические исследования образцов опухолевой ткани (гистологический тип: аденокарцинома) для выявления специфических активирующих мутаций гена *EGFR* и транслокации гена *ALK*.

Хирургические методы диагностики

Медиастиноскопия

Диагностические методы, выявляющие увеличение лимфатических узлов средостения, не дают возможности гистологической верификации, которая в ряде случаев необходима для определения тактики лечения больного. Медиастиноскопия до недавнего времени была «золотым стандартом» для определения состояния средостенных лимфатических узлов. Метод позволяет получить достоверную информацию о степени распространения опухолевого процесса в средостении, морфологически подтвердить или отвергнуть метастатическое поражение лимфатических узлов, определить их отношение к окружающей клетчатке, органам и магистральным сосудам. Этот метод обладает высокой чувствительностью (до 69–81%).

Метод основан на проникновении через поперечный разрез над яремной вырезкой в переднее средостение, пальцевом и инструментальном разделении тканей с их последующим осмотром и морфологическим исследованием биопсийного материала (полученного пункционной или путем ножевой биопсии). Медиастиноскопию выполняют под наркозом с использованием медиастиноскопа Карленса и общехирургического набора инструментов.

Осложнения этого метода: пневмоторакс, нарушения ритма сердца, инфицирование раны, парез возвратного нерва, кровотечение, ранение трахеи. Большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективность диагностической медиастиноскопии зависит от правильного выполнения методики и при биопсии максимально возможного числа групп лимфатических узлов (5–6) точность метода достигает 98%.

В последнее время все более широкое распространение получает диагностическая видеоторакоскопия.

Трансторакальная чрескожная биопсия

Трансторакальная чрескожная биопсия патологического очага удовлетворяет требованиям наименьшей безопасности при весьма высокой информативности.

Под трансторакальной чрескожной биопсией обычно понимают способ получения материала для исследования из зоны интереса в грудной полости путем чрескожного прокола грудной стенки. Как правило, этот метод используют для подтверждения первичных и метастатических опухолевых процессов, локализующихся в легких, средостении, плевре, грудной стенке. В зарубежной литературе, говоря о трансторакальной чрескожной биопсии, используют различные определения: «игловая трансторакальная чрескожная биопсия», «тонкоигловая аспирационная биопсия» и др. В настоящее время трансторакальная чрескожная биопсия — один из основных методов диагностики заболеваний органов грудной полости, его применяют, когда отсутствует возможность получения образцов патологической ткани при фибробронхоскопии. Общепризнанные достоинства трансторакальной чрескожной биопсии — простота выполнения, безболезненность при адекватной анестезии, малая травматичность, доступность использования рентгенологического контроля только в одной (фронтальной) проекции, высокая степень безопасности.

Прескаленная биопсия

Прескаленная биопсия — это хирургическое удаление единым блоком клетчатки второго клетчаточного пространства шеи из области, ограниченной внутренней яремной веной, подключичной веной и нижним брюшком лопаточно-подъязычной мышцы. Показанием к ее применению служат увеличенные надключичные лимфатические узлы с признаками их метастатического поражения (по данным КТ или УЗИ) и неинформативностью цитологического исследования пунктата.

В результате использования этого метода могут возникнуть следующие осложнения: повреждение сосудов (внутренняя яремная и подключичная вены), воздушная эмболия (вследствие повреждения этих вен), повреждение устья грудного лимфатического протока.

Парастернальная медиастиномия

Показаниями для применения парастернальной медиастиномии служат:

- ▶ подтвержденный диагноз рака легкого с подозрением на метастатическое поражение лимфатических узлов средостения при сомнительной резектабельности опухоли из-за вовлечения в него магистральных сосудов;
- ▶ недифференцированные формы рака легкого (мелкоклеточный, крупноклеточный, нейроэндокринный);
- ▶ клиничко-рентгенологическая картина рака легкого при отсутствии гистологической верификации диагноза и наличие увеличенных лимфатических узлов средостения.

Лечение

Основные способы лечения рака легкого:

- ▶ хирургический;
- ▶ комбинированный и/или комплексный;
- ▶ лучевой;
- ▶ лекарственный.

Хирургическое лечение

Объем выполняемой резекции должен включать не только удаление пораженного легкого или его долей, но и удаление регионарного лимфатического аппарата.

Противопоказания к операции:

- ▶ множественные отдаленные метастазы в лимфатических узлах или внутренних органах и тканях;
- ▶ обширное прорастание опухоли или метастазов в аорту, верхнюю полую вену, пищевод и противоположный главный бронх;
- ▶ специфический плеврит с опухолевой диссеминацией по плевре;
- ▶ опухолевое поражение средостения с неподвижными конгломератами пораженных метастазами лимфатических узлов.

Хирургическое вмешательство до настоящего времени остается стандартом и основным этапом лечения как ранних, так и местнораспространенных форм

операбельного немелкоклеточного рака легкого. Самой распространенной операцией при центральном раке легкого остается пневмонэктомия (>70%), а при периферическом — лобэктомия (>85%).

Ожидается, что число пациентов с ранними стадиями рака легкого в ближайшее время должно увеличиться, в том числе за счет использования скрининговых программ и технологических усовершенствований методов визуализации, как анатомической, так и молекулярной.

При раке легкого стандартными считают следующие операции:

- ▶ пульмоэктомия и ее варианты;
- ▶ лобэктомия и ее варианты;
- ▶ бронхоангиопластические операции;
- ▶ билобэктомия.

По отдельным показаниям при выраженной сочетанной патологии возможно применение типичной сегментарной резекции легкого. По объему хирургического вмешательства среди резекционных операций преобладают лобэктомии (58,4% случаев), пульмонэктомии (32,9% случаев), билобэктомии (8,7% случаев). При центральной локализации рака легкого преобладают пульмонэктомии (64,3%), при периферическом расположении — лобэктомии (80,1%). Безусловно, объем оперативного вмешательства также зависит от стадии онкологического процесса. Так, при IA стадии рака легкого пульмонэктомию выполняют в 2,7% случаев, тогда как при IIIВ стадии — в 91,1%.

Отдаленные результаты хирургического лечения зависят как от стадии опухолевого процесса, так и от объема хирургического вмешательства. Медиана выживаемости после частичных резекций легкого (лоб-, билобэктомии), проведенных по показаниям в зависимости от стадии онкологического процесса, — до 110 мес; после пульмонэктомии — не более 30 мес. При сравнении в группах пациентов со сравнимыми стадиями выживаемость при резекции легкого выше, чем после пульмонэктомии.

По объему лимфодиссекции при раке легкого выполняют следующие варианты оперативного вмешательства.

- ▶ Системная биопсия (удаляют только пораженные лимфатические узлы или трахеобронхиальные и сигнальные средостенные лимфатические узлы).
- ▶ Систематическая лимфодиссекция (ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция 3–9-й групп лимфатических узлов по классификации Маунтина–Дресслера). Двусторонняя или тотальная (ипси- и контралатеральная) медиастинальная лимфодиссекция.
- ▶ Стандартный вариант при выполнении операции при раке легкого через торакотомный доступ — ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция с удалением 3–9-й групп лимфатических узлов по классификации Маунтина–Дресслера и Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC).
- ▶ Тотальная медиастинальная лимфодиссекция. Возможна только через стернотомный доступ, ее выполняют по отдельным показаниям, чаще в ходе сочетанных операций по поводу кардиальной патологии и рака легкого.

Видеоторакоскопическая хирургия злокачественных опухолей легких

В настоящее время накоплен значительный опыт торакоскопической хирургии легких и средостения, в том числе при лечении рака легкого.

Показания к видеоторакоскопической операции при злокачественных новообразованиях:

- ▶ болезни легочной паренхимы — диссеминированные процессы в легких, солитарные периферические образования в легких;
- ▶ болезни легких — доброкачественные опухоли легкого, неэпителиальные опухоли легких, солитарные метастазы;
- ▶ периферический и центральный рак легкого в стадиях T1N0M0 и T2N0M0.

Основное показание к применению видеоторакоскопической операции при опухолях легких — наличие неverified округлого образования.

Атипичной резекцией легкого можно ограничиться и при метастатическом поражении легкого. В силу того, что метастазы в легких обнаруживают у 6–30% больных со злокачественными опухолями любой локализации на разных этапах их обследования и лечения, данная проблема, безусловно, очень актуальна. Количество резецируемых метастазов на данный момент не ограничивается солитарным поражением и может достигать десяти и более, однако оперативное вмешательство проводят в данном случае по онкологическим показаниям, и отбор больных на оперативное лечение следует осуществлять коллегиально мультидисциплинарной командой с учетом возможности альтернативных методов лечения, их комбинации, а также с учетом функционального статуса пациента. Следует отметить, что при метастатическом поражении легкого нередко в онкологический процесс вовлечены крупные сосуды, бронхи и органы средостения, что по показаниям требует расширения объема оперативного вмешательства вплоть до пульмонэктомии и резекции структур средостения с возможной конверсией в торакотомию, которая должна быть выполнена своевременно с учетом прежде всего риска развития интраоперационного массивного кровотечения.

Трахеобронхоангиопластические операции

в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого

Трахеобронхоангиопластические операции призваны увеличить долю пациентов, у которых возможно применение радикальной операции в качестве основного метода лечения. В преобладающем большинстве случаев показанием к применению бронхоспастической операции служит наличие центрального рака легкого: дифференцированных форм плоскоклеточного рака, аденокарциномы, цилиндромы, карциноидной и нейроэндокринной опухоли легкого. С совершенствованием методик анестезии, с применением методов экстракорпоральной оксигенации и современных способов вентиляции легких показания к этому виду оперативного вмешательства значительно расширились. По системе TNM подходящие для этого метода опухоли могут иметь различные стадии заболевания: T1–4, N0–2, M0.

В структуре проводимых вмешательств преобладает (45% выполняемых операций) правосторонняя верхняя лобэктомия с циркулярной резекцией главного бронха, что объясняется частой локализацией центрального рака в устье верх-

недолевого бронха и необходимостью сохранения правого легкого по функциональному и соматическому статусу пациента при условии выполнения радикального оперативного вмешательства.

Наиболее распространенная операция с резекцией бифуркации трахей — правосторонняя пульмонэктомия. Сложности с проведением вентиляции левого легкого преодолевают, как правило, с помощью различных систем шунт-дыхания, аппаратов высокочастотной вентиляции легких, систем экстракорпоральной оксигенации (экстракорпоральная мембранная оксигенация, аппарат искусственного кровообращения).

Наиболее функционально выгодным хирургическим вмешательством считают резекцию бифуркации трахей с проведением верхней лоботомии справа и формированием анастомоза стенки левого главного бронха, боковой стенки трахей и промежуточного бронха. Эта операция позволяет при переходе раковой опухоли на стенку трахей и карину сохранить большую часть паренхимы правого легкого.

Послеоперационная летальность после проведенных вмешательств не превышает 2–4%.

Эндобронхиальные методы лечения

В большинстве случаев эндобронхиальную хирургию применяют для подготовки больного к хирургическому лечению с целью реканализации просвета бронха. Однако у ряда пациентов бронхоскопию можно применять как самостоятельный альтернативный метод лечения: при ограничении опухолевой инвазии фиброзно-хрящевым слоем стенки бронха, при высокодифференцированном варианте центрального варианта опухоли с эндобронхиальной экзофитной формой роста, при низких функциональных резервах больного.

Способ деструкции опухоли может варьировать в зависимости от оснащения клиники и предпочтений хирурга. На современном этапе используют следующие методы эндобронхоскопической хирургии: высокочастотную электрокоагуляцию, петлевую электроэксцизию, аргоноплазменную коагуляцию, радиочастотную абляцию, лазерную деструкцию, фотодинамическую терапию, криодеструкцию и комбинации перечисленных выше методов лечения.

- В ряде случаев эндоскопическую операцию выполняют в несколько этапов.
- ▶ Лазерная коагуляция в режиме 20–25 Вт с целью тромбоза кровеносных сосудов и уменьшения кровоточивости тканей.
 - ▶ Удаление (через 1–2 сут) основной массы экзофитного компонента опухоли с помощью лазерной деструкции, испарения или тотальной петлевой электроэксцизии.
 - ▶ Удаление (через 5–7 сут) некротических масс из просвета бронха, электро- или аргоноплазменная коагуляция основания удаленной опухоли с целью обработки ножки экзофитной опухоли.

Лучевая терапия рака легкого

Показания:

- ▶ центральный рак легкого I–IIIA стадии у функционально неоперабельных или отказавшихся от операции больных;

- ▶ периферический рак легкого I–IIIА стадии при наличии противопоказаний к операции и у отказавшихся от операции больных.

Лучевая терапия при немелкоклеточном раке легкого

Предоперационная лучевая терапия может увеличивать процент резектабельности у определенных пациентов.

Послеоперационная лучевая терапия уменьшает частоту местных рецидивов, особенно при III стадии болезни. Послеоперационную лучевую терапию необходимо планировать в случае незавершенной резекции или при наличии узлов в средостении, а также при нарушении капсулы опухоли. При раке легкого несколько прогностических факторов особенно значимы: факторы, связанные с опухолью (распространение опухоли, ее размер и вовлечение регионарных узлов), факторы, связанные с самим больным (статус по Карновскому или по балльной системе ВОЗ, потеря в массе тела), и факторы, связанные с лучевым методом (доза, фракционирование и радиационная методика).

Лучевая терапия, применяемая до или после операции, а также в самостоятельном варианте в случае отказа от операции, основана на двух ключевых принципах: суммарная доза радиации и объем облучения. Они применимы к опухоли и нормальным тканям.

Дозы 70 Гр достаточно, чтобы контролировать опухоль диаметром 3 см, но большинство опухолей легкого обычно имеют диаметр больше 3 см. Использование более высоких доз облучения ограничивается толерантностью (переносимостью) нормальных тканей: остающееся легкое, сердце, спинной мозг, пищевод. Существует несколько подходов для улучшения местного контроля и уменьшения метастатической болезни: увеличение физической дозы (конформальная пространственная лучевая терапия — 3D-CRT; эндобронхиальное облучение — брахитерапия, интраоперационная лучевая терапия), увеличение биологической дозы (гиперфракционирование, радиосенсибилизация) или объединение лекарств и излучения.

Химиолучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого

Недостаточно хорошие результаты лечения мелкоклеточного рака легкого, даже при локализованной форме, с помощью хирургического и лучевого методов лечения можно объяснить высокой скоростью роста и ранним метастатическим распространением опухолей этого типа.

В настоящее время основным системным методом лечения мелкоклеточного рака легкого считают химиотерапию, а лучевую терапию можно добавлять к химиотерапии для улучшения локального контроля или профилактического облучения головного мозга.

Основная задача при облучении грудной клетки — предотвращение локального рецидива, увеличение безрецидивного интервала и, в конечном счете, улучшение выживаемости.

Радиочастотная абляция

В процессе радиочастотной абляции радиоизлучающий зонд под КТ-навигацией внедряют в опухоль с последующим прогревом зоны интереса до 90–100 °С

с ее последующим некрозом. Несмотря на удовлетворительные результаты местного контроля, сопоставимые с традиционной дистанционной лучевой терапией, все авторы сообщают о значительном количестве осложнений процедуры: о пневмотораксе, нередко требующем дренирования, кровохарканье, об инфекционных осложнениях, бронхоплевральных свищах и абсцессах легких. Использование метода чрезвычайно рискованно при центральном расположении опухоли, буллезной эмфиземе, близости магистральных сосудов, легочной гипертензии. Следует признать сложность позиционирования электрода при небольших опухолях легких, расположенных в апикальных, задних, наддиафрагмальных, парамедиастинальных и окололопаточных отделах. Наиболее частое осложнение радиочастотной абляции — пневмоторакс, который требует дренирования у 10–20% пациентов. В самой крупной серии, представленной С. J. Simon (2007), отмечена достаточно высокая смертность больных в течение 30 сут.

Брахитерапия

Один из наиболее современных и эффективных методов лечения злокачественных новообразований центральных дыхательных путей — внутрипросветное облучение. Брахитерапия (от греч. *brachy* — короткий) — лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников, расположенных непосредственно рядом или внутри мишени.

Сочетанная лучевая терапия

Сочетанная лучевая терапия (последовательное проведение внутрипросветной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии) при паллиативном лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого позволяет превысить порог медианы выживаемости в 14 мес при одногодичной выживаемости у 30–70% больных; при двухлетней выживаемости — у 20–60% больных; без эндоскопического рецидива более 2 мес — у 45–65% больных. В работе L. Freitag и соавт. (2004) показано, что совместное использование фотодинамической терапии и эндобронхиальной брахитерапии при неоперабельном немелкоклеточном раке легкого дало возможность достигнуть полного эндоскопического ответа у 75% пациентов без рецидива в течение 24 мес.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого

На первом этапе с целью выбора лекарственной терапии для аденокарциномы легкого необходимо проведение молекулярного тестирования, которое в настоящее время включает определение мутаций в гене *EGFR*, транслокаций *ALK* и *ROS1*. Данные нарушения чаще встречаются при аденокарциноме легкого у некурильщиков. При обнаружении мутации в гене *EGFR* применяют ингибиторы тирозинкиназы — гефитиниб или эрлотиниб; при транслокации *ALK* — кризотиниб, церитиниб. Данную таргетную терапию назначают постоянно, до прогрессирования заболевания.

Спектр тестируемых молекулярных нарушений постоянно расширяется и может включать гены *BRAF*, *RET*, *MET*, *HER2/neu*.

При отсутствии вышеуказанных мутаций проводят химиотерапию двойными комбинациями с включением производных платины (гемштабин + цисплатин, паклитаксел + карбоплатин, винорелбин + цисплатин, этопозид + цисплатин). При наличии противопоказаний к применению платиновых производных возможна монотерапия гемштабином, паклитакселом, доцетакселом, винорелбином. Проводят до шести курсов химиотерапии, далее пациента оставляют под наблюдением или продолжают поддерживающую терапию пеметрекседом.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 более чем в 50% опухолевых клеток в 1-й линии вместо вышеуказанной химиотерапии большую эффективность продемонстрировала иммунотерапия пембролизумабом. При прогрессировании заболевания после 1-й линии химиотерапии возможна монотерапия доцетакселом (по 75 мг/м² каждые 3 нед) либо иммунотерапия (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб). Если пациенты с вышеуказанными молекулярными нарушениями в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1* не получали соответствующую таргетную терапию в составе 1-й линии лечения, она рекомендована к назначению во 2-й линии.

Лекарственная терапия мелкоклеточного рака легкого

Среди активных препаратов для лечения мелкоклеточного рака легкого следует отметить циклофосфамид, доксорубин, винкристин, цисплатин, карбоплатин, паклитаксел и доцетаксел, топотекан, иринотекан, этопозид. Их активность в монотерапии — 30–50%. При комбинированной химиотерапии объективный эффект удается получить у 80–90% пациентов, при этом полная ремиссия отмечена у 30–40% больных.

При локализованном мелкоклеточном раке легкого химиотерапию применяют в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Используют схему EP, которая по сравнению с CAV характеризуется большим удобством при применении совместно с лучевой терапией, меньшей гематологической токсичностью и большим потенцирующим эффектом на облучение. Лучевую терапию начинают либо с первым курсом полихимиотерапии (ранняя лучевая терапия), либо с 3–4-м курсом (поздняя лучевая терапия).

Несмотря на высокую чувствительность мелкоклеточного рака легкого к химиотерапии и лучевой терапии, это заболевание часто рецидивирует; в таких случаях выбор препаратов для химиотерапии 2-й линии зависит от варианта ответа на 1-ю линию лечения, длительности безрецидивного промежутка и локализации метастатических очагов. Различают больных с «чувствительным» рецидивом мелкоклеточного рака легкого, т.е. имевших полный или частичный эффект от 1-й линии химиотерапии в анамнезе и наличие прогрессирования не менее чем через 3 мес после окончания индукционной химиотерапии, а также пациентов с рефрактерным рецидивом, у которых заболевание прогрессировало в процессе 1-й линии химиотерапии или менее чем через 3 мес после ее окончания. Прогноз при заболевании особенно неблагоприятен для пациентов с рефрактерным рецидивом мелкоклеточного рака легкого; в этом случае медиана выживаемости после диагностики рецидива не превышает 3–4 мес. При «чувствительном» рецидиве можно повторно использовать схему лечения,

на фоне которой выявлен эффект. При наличии рефрактерного рецидива целесообразно применение ранее не использовавшихся цитостатиков и/или их комбинаций.

При распространенном мелкоклеточном раке легкого основной метод лечения — химиотерапия. Лучевую терапию проводят, как правило, на отдельные очаги поражения в качестве симптоматического лечения.

Комбинированное лечение рака легкого увеличивает продолжительность жизни оперированных больных. Так, если после хирургического лечения 5-летняя выживаемость больных составляет 25–27% оперированных, то при комбинации его с лучевым лечением или химиотерапией этот показатель повышается до 35–37%.

После достижения объективного ответа после проведенного радикального лечения показано проведение облучения всего головного мозга в связи с высоким риском его метастатического поражения в дальнейшем.

При III стадии и отсутствии выпота в плевральной полости проводят одновременную химиолучевую терапию с последующими 4–6 курсами химиотерапии. При IV стадии в качестве 1-й линии химиотерапии применяют комбинацию EP (у ослабленных пациентов допустима замена цисплатина на эпозид); в качестве 2-й линии — схему CAV. По данным Европейского общества медицинской онкологии, целесообразно проводить не более восьми курсов полихимиотерапии каждой линии; дальнейшее увеличение количества курсов не продлевает жизнь, но при этом существенно возрастают количество и тяжесть гематологических осложнений. Аналогична позиция и в отношении поддерживающей химиотерапии при мелкоклеточном раке легкого.

Симптоматическое лечение

Применение симптоматического лечения ограничивается снятием какого-либо мучительного симптома: боли, кашля, высокой температуры, одышки, кровохарканья. Противоболевая терапия (анальгетики, блокады, наркотики, паллиативная лучевая терапия) становится особенно востребованной в условиях хосписов или кабинетов противоболевой терапии. Возможна также реканализация стенозированного просвета бронха.

Отдаленные результаты

Судьба нелеченых больных раком легкого всегда трагична: до 90% погибают в первые 2 года с момента установления диагноза. Хирургическое лечение (некомбинированное) дает до 30% 5-летнего выживания. При I стадии 5-летняя выживаемость составляет до 80%; при II стадии — до 45%; при III стадии — до 20%. Лучевое или лекарственное лечение дает до 10% 5-летнего выживания. Комбинированное лечение увеличивает 5-летнюю выживаемость до 40%. Прогноз ухудшается при выявлении метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Глава 11

РАК ПИЩЕВОДА

Рак пищевода — одна из значимых во всем мире причин смерти онкологических больных, особенно среди пациентов с заболеваниями пищеварительного тракта. В РФ заболеваемость раком пищевода до пандемии COVID-19 (2019 г.) составляла 3,9 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста 0,13%. Смертность при этой патологии — 2,66 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость раком пищевода сильно зависит от географической особенности территории. Например, достаточно высокие показатели заболеваемости раком пищевода (более 100 на 100 тыс. населения) — в Китае, Иране, Ираке, государствах Центральной и Средней Азии. Самые высокие показатели отмечены в Южной и Восточной Африке и Восточной Азии. «Пояс рака пищевода» простирается от северо-востока Китая до Ближнего Востока, где более 90% случаев составляют случаи плоскоклеточного рака. Заболеваемость раком пищевода ниже (до уровня 2,0 на 100 тыс. населения) во Вьетнаме и Израиле.

Ежегодно в США диагностируют более 13 тыс. новых случаев рака пищевода. В РФ высокие уровни заболеваемости в Башкортостане, Татарстане, Челябинской и Свердловской областях. Ниже показатели заболеваемости раком пищевода в республиках Карачаево-Черкесия, Адыгея, Дагестан, Чечня. В развитых странах, в том числе и в РФ, возрастает количество опухолей аденокарциномы пищевода. Общая заболеваемость аденокарциномой пищевода наиболее высока у мужчин старше 60 лет.

Повреждение от курения или гастроэзофагеального рефлюкса, которые вызывают воспаление, являются факторами риска развития рака пищевода. Плоскоклеточный рак пищевода чаще всего развивается у пациентов с длительным анамнезом употребления алкоголя, табака, тогда как аденокарцинома практически всегда возникает на фоне болезни Барретта.

Морфология опухолей пищевода

Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак пищевода — это злокачественная эпителиальная опухоль с плоскоклеточной дифференцировкой клеток. Плоскоклеточный рак пищевода располагается преимущественно в верхней и трети средней пищевода и развивается в плоских клетках, выстилающих пищевод.

Факторы риска

Факторы, вызывающие хронические раздражения и воспаления слизистой оболочки пищевода, увеличивают частоту плоскоклеточного рака пищевода.

Основными факторами риска считают табак, алкоголь, а также термическое и механическое повреждение слизистой оболочки пищевода, вызванное употреблением большого количества горячих напитков и пищи. Другие причины хронического раздражения пищевода включают ахалазию, ожоги и дивертикулы пищевода, при которых пища задерживается и разлагается бактериями, выделяя различные химические токсины.

Морфология

Считают, что плоскоклеточный рак пищевода развивается в результате многоступенчатого процесса, который включает гиперплазию базальных клеток, интраэпителиальную неоплазию и, наконец, инвазивный рак. Эти опухоли часто представлены опухолевидными, изъязвленными или инфильтрирующими поражениями в эпителии пищевода. Опухолевидные или узловые опухоли характеризуются экзофитным ростом, тогда как при язвенно-инфильтративном росте опухоли преимущественно интрамуральные (эндофитные), с центральной язвой и приподнятыми краями. Инфильтрация рака вызывает небольшой дефект слизистой оболочки пищевода.

Гиперплазия базальных клеток

Базальный слой — это самый глубокий слой эпидермиса, содержащий базальные клетки. Базальные клетки непрерывно делятся, образуя новые кератиноциты. Опухолевые клетки часто проявляют ороговение и имеют межклеточные мостики. Цитологически клетки имеют увеличенные ядра, множественные и увеличенные ядрышки, а также потерю ядерной полярности в клеточных кластерах. Варианты плоскоклеточного рака — базальный рак, веррукозный и веретенкоклеточный рак.

В качестве иммуногистохимических маркеров в диагностике плоскоклеточного рака пищевода часто используют p63 и цитокератин 5/6.

Молекулярная биология

Генетические изменения, связанные с развитием плоскоклеточного рака пищевода, включают активацию онкогенов (например, циклина *D1*, *EGFR*) и инактивацию нескольких генов, подавляющих опухоль (например, *p53*, *p16*, *RB1*).

Мутация *p53* — наиболее распространенное генетическое изменение при раке и наиболее часто изучаемое генетическое изменение при плоскоклеточном раке пищевода. Ген-супрессор опухоли *p53*, расположенный на коротком плече хромосомы 17, по-видимому, оказывает влияние на контроль клеточного роста. Известно, что продукт гена *p53* регулирует рост и пролиферацию клеток. Белок *p53* дикого типа подавляет рост клеток, контролируя контрольную точку G1. Он также обладает рядом дополнительных физиологических функций, включая контроль контрольной точки клеточного цикла G2 и медиацию апоптоза.

Интраэпителиальная неоплазия включает как архитектурные, так и цитологические нарушения. Архитектурная аномалия характеризуется дезорганизацией эпителия и потерей нормальной полярности клеток. Цитологически

клетки проявляют нерегулярные и гиперхроматические ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения и повышенную митотическую активность. Дисплазию обычно классифицируют как низкой или высокой степени. При раке *in situ* атипичные клетки присутствуют по всей толщине эпителия без инвазии.

Плоскоклеточные клетки рака присутствуют и проникают через базальную мембрану. Часто наблюдают сочетание недифференцированных или базальных клеток, крупных плоских плоскоклеточных клеток и ороговевших очагов.

Аденокарцинома

Аденокарцинома пищевода — злокачественная эпителиальная опухоль пищевода с железистой дифференцировкой, возникающая преимущественно из слизистой Барретта в нижней трети пищевода.

Определенная последовательность генетических изменений, приводящих к аденокарциноме, не определена; некоторые изменения в структуре генов, экспрессии генов и структуре белков связаны с прогрессированием пищевода Барретта до аденокарциномы. Накопление аномалий было выявлено в широком спектре генов, регулирующих пролиферацию, апоптоз, инвазию, метастазирование, ангиогенез, регуляцию роста и клеточного цикла. Изменения в генах-супрессорах опухолей, включая *p53*, являются ранними событиями в последовательности метаплазия—дисплазия—аденокарцинома, за которыми следует потеря контрольных точек клеточного цикла. Активация протоонкогенов и инактивация генов супрессии опухоли в результате генетической нестабильности приводят к кумулятивным генетическим ошибкам и тем самым к образованию множественных клонов трансформированных клеток, которые формируют ключевые генетические очаги, способствующие развитию опухоли.

Экспрессия EGFR увеличивается по мере прогрессирования пищевода Барретта до аденокарциномы. Амплификация гена *TGF α* на хромосоме 2p13 была обнаружена при прогрессировании аденокарциномы пищевода. В ткани Барретта было обнаружено, что *TGF α* активирует сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который играет роль в васкуляризации аденокарцином. Экспрессия VEGF действительно повышена при аденокарциномах Барретта. Уровень экспрессии bFGF bFGF значительно повышен в аденокарциномах Барретта и диспластических тканях по сравнению с нормальной слизистой оболочкой эзофагита и метаплазией.

Клиническая картина

К ранним признакам рака пищевода следует отнести прогрессирующее ухудшение общего состояния больного, снижение аппетита, нарастание общей слабости, снижение работоспособности, потерю массы тела. Нарастая исподволь, постепенно, эти явления длительное время остаются не замеченными даже самими больными.

Первый, но, к сожалению, отнюдь не ранний симптом рака пищевода — дисфагия — нарушение глотания пищи. Этот симптом встречается более чем

у 75% больных раком пищевода. Примерно у 2% пациентов задержка прохождения пищи по пищеводу происходит незаметно; вернее, они не фиксируют на этом внимание, хотя и отказываются от приема грубой и сухой пищи. Больные лучше проглатывают пищу, прием которой вызывает обильное слюноотделение (жареное мясо, колбаса, селедка), и хуже — черный хлеб, вареный картофель, вареное мясо. Вначале, тщательно пережевывая пищу и запивая ее водой, удается снять тягостные явления дисфагии, что позволяет больным питаться без ограничений. В этих случаях дисфагия носит периодический характер и проявляется лишь в случае поспешного приема пищи, проглатывания больших, плохо разжеванных кусков. По мере прогрессирования заболевания дисфагия становится постоянной.

У некоторых больных первым симптомом заболевания становится обильное слюноотечение. Обычно оно появляется при резком сужении пищевода. Согласно классификации А.И. Савицкого, принято различать четыре степени выраженности дисфагии:

- ▶ 1-я степень — затруднение при прохождении твердой пищи по пищеводу (хлеб, мясо);
- ▶ 2-я степень — затруднения, возникающие при приеме кашицеобразной и полужидкой пищи (каши, пюре);
- ▶ 3-я степень — затруднения при глотании жидкостей;
- ▶ 4-я степень — полная непроходимость пищевода.

Примерно в 17–20% случаев заболевание проявляется болью за грудиной или в надчревной области, в спине. Больные чаще отмечают тупую, тянущую боль за грудиной, реже — ощущение сдавления или сжатия в области сердца, распространяющееся вверх на шею. Боль может возникать в момент глотания и исчезать через некоторое время после того, как пищевод освободится от пищи. Реже боль бывает постоянно и усиливается при прохождении пищи по пищеводу. Боль при раке пищевода может ощущаться при раздражении нервных окончаний в изъязвившейся и распадающейся опухоли проходящими пищевыми массами. В таких случаях больные чувствуют, как пищевой комок, проходя через определенное место пищевода, «царапает», «обжигает» его. Боль может возникать при усиленных спастических сокращениях пищевода, направленных на проталкивание пищевого комка через суженный участок пищевода, а также при прорастании опухоли в окружающие пищевод ткани и органы со сдавлением сосудов и нервов средостения. В таком случае она не связана с актом глотания и носит постоянный характер.

Важно отметить, что больные раком пищевода зачастую неточно характеризуют уровень задержки пищи и уровень возникновения боли. Примерно 5% больных до развития стойкой дисфагии отмечают лишь неопределенного характера неприятные ощущения за грудиной не только при глотании пищи, но и вне его. Все это затрудняет клиническую трактовку первых признаков рака пищевода.

При рассмотрении клинических проявлений распространенного рака пищевода следует особое внимание обратить на общее состояние больного. Как правило, у больных раком пищевода заметен дефицит массы тела, что прежде всего

связано с ограниченным поступлением в организм пищи, а не с токсическим влиянием распространенного опухолевого процесса. Особенно значительная потеря массы тела встречается при крайних степенях дисфагии, когда больной не может принимать даже жидкость, вследствие чего его общее состояние резко ухудшается от обезвоживания организма. Именно поэтому при раке пищевода следует различать общее тяжелое состояние больного, возникшее вследствие интоксикации при далеко зашедшем опухолевом процессе (раковая интоксикация и кахексия), алиментарную дистрофию и обезвоживание организма.

Запах изо рта, неприятный вкус во рту, обложенный язык, тошнота, срыгивание — все эти признаки, обычно мало выраженные на ранних стадиях рака пищевода, более четко проявляются при распространенных формах заболевания и могут быть объяснены не только сужением пищевода, но и нарушением обмена веществ, качественной неполноценностью окислительных процессов, усиленным распадом белков; все это приводит к накоплению в организме недоокисленных продуктов и избытку молочной кислоты.

При распространенном раке пищевода может появиться осиплость голоса как следствие сдавления метастазами или прорастания опухолью возвратного нерва. При распространенном раке шейной части пищевода, а также при опухоли грудной его части нередко возникают поперхивание и кашель при глотании жидкой пищи из-за нарушения функции замыкающего аппарата гортани или образования пищеводно-трахеального или пищеводно-бронхиального свища. У таких больных развиваются признаки аспирационной пневмонии.

Дифференциальную диагностику рака пищевода необходимо проводить со следующими группами заболеваний пищевода:

- ▶ аномалии пищевода (врожденное сужение пищевода);
- ▶ дивертикулы (дивертикулиты) пищевода;
- ▶ функциональные расстройства пищевода (гиперкинезия и гипокинезия);
- ▶ ахалазия кардии;
- ▶ грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- ▶ эзофагиты и язвы пищевода;
- ▶ аллергические и специфические поражения пищевода;
- ▶ травмы (ожоги) пищевода и их последствия;
- ▶ болезни оперированного пищевода.

Диагностика

Своевременная диагностика рака пищевода затруднена обычно поздним появлением симптомов, связанных с опухолью. Большинство опухолей пищевода на ранних стадиях выявляют случайно или во время скрининга или наблюдения за пищеводом Барретта. У пациентов с более запущенным заболеванием симптомы часто проявляются в течение 2–4 мес, прежде чем больной обратится за профессиональной помощью.

Диагностический алгоритм рака пищевода включает установление определенного диагноза, а также оценку онкологической и функциональной работоспособности.

Первоначально наличие клинически подозреваемого рака должно быть либо подтверждено, либо исключено. Раньше для этой цели чаще всего применяли глотание контрастного вещества, однако в настоящее время этот метод почти полностью заменен эндоскопией. Опрос среди хирургов, регулярно выполняющих операции на пищеводе, показал, что эндоскопическую контрастную эзофагографию регулярно используют почти 100% хирургов, а контрастную эзофагографию — 50%.

В настоящее время пациенты с суггестивными симптомами должны по возможности проходить эндоскопию с биопсией. В дополнение к получению биопсии эндоскопист должен документировать расположение опухоли, ее длину и другие параметры.

Специфическая проблема — диагностика опухолей желудочно-пищеводного перехода (обычно аденокарциномы), поскольку эти опухоли по-разному определяют и классифицируют в клинической практике.

Жалобы больного на наличие дисфагии, анамнез, подтверждающий систематичность и прогрессирование симптомов, служат достаточным основанием для того, чтобы заподозрить рак пищевода. Осмотр больного редко может дать какие-либо убедительные данные в пользу диагноза рака пищевода. Больные с выраженной дисфагией и нарушением питания, как правило, истощены. Основным методом диагностики рака пищевода — рентгенологический. Он позволяет определить форму роста опухоли, локализацию, протяженность, наличие ряда осложнений. Важными ориентирами служат скелетотопические характеристики различных отделов пищевода. Наиболее постоянные рентгенологические симптомы рака пищевода: отсутствие перистальтики стенки пищевода на участке расположения опухоли, нарушение рельефа слизистой оболочки стенки пищевода, дефект наполнения, сужение просвета или инфильтрации стенки органа. При распространенном процессе рентгенологически отмечают сужение просвета пищевода до образования узкой ригидной трубки с неровными, бугристыми краями вплоть до полного стеноза пищевода с развитием супрастенотического расширения органа. При прорастании опухоли в средостение и ее распаде удается проследить нишу, нередко выходящую за пределы стенки пищевода. При образовании пищеводно-трахеального или пищеводно-бронхиального свища контрастный препарат при глотании попадает в дыхательные пути и контрастирует их.

Для уточнения границ внепищеводного распространения опухоли прибегают к рентгенографии и томографии в условиях пневмомедиастинума, что позволяет рентгенологически определить наружные контуры пищевода и более отчетливо контрастировать тень опухоли. В некоторых случаях ценную информацию можно получить с помощью ангиографических методов, таких как азигография.

Во многих случаях вместо инвазивных методов исследования при решении вопроса о проникновении опухоли за пределы пищевода (T4) можно использовать КТ. Этот метод применяют и при диагностике метастатического поражения печени, лимфатических узлов, брюшной полости. Эзофагосонография — в настоящее время практически единственный метод, позволяющий корректно оценить глубину инвазии первичной опухоли (T-стадирование).

Эзофагоскопия — обязательный метод исследования при подозрении на рак пищевода. Этот метод применяют для уточнения локализации опухоли, определения протяженности поражения, выявления множественности поражения слизистой оболочки и определения фонового состояния последней. Для определения уровня поражения пищевода существуют признанные ориентиры: верхняя треть пищевода расположена в 18–24 см от края верхних резцов, средняя треть — в 24–32 см, нижняя — в 32–40 см. Однако эзофагоскопии должно предшествовать рентгенологическое исследование. Во время эндоскопического исследования практически во всех случаях удается выполнить биопсию опухоли или взять материал для цитологического исследования. Положительные результаты морфологического исследования (обнаружение в материале раковых клеток) делают диагноз несомненным. Сравнительная простота взятия материала для морфологического исследования во время эзофагоскопии позволяет добиться морфологического подтверждения диагноза в 85–92% случаев.

Трахеобронхоскопию выполняют с целью выявления первичной множественности опухолевого процесса (поражение бронхиального дерева синхронными опухолями) либо прорастания опухоли пищевода в бронх; при прорастании бронха опухолью обязательна биопсия для морфологической верификации процесса.

С помощью лапароскопии можно морфологически подтвердить метастатическое поражение печени, лимфатических узлов, выявить канцероматоз брюшины, наличие асцита.

УЗИ выполняют с целью обнаружения метастатических поражений печени, увеличенных лимфатических узлов в регионарных зонах ниже диафрагмы и доступных зонах средостения, забрюшинной клетчатке, оценки внутристеночного распространения опухоли (в случаях, когда удастся провести за зону сужения пищевода транспищеводный ультразвуковой датчик). УЗИ шеи, надключичных зон способствует выявлению метастатических лимфатических узлов. Чувствительность и точность УЗИ шейно-надключичных зон при оценке лимфогенных метастазов, по данным литературы, составляют соответственно 80 и 90%. Однако обнаружить микрометастазы в лимфатических узлах нормального размера и формы это исследование не позволяет. При наличии непальпируемых, но подозрительных в отношении метастазов шейно-надключичных лимфатических узлов проводят их диагностическую пункцию под контролем УЗИ.

Метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов труднодоступно для морфологической верификации. Считают, что размер лимфатического узла более 1 см указывает на его метастатическое поражение. Однако нередко метастатическое поражение лимфатического узла не коррелирует с его размерами: увеличенные узлы могут быть не поражены, а узлы нормального размера — оказаться метастатическими. В специализированных лечебных учреждениях применяют комплекс обследований, позволяющий оценить не только размеры, но и структуру медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов. Этот комплекс включает КТ, эзофагосонографию и, по возможности, ПЭТ. Морфологическую верификацию метастатического поражения забрюшинных, медиастинальных лимфатических узлов при необходимости

можно получить с помощью торакоскопии, лапароскопии или тонкоигольной пункции под контролем эзофагосонографии. Необходимость в этих процедурах может возникнуть при планировании неоадьювантного лечения, для оценки проведенного лечения и т.п.

В план обследования больного раком пищевода необходимо включить КТ брюшной полости и грудной клетки. Известно, что при первичном выявлении рака пищевода более чем у 50% больных имеются отдаленные метастазы. Чаще выявляют метастазы в печени (35%), легких (20%), костях (9%), надпочечниках (2%), головном мозге (2%), реже — в плевре, поджелудочной железе, селезенке. КТ позволяет обнаружить большую часть отдаленных метастазов при раке пищевода, а УЗИ и МРТ — дифференцировать метастазы в печени от кист и гемангиом. Объемные образования надпочечников хорошо выявляются при КТ, однако, как правило, необходимы чрескожная пункция и морфологическая верификация. Солитарный метастаз рака пищевода в легких очень редок: в большинстве случаев метастазы бывают множественными, поэтому при выявлении солитарного узла в легком следует исключить синхронный рак легкого и доброкачественный характер новообразования.

Таким образом, комплексное использование данных рентгенологического исследования, эзофагоскопии, КТ, эзофагосонографии, морфологического исследования позволяет в большинстве случаев правильно распознать заболевание. Иногда возникает необходимость дифференцировать рак пищевода с такими заболеваниями, как кардиоспазм, рубцовые стриктуры пищевода, дивертикулы, доброкачественные опухоли и язвы пищевода. Перечисленные заболевания отличаются длительным течением и имеют характерную рентгенологическую картину. Решающее значение в исключении злокачественного процесса (самостоятельного или развивающегося на фоне указанных изменений) имеют отрицательные результаты морфологического исследования биопсийного материала из пищевода.

Важное место в диагностическом процессе занимают клинические и функциональные исследования. Клинические и биохимические анализы крови, оценка коагуляционной системы, степени электролитных, белковых расстройств помогают осуществить предоперационную коррекцию имеющихся нарушений. Проведение электрокардиографии, а также, при наличии показаний, эхокардиографии в сочетании со спирографией выявляет степень нарушения функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что считают решающим в выборе способа лечения больного.

Согласно системе стадирования TNM для рака пищевода и желудка, опухоли, средняя точка которых находится в нижнем грудном пищеводе, желудочно-пищеводном соединении или в пределах проксимальных 5 см желудка, который простирается в желудочно-пищеводное соединение или пищевод, для целей стадирования классифицируют как аденокарциному пищевода. Эти опухоли имеют стадию (и соответственно лечатся) как пищеводные, а не как желудочные аденокарциномы. Все остальные опухоли, т.е. со средней точкой в желудке, лежащей более чем в 5 см от желудочно-пищеводного перехода или в пределах 5 см от желудочно-пищеводного перехода, но без расширения в пи-

шевод, ставятся (и, вероятно, обрабатываются) как желудочные каналы. Этот подход остается предметом дискуссий. J.R. Siewert (1987) классифицировал аденокарциному желудочно-пищеводного перехода на три различных типа, основываясь исключительно на анатомическом расположении эпицентра опухоли.

После подтверждения диагноза следует начать стадирование предварительного лечения. Необходимо решить вопрос потенциальной резектабельности первичной опухоли с ее локорегионарным лимфодренажем и вопрос о наличии отдаленных метастазов.

В настоящее время предпочтительными процедурами считают эндоскопическую ультрасонографию, КТ и ПЭТ.

Чтобы наиболее точно выбрать лечение, необходимо провести сложное диагностическое обследование и этапирование. У пациентов с раком пищевода выделяют различные стадии заболевания в зависимости от локализации опухоли, степени ее развития и гистологического типа в сочетании с ее метастазированием по принципу TNM. Доступ к системе стадирования можно получить на веб-сайте Американского онкологического общества.

Лечение

Основной метод лечения рака пищевода — хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать оперативное вмешательство с химиотерапией или предоперационной химиолучевой терапией.

Клинические стадии I–IIA (cT1–3cN0cM0)

Основной метод лечения рака пищевода на этих стадиях — хирургический. Лишь при невозможности хирургического лечения (отказ пациента или функциональные противопоказания) проводят химиолучевую терапию в самостоятельном варианте.

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (T1) возможно выполнение эндоскопической резекции в пределах слизистой оболочки или подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция — метод выбора при раке пищевода *in situ* и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяют при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой оболочки, а также у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85–100%. Основной вид операции при раке пищевода — трансторакальная субтотальная резекция пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой стеблем желудка или сегментом толстой кишки с билатеральной двухзональной медиастинальной лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступов (операция типа Льюиса). При локализации опухоли в верхнегрудном или шейном отделах возможно выполнение трансторакальной резекции пищевода с анастомозом на шее (операция типа Маккейна). В некоторых клиниках в качестве альтернативы выполняют трансхиатальные резекции пищевода, которые не могут претендовать на радикальность. Их нельзя применять у па-

инентов, больных раком грудного отдела пищевода, поскольку из лапаротомного доступа невозможна адекватная медиастинальная лимфодиссекция выше бифуркации трахей. Другой путь уменьшения частоты хирургических осложнений — минимально инвазивная (тораколапароскопическая) или гибридная (торакотомия + лапароскопия или торакоскопия + лапаротомия) эзофагэктомия или робот-ассистированная резекция пищевода.

Выбор метода хирургического лечения при опухоли пищеводно-желудочного перехода зависит от локализации этой опухоли согласно классификации Зиверта.

- ▶ При типе I выполняют операцию Льюиса или операцию Гарлока, в зависимости от размеров опухоли; в исключительных случаях (при невозможности торакотомии) — транسخиатальную резекцию пищевода.
- ▶ При типе II выполняют чресплевральную проксимальную резекцию (операцию Гарлока) либо чрезбрюшинную проксимальную резекцию с широкой диафрагмотомией и высоким анастомозом в средостении (у соматически ослабленных больных).
- ▶ При типе III выполняют чрезбрюшинную проксимальную резекцию или гастрэктомию.

При типе I обязательное условие радикальности операции — выполнение верхней абдоминальной лимфодиссекции в объеме D2 и билатеральной медиастинальной лимфодиссекции 2F. При типе II необходима лимфодиссекция в нижнем средостении и в зоне бифуркации трахей. При типе III достаточно выполнения абдоминальной D2 лимфодиссекции.

Клинические стадии II–III (cT2cN1cM0, cT3cN0-3cM0, cT1cN2cM0, cT2cN1-2cM0)

Варианты лечения рака пищевода на этих стадиях следующие:

- ▶ предоперационная химиотерапия + хирургическое лечение;
- ▶ предоперационная химиолучевая терапия + хирургическое лечение;
- ▶ хирургическое лечение;
- ▶ самостоятельная химиолучевая терапия.

Результаты хирургического лечения рака пищевода на данных стадиях остаются неудовлетворительными: 5 лет после операции проживают лишь около 20% больных. В целях улучшения результатов лечения используют различные сочетания лекарственной и лучевой терапий (предоперационная химиотерапия, предоперационная химиолучевая терапия, самостоятельная химиолучевая терапия).

Предоперационная (неoadьювантная) химиотерапия

Роль предоперационной химиотерапии при раке пищевода остается противоречивой. Метаанализ рандомизированных исследований показал статистически значимый выигрыш от ее проведения при аденокарциноме пищевода, тогда как при плоскоклеточном раке выигрыш был минимальным, поэтому у больных плоскоклеточным раком предоперационная химиотерапия может быть рекомендована при невозможности предоперационной химиолучевой терапии. При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода оптимальным считают проведение шести курсов

(18 нед) периоперационной химиотерапии, при которой 2–3 курса химиотерапии назначают до операции, а 3–4 курса — после нее.

В рандомизированном исследовании было показано, что периоперационная терапия в режиме FLOT (фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин + доцетаксел) дает значительно большую частоту полных патоморфологических регрессий опухоли и увеличение продолжительности жизни по сравнению с комбинацией ECF (эпирубицин + цисплатин + фторурацил): 3-летняя общая выживаемость составила 57% против 48% соответственно.

Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия

При плоскоклеточном раке пищевода и аденокарциноме пищеводно-желудочного перехода адъювантная химиотерапия не показана. При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода послеоперационная химиотерапия показана только в составе периоперационной химиотерапии.

Лучевая терапия

Проведение только лучевой терапии (без химиотерапии) не показано ни до, ни после хирургического лечения в связи с малой эффективностью.

Одновременная химиолучевая терапия

Предоперационная химиолучевая терапия

Роль предоперационной химиолучевой терапии при раке пищевода противоречива. В ряде исследований было показано существенное улучшение отдаленных результатов лечения, в других исследованиях эти данные не подтвердились. В большинстве работ отмечали статистически значимое повышение послеоперационной летальности в группе больных, получавших химиолучевую терапию. Однако в ряде метаанализов показан статистически значимый выигрыш от ее проведения как при плоскоклеточном раке пищевода, так и при аденокарциноме. Перед химиолучевой терапией возможно проведение 1–2 курсов химиотерапии, что позволяет у большинства больных уменьшить дисфагию и заранее спланировать лучевую терапию. Оптимальной считают 3D-конформную дистанционную лучевую терапию на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) — до 44–45 Гр. Одновременно с лучевой терапией проводят химиотерапию на основе цисплатина или карбоплатина. При выраженной дисфагии перед началом облучения выполняют эндоскопическую электрореканализацию, или аргоно-плазменную реканализацию пищевода, или пункционную гастростомию. Хирургическое вмешательство обычно выполняют через 6–8 нед после завершения химиолучевой терапии.

Оптимальный режим химиолучевой терапии как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы — еженедельное введение паклитаксела (в дозе 50 мг/м²) и карбоплатина (AUC2) на фоне 5 нед лучевой терапии. В крупном рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффективность комбинированного и хирургического лечения рака пищевода, этот режим в составе предоперационной химиолучевой терапии позволил добиться полной пато-

морфологической регрессии опухоли у 49% больных плоскоклеточным раком и у 23% больных аденокарциномой и улучшил общую 5-летнюю выживаемость больных с 34 до 47%. Токсичность режима была приемлемой, послеоперационная летальность в обеих группах составила 4%.

Послеоперационная химиолучевая терапия

Послеоперационную химиолучевую терапию можно назначать пациентам в удовлетворительном общем состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1- или R2-резекции). Режимы и дозы аналогичны предоперационным.

Химиолучевая терапия без хирургического лечения

Альтернативой хирургическому лечению операбельных местнораспространенных форм рака пищевода служит химиолучевая терапия, которая позволяет достичь сопоставимой 5-летней общей выживаемости, равной 20–27%. В прямом сравнительном исследовании эффективности и токсичности химиолучевой терапии на основе цисплатина и фторурацила (инфузия) и хирургического лечения (без химиолучевой терапии), использованных в качестве самостоятельных методов, различий в отдаленных результатах отмечено не было, но токсичность и летальность после консервативного лечения были значительно ниже. Химиолучевая терапия — метод выбора у больных локализованным раком шейного отдела пищевода. Оптимальной считают 3D-конформную дистанционную лучевую терапию на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ, а также на протонных комплексах, работающих с энергией 70–250 МэВ; РОД составляет 1,8–2,0 Гр, СОД — до 50–55 Гр. Увеличение СОД не приводит к улучшению результатов и повышает летальность; СОД может быть увеличена до 60 Гр при проведении лучевой терапии в режиме модуляции интенсивности.

Во время лучевой терапии проводят химиотерапию. При выраженной дисфагии перед началом облучения выполняют эндоскопическую электрореканализацию, или аргонно-плазменную реканализацию пищевода, или пункционную микрогастростомию.

Химиолучевая терапия нередко осложняется развитием лучевых эзофагитов и усилением дисфагии, что усугубляет нутритивный дефицит пациента и ухудшает переносимость лечения. В таких ситуациях возможны частичный или полный переход на парентеральное питание и постановка временной пункционной микрогастростомы.

Выбор между химиолучевой терапией без хирургического лечения и хирургическим лечением в сочетании с предоперационной химиолучевой терапией или без нее зависит от локализации первичной опухоли, функционального состояния больного и опыта хирурга. Для пациентов в общем удовлетворительном состоянии с локализацией опухоли в средней или нижней трети пищевода предпочтительно включение в план лечения операции.

При сохранении жизнеспособной опухоли после химиолучевого лечения или местном рецидиве возможно выполнение так называемой спасительной эзофагэктомии. К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголарингоэзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после химиолучевой терапии рака шейного отдела пищевода.

Нерезектабельный местнораспространенный рак пищевода

Клиническая стадия IVa (T4 или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах средостения)

Основной метод лечения — самостоятельная химиолучевая терапия. Однако вовлечение перикарда, плевры, легкого и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

Клиническая стадия IVb (M1 за счет поражения надключичных лимфоузлов)

Основной метод лечения — химиолучевая терапия (режим, аналогичный применяемому при операбельных опухолях) без хирургического вмешательства.

При морфологически верифицированных метастазах в надключичных лимфатических узлах методом выбора также считают самостоятельную химиолучевую терапию. У отдельных пациентов данной группы можно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении после предоперационной химиолучевой терапии. Поражение чревных лимфатических узлов также не считают противопоказанием к проведению химиолучевой терапии с последующим решением вопроса об оперативном лечении. При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пищеводно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным проведение химиолучевой терапии, допустимо выполнение комбинированных операций.

Клиническая стадия IV (M1 с другими отдаленными метастазами)

Основные задачи лечения больных раком пищевода с отдаленными метастазами — улучшение качества жизни путем устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли, и увеличение продолжительности жизни.

Оценка эффективности различных режимов химиотерапии этой категории больных затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. По этой же причине сложно оценить и тот выигрыш, который дает химиотерапия по сравнению с симптоматической терапией. Химиотерапия рекомендована пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–2 балла по шкале ECOG) при отсутствии выраженной (III–IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация). При дисфагии I–II степеней химиотерапия позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда больных уже к концу первого курса.

Наиболее эффективные препараты при обоих гистологических вариантах — цисплатин, фторпиримидины, таксаны. Кроме того, при аденокарциномах эффективны также оксалиплатин, таксаны (при гиперэкспрессии HER2). Лечение IV стадии аденокарцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода проводят по принципам лечения рака желудка (см. соответствующую главу). При плоскоклеточном раке стандартным режимом химиотерапии остается комбинация цисплатина с фторурацилом или капецитабином. Частота объективных эффектов при использовании подобных режимов составляет около

35%, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес. Карбоплатин уступает цисплатину по непосредственной эффективности, что ограничивает его применение вне программ химиолучевой терапии.

Применение таксанов возможно в составе двухкомпонентных схем с цисплатином или трехкомпонентных комбинаций — с цисплатином и фторпиридинами. В последнем случае ценой большей токсичности удается повысить объективный эффект до 48%, однако к увеличению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность химиотерапии 1-й линии неизвестна. При стабилизации процесса на фоне химиотерапии обычно проводят четыре курса последней, в случае достижения объективного эффекта — шесть курсов. Стандартной химиотерапии 2-й линии не существует. Ее проведение возможно лишь у отдельных пациентов в общем удовлетворительном состоянии, отвечавших на ранее проводимую химиотерапию. Возможные варианты в этом случае — монотерапия таксанами, gefитиниб.

Паллиативное лечение

Наиболее частый симптом рака пищевода — дисфагия. Необходимость в ее устранении может возникать на всех этапах лечения. Для устранения дисфагии используют различные методы: эндоскопические процедуры (баллонная дилатация, электрическая, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, фотодинамическая терапия), лучевая терапия (дистанционная или брахитерапия), постановка внутрипросветных стентов.

Эндоскопические процедуры дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в тех случаях, когда в ближайшее время будет начато лечение с предполагаемой высокой эффективностью (хирургическое, лекарственное, лучевое). В тех случаях, когда излечение больного невозможно, оптимальными вариантами коррекции дисфагии считают брахитерапию, стентирование пищевода или дистанционную лучевую терапию. Паллиативная химиолучевая терапия не имеет явных преимуществ по сравнению с лучевой терапией без химиотерапии и сопряжена с большей токсичностью. По результатам исследования стентирование пищевода позволяет быстрее достичь желаемых эффектов, однако при большем сроке наблюдения в сравнении с брахитерапией частота осложнений (миграция стента, боли, перфорация, желудочно-пищеводный рефлюкс) оказалась выше, а частота полного купирования дисфагии — несколько ниже. При развитии пищеводно-бронхиальных или медиастинальных свищей постановка покрытых стентов позволяет купировать данные осложнения у 70–100% больных.

Особенности наблюдения

Активное наблюдение показано больным для раннего выявления рецидива в пищеводе с целью выполнения хирургического вмешательства либо рецидива в средостении с целью проведения химиолучевой терапии. Объем обследования зависит от стадии болезни и предшествующего лечения: пациенты после радикального лечения (хирургия или химиолучевая терапия) должны

проходить осмотр каждые 3–6 мес в первые 2 года; далее — каждые 6–12 мес в последующие 3–5 лет; затем — ежегодно. Анализы крови и инструментальные обследования назначают только по клиническим показаниям (появление жалоб или симптомов прогрессирования). Пациенты с ранним раком, которые подверглись эндоскопической резекции слизистой, должны выполнять эзофагогастродуоденоскопию каждые 3 мес в первый год, каждые 6 мес — на второй и третий годы, далее — ежегодно.

Глава 12

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА

Рак желудка — пятый по частоте вид рака и третья по значимости причина смертности от рака во всем мире. До пандемии COVID-19 на его долю приходилось более 1 млн новых случаев и более 750 000 случаев смерти.

Неэпителиальные опухоли желудка встречаются довольно редко и составляют 0,5–5,0% всех новообразований желудка. Среди опухолей желудка неэпителиального происхождения наиболее часто встречаются злокачественные лимфомы, гастроинтестинальная стромальная опухоль, лейомиомы и лейомиосаркомы, карциноиды и др. Диагностика этих заболеваний трудна, и даже при гастроскопии патологический процесс в желудке может быть не определен, а правильный диагноз в ряде случаев устанавливают лишь после гистологического исследования удаленного препарата (см. раздел «Дифференциальная диагностика»).

Очень высокая заболеваемость раком желудка зарегистрирована в Японии, где она варьирует в пределах 80–90 на 100 000 населения (Ямагата: мужчины — 92, женщины — 39; Хиросима: мужчины — 86, женщины — 34 на 100 000 населения). Высокие показатели регистрируют в Китае (Шанхай: мужчины — 32, женщины — 18 на 100 000 населения). В странах Восточной Европы и Южной Америки заболеваемость раком желудка также высока. Самые низкие показатели фиксируют среди белого населения США (мужчины — 5, женщины — 2 на 100 000 населения) и в некоторых западноевропейских странах. В России заболеваемость раком желудка достаточно высока (Санкт-Петербург: мужчины — 39, женщины — 18 на 100 000 населения).

Самая высокая смертность от рака желудка зарегистрирована в Киргизии (мужчины — 47, женщины — 19 на 100 000 населения), России (мужчины — 36, женщины — 15 на 100 000 населения), Казахстане (мужчины — 32, женщины — 14 на 100 000 населения) и Японии (мужчины — 31, женщины — 14 на 100 000 населения). Смертность также велика в большинстве стран Восточной Европы. Самые низкие показатели смертности отмечены в США, Канаде, Новой Зеландии, а также в странах Западной и Северной Европы.

В целом же в мире и в отдельных странах отмечается снижение заболеваемости и смертности от рака желудка. Стандартизованная по возрасту заболеваемость раком желудка в мире ежегодно снижается на 4–5%. Однако в ряде развитых стран растет заболеваемость раком кардиального отдела желудка.

Средняя 5-летняя выживаемость больных раком желудка в Западной Европе составляет 18%, в США — 21%. Самый высокий показатель 5-летней выживаемости (53%) зафиксирован в Японии, где проводят массовый скрининг.

В целом 5-летняя выживаемость от рака желудка в мире колеблется в пределах 10–20%.

Заболеваемость раком желудка в России до пандемии COVID-19 (2019 г.) составляла 13,1 на 100 тыс. населения, смертность - 9,52 на 100 тыс. населения.

Факторы риска

Пожилый возраст, мужской пол, этническая принадлежность и генетические факторы могут способствовать развитию рака желудка. Питание и особенности поведения, такие как курение сигарет и употребление алкоголя, а также инфекция *Helicobacter pylori* также способствуют развитию рака желудка.

В подавляющем большинстве исследований показана обратная связь между потреблением овощей и фруктов, особенно зеленых и желтых овощей, и отношением рисков рака желудка. Риск развития рака желудка был снижен у людей, часто употреблявших лук и чеснок. Высокая концентрация витамина С в крови ассоциируется со статистически достоверным снижением риска развития рака желудка.

Повышает риск рака желудка избыточное потребление соли и соленой пищи. Имеет место выраженная и достоверная корреляция между различными показателями потребления соли и заболеваемостью рака желудка. Потребление жареного мяса, в частности приготовленного на открытом огне, также повышает риск развития рака желудка. Канцерогенность мяса, жаренного на открытом огне, можно объяснить образованием на его поверхности гетероциклических аминов, обладающих канцерогенностью и мутагенностью. В большинстве эпидемиологических исследований выявлено повышение риска развития рака желудка, связанное с курением сигарет. Потребление алкоголя также увеличивает риск развития рака желудка. Курение усиливает канцерогенное влияние алкоголя. Результат сочетания этих двух факторов на риск развития рака желудка аддитивный.

Наследственные факторы

В большинстве случаев возникновение рака желудка связано с факторами окружающей среды, заболеваемость в основном носит спорадический характер. Генетическая составляющая и роль наследственной восприимчивости к канцерогенным влияниям при раке желудка невысокие и составляют примерно 7–10%. Но в ряде случаев экзогенные влияния факторов внешней среды потенцируют наследственную предрасположенность к развитию рака желудка.

Заболеваемость раком желудка также повышена в семьях с герминальными мутациями в генах *ATM5*, *p53* (синдром Ли–Фромени), *pBRCA2*. Рак желудка может развиваться при синдроме наследственного неполипозного рака ободочной кишки. В большинстве этих опухолей наблюдают микросателлитную нестабильность генома и герминальные мутации генов исправления ошибок репарации ДНК. Редко рак желудка может встречаться у пациентов с желудочно-кишечными семейными полипозными синдромами: семейным аденоматозным и Пейтца–Егерса. При этом возможен вклад герминальных изменений в генах *APC* и *LKB1/STK11*, утрачиваемых при семейном полипозе.

Процесс канцерогенеза в желудке многоэтапный, и в него вовлечены многие гены. Как и при других типах рака, при раке желудка отмечены нарушения экспрессии онкогенов, утрата генов-супрессоров опухолей, положительно или отрицательно модулирующих сигнальные молекулярные каскады в клетке, а также мутации генов исправления ошибок репарации удвоения оснований ДНК.

Микросателлитная нестабильность — неспособность системы репарации нуклеотидных замен ДНК исправлять ошибки, возникающие при ее репликациях. Микросателлитная нестабильность характеризуется накоплением точечных мутаций и изменением длины повторяющихся микросателлитных нуклеотидных последовательностей в геноме. Микросателлитную нестабильность также определяют как «любое изменение длины микросателлитной ДНК в опухолевой ткани вследствие вставки или делеции повторяющихся нуклеотидных групп по сравнению с нормальной тканью» (Voland et al., 1998). Примерно в 33% при микросателлитной нестабильности появляются аномальные локусы в различных генах. Тенденция к выявлению микросателлитной нестабильности более характерна для кишечных типов рака желудка.

Один из наиболее часто мутирующих при раке генов у человека — ген-супрессор *p53*, локализуемый в коротком плече хромосомы 17. Мутации с утратой аллеля гена *p53* встречаются в 60% случаев рака желудка. Ген-супрессор *p53* кодирует белок с молекулярной массой около 53 кДа, который является транскрипционным фактором, активизирующим или подавляющим активность крупных комплексов генов-мишеней, прерывающих фазу G1 клеточного цикла. Во время пребывания клетки в точке перехода из одной фазы клеточного цикла в другую (контрольная, или сверочная, точка) проводится самопроверка стабильности генома, что позволяет восстановить ДНК, повреждение которой может возникнуть в результате влияния канцерогенных факторов (например, радиации, ультрафиолетового облучения) или окислительного стресса. При мутации *p53* в клетке затруднен переход в другие последовательные фазы клеточного цикла посредством нарушения фиксации в критических точках цикла деления, что и определяет нестабильность всего генома.

Предопухоловые состояния

Общепризнано, что рак не возникает в неизменной СОЖ и ему закономерно предшествует ряд заболеваний, которые характеризуют как предрак. В 1978 г. комитет экспертов ВОЗ по изучению предрака желудка рекомендовал выделять предраковые состояния (факультативный предрак) и предраковые изменения — дисплазию (облигатный предрак).

К предраковым состояниям относят:

- ▶ хронический гастрит, в том числе аутоиммунный гастрит типа А, сопровождающийся пернициозной анемией;
- ▶ аденоматозные полипы желудка;
- ▶ резецированный по поводу неонкологических заболеваний желудок;
- ▶ болезнь Менетрие.

Эволюция хеликобактер-ассоциированного гастрита

Процесс опухолевой трансформации рака желудка — длительный, многоэтапный период. От момента появления единичных клеток злокачественной опухоли до первых клинических проявлений рака проходит несколько лет. В целом «естественная эволюция» рака желудка от момента формирования предраковых состояний слизистой оболочки желудка до его клинических проявлений длится 10–20 лет и более, что дает возможность его диагностики на ранней стадии.

Особенность хеликобактерного гастрита типа В — развитие атрофического процесса вначале в антральном отделе и дальнейшая экспансия атрофических изменений в кардинальном направлении, что определяет его фенотип. Вслед за антральным отделом закономерно поражается малая кривизна, а затем слизистая оболочка тела желудка.

Маркерным гастритом у пациентов с кишечным типом рака желудка служит мультифокальный пангастрит с субтотальной кишечной метаплазией. При этом во всех биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка и особенно малой кривизны и угловой вырезки обнаруживают выраженную атрофию желез, сопровождающуюся кишечной метаплазией и картиной атрофического пангастрита. Атрофические изменения в СОЖ при язве желудка, как правило, бывают менее выраженными по сравнению с раком желудка. Для рака желудка диффузного типа атрофические изменения в СОЖ не характерны.

Специфические формы хронического гастрита

С повышенным риском развития рака желудка также могут быть ассоциированы гастрит, вызванный *Helicobacter heilmannii*, аутоиммунный гастрит и специфические формы гастрит — реактивный и гранулематозный.

Гастрит, ассоциированный с бактериями *H. heilmannii*

Наряду с *H. pylori* хронический гастрит у человека вызывают бактерии *H. heilmannii* (первоначальное название *Gastrospirillum hominis*). Эту бактерию выявляют у 0,08–1,00% эндоскопически исследованных пациентов. С инфицированием СОЖ *H. heilmannii* также может быть связано возникновение язвы, рака и лимфом желудка.

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит, названный в патогенетической классификации R. Stickland и I. MacKay (1973) гастритом типа А, встречается значительно реже, чем хеликобактерный. Этиология аутоиммунного гастрита связана с выработкой антител против париетальных клеток и внутреннего фактора Касла. При этом типе гастрита антральная слизистая оболочка, как правило, не изменена или же развивается картина поверхностного гастрита с резко выраженной атрофией фундальных желез и кишечной метаплазией (фенотип А).

Вследствие атрофии кислотопродуцирующей СОЖ возникает дефицит внутреннего фактора, вырабатываемого париетальными клетками, что ведет к нарушению абсорбции витамина В₁₂ и к развитию пернициозной анемии.

Для аутоиммунного гастрита также характерна гиперплазия G-клеток, проявляющаяся гипергастринемией. У небольшой части пациентов хеликобактерный гастрит может перейти в аутоиммунный, обозначаемый как смешанный гастрит типа АВ.

Специфические формы гастрита

К специфическим типам гастрита можно отнести химический и гранулематозный. Эти формы гастрита в экономически развитых странах в настоящее время диагностируют приблизительно у 1–2% пациентов с диспептическими жалобами.

Химический (реактивный) гастрит — реакция СОЖ на хронические эндо- и экзогенные химические раздражители. Наиболее часто этиологическими факторами химического гастрита становятся рефлюкс желчи и длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Основную роль в повреждении слизистой оболочки при рефлюкс-гастрите играют желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, способствующими сольubilизации липидов мембран поверхностного эпителия. Рефлюкс-гастрит тесно ассоциирован с развитием рака проксимального отдела желудка и желудочно-пищеводного перехода и развивается у всех больных с резецированным желудком и после ваготомии.

Гранулематозный гастрит почти в половине случаев встречается при болезни Крона, и его морфологические проявления неспецифичны. Лишь у трети больных при гистологическом исследовании в СОЖ обнаруживают так называемую неказеозную гранулему в виде очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации с небольшой примесью полинуклеарных лейкоцитов в сочетании с поверхностными эрозиями. Кроме болезни Крона, гранулематозный гастрит может развиваться при гистиоцитозе, саркоидозе, вторичной гранулеме при раке желудка, гистоплазмозе, туберкулезе, сифилисе, грибковой инвазии, болезни Уиппла.

Полипы желудка

В желудке выделяют три основных типа полипов: гиперпластические, аденоматозные и полипы фундальных желез.

Наиболее часто (в 10–15 раз чаще, чем аденоматозные) в желудке встречаются гиперпластические и гиперплазиогенные полипы — отграниченные разрастания слизистой оболочки, выстланные «перезрелым» покровно-ямочным эпителием.

Гиперпластические полипы возникают в результате нарушения репаративной регенерации слизистой оболочки (на отдельном ее участке) в ответ на постоянное раздражение повреждающими факторами. Гиперпластические полипы чаще возникают в антральном отделе желудка на фоне ассоциированного с *H. pylori* гастрита. Предраковый потенциал таких полипов крайне незначителен.

Гиперпластические полипы состоят из небольшого количества стромы, в которой неравномерно распределены железистоподобные комплексы, состоящие из удлинённых желудочных ямок, выстланных поверхностным фовеолярным эпителием. В незначительном количестве могут встречаться пилорические же-

лезы, главные и париетальные клетки. Гиперпластические полипы почти никогда не бывают на широком основании, часто у них имеется ножка, а размеры резко превышают 2 см.

Аденоматозные полипы, или аденомы желудка, — истинные опухоли и в целом встречаются намного реже, чем гиперпластические, составляя приблизительно 10% желудочных полипов. Эти новообразования — аналоги аденом толстой кишки.

Аденомы желудка всегда возникают в зоне кишечной метаплазии. Микроскопически эти аденомы — тубулярные, папиллярные, тубулопапиллярные хаотические разрастания высокого базофильного цилиндрического эпителия с вытянутыми, расположенными на различных уровнях ядрами. Чаще всего эпителий аденом имеет кишечный тип, но в некоторых поражениях наблюдают признаки фовеолярной гиперплазии. Часто в эпителии определяют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, которое служит показателем интраэпителиальной неоплазии.

Малигнизация аденомы желудка зависит от размеров и выраженности клеточной атипии. Частота злокачественной трансформации аденом размером менее 2 см составляет около 2%, а при опухолях размером более 2 см — 40–50%. Злокачественный потенциал плоских аденом выше, чем полиповидных.

Полипы фундальных желез — наиболее часто встречающиеся желудочные полипы в высокоразвитых странах Северной Америки и Европы. Они возникают у пациентов, в течение долгого времени принимавших ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы, или у пациентов с семейным аденоматозным полипозом, у которых могут присутствовать сотни таких полипов.

Полипы фундальных желез — отграниченная гиперплазия кислотопродуцирующей слизистой оболочки и зоны шеек желез. В них часто встречаются кисты. Спорадические полипы фундальных желез не имеют никакого злокачественного потенциала и дисплазия и рак могут развиваться крайне редко, в основном у пациентов с семейным аденоматозно-полипозным синдромом на фоне множественных полипов фундальных желез.

Полипы Пейтца–Егерса, ювенильные полипы и полипы Коуден — проявления синдрома наследственного полипоза. Гистологически полипы Пейтца–Егерса в желудке характеризуются ветвящимися прослойками гладких мышц, идущих из мышечной пластинки слизистой оболочки, гиперплазией фовеолярного эпителия и кистозными изменениями. Более глубокие компоненты желез находятся в состоянии атрофии.

Предопухолевая роль других заболеваний желудка

Долгое время хроническую язву желудка относили к предраковым состояниям. Однако ее роль в возникновении рака желудка в настоящее время отрицается. Систематическое «прямое» наблюдение больных с хроническими язвами желудка показало, что хронические язвы желудка озлокачиваются чрезвычайно редко, и было признано, что частота малигнизации не превышает 1%. В то же время оказалось, что ранний рак желудка может существовать в течение многих лет, подвергаясь периодическому изъязвлению, которое приобрета-

ет все черты хронической язвы. Гистологический критерий рака в крае язвы возникает за счет разрушения центральной части опухоли желудочным соком. Учитывая трудности дифференциальной диагностики хронической язвы желудка и первичноязвенного рака желудка, больные с хронической язвой желудка подлежат диспансерному наблюдению как группа повышенного риска рака желудка.

Язва двенадцатиперстной кишки не относится к предраковым состояниям. При дуоденальной язве нет предпосылок для развития рака. Атрофический гастрит и кишечная метаплазия у таких больных развиваются сравнительно редко, а большинство больных — люди молодого и среднего возраста.

Риск возникновения рака в культе желудка у больных, оперированных по поводу неонкологических заболеваний, связывают с прогрессированием гастрита, в генезе которого важную роль отводят кишечно-желудочному рефлюксу. Особенно повышен риск возникновения рака желудка после операции, выполненной по способу Бильрот II, опасность увеличивается после резекции по сравнению с общей популяцией в 3—4 раза. При этом наиболее выраженные изменения и часто раковые опухоли определяют в зоне гастроэнтероанастомоза.

Болезнь Менетрие — редкое заболевание с неизвестной этиологией и патогенезом, морфологически соответствующее картине гипертрофического гастрита. Риск развития рака желудка при этом заболевании составляет 6—8%.

Кишечная метаплазия

Происхождение кишечной метаплазии в некардиальном отделе желудка, нередко сопутствующей хроническому гастриту. R. Fiokka и соавт. (1987) объясняют это адаптацией СОЖ к хроническому инфицированию *H. pylori* за счет селективной деструкции чувствительного к этим бактериям эпителия и замещением его эпителием, резистентным к инфекции. В регионах с высокой частотой заболеваемости кишечным типом рака желудка, например у жителей Японии, кишечная метаплазия встречается значительно чаще, чем в странах, где рак этого подтипа встречается редко. Распространенность и выраженность кишечной метаплазии в СОЖ значительно более выражены при раке желудка кишечного типа. Диагностировать кишечную метаплазию можно не только при гистологическом исследовании, но и эндоскопически с помощью витальной окраски слизистой оболочки метиленовым синим, избирательно связывающимся с кишечным эпителием.

Выделяют два основных типа кишечной метаплазии:

- ▶ полный (тонкокишечная зрелая, или типа I);
- ▶ неполный (желудочно-толстокишечная, типа II и III).

Типы кишечной метаплазии в основном определяют в зависимости от состава вырабатываемых слизистой оболочкой слизи. Неполная или незрелая кишечная метаплазия считается более опасной в отношении развития рака желудка. Основанием для выделения неполной кишечной метаплазии маркером предрака послужило выявление сульфомуцинов более чем у половины больных ранним раком желудка и высокая частота неинвазивной желудочной неоплазии (дисплазии).

При полной кишечной метаплазии СОЖ приобретает структурно-функциональное сходство с тонкой кишкой. При этом экспрессируется кишечный муцин MUC2 и снижается выработка «желудочной» (MUC1, MUC5AC и MUC6) слизи. В бокаловидных клетках выявляют сialомуцины, которых нет в нормальном желудочном эпителии. При неполной кишечной метаплазии СОЖ имеет смешанный, желудочный и кишечный, фенотип. При этом «желудочный» мукоид коэкспрессируется с кишечным муцином MUC2. Эпителий при неполной метаплазии в гистологических препаратах окрашивается альциановым синим как при pH 2,5, так и при pH 1,0. Последнее свидетельствует о наличии сульфомуцинов, которые расценивают как маркер высокого риска малигнизации.

В обычных условиях предраковый потенциал кишечной метаплазии невысок, и основное предраковое ее значение связано с появлением очагов интраэпителиальной неоплазии кишечнометаплазированного эпителия. Однако у пациентов с кишечной метаплазией в зоне пищеводно-желудочного перехода и в пищеводе риск развития рака существенно выше, чем у пациентов с кишечной метаплазией в «некардиальном» отделе желудка.

Дисплазия

Неотъемлемым этапом морфогенеза, а также непосредственным предшественником и источником рака желудка служат эпителиальные пролифераты, появляющиеся в слизистой оболочке вследствие дисрегуляторных процессов, приводящих к нарушению синхронности фаз клеточного обновления и дифференцировки клеток ростковых (герминативных) зон, расположенных в зоне шеек желез и дна желудочных ямок, а также сформированных кишечных крипт при кишечной метаплазии. Образование разных типов опухолей в желудке происходит вследствие малигнизации унипотентной клетки-предшественницы, расположенной в герминативной зоне и в дальнейшем дифференцирующейся в направлении определенного клеточного типа. В процессе порочной дифференцировки клетки рака желудка приобретают структуру и тинкториальные свойства желудочных или кишечных эпителиоцитов, аргентафинных, аргирофильных и других клеток ЖКТ. Наблюдаемая при предраковых состояниях вариабельность различных сочетаний нарушения фаз регенерации и их координации создает чрезвычайно пеструю палитру комбинаций участков атрофии, гиперплазии, метаплазии и интраэпителиальной неинвазивной неоплазии, что затрудняет их верификацию и систематизацию.

Для обозначения спектра морфологических изменений, которые лежат между неопухолевыми изменениями и ранним инвазивным раком, на консенсусной конференции ведущих патоморфологов, занимающихся проблемами морфогенеза рака желудка, в Падуе был предложен термин «желудочная интраэпителиальная неинвазивная неоплазия» (синоним «дисплазия»). Интраэпителиальная неинвазивная неоплазия, в особенности тяжелой степени в многоступенчатом желудочном канцерогенезе, служит промежуточным этапом между гиперпластическими изменениями и инвазивным раком. Описаны начальные формы рака в зоне неинвазивной неоплазии. Выявлена гистологическая картина пе-

рехода от тяжелой формы интраэпителиальной неоплазии к раку *in situ* и инвазивному раку.

При желудочной интраэпителиальной неоплазии расширяется герминативная зона и происходит смещение не полностью дифференцированных клеток вглубь желез и на вершины валиков. В созревающих клетках задерживается начало окончательной дифференцировки, удлиняется процесс синтеза ДНК, резко повышается митотическая активность клеток, появляются патологические митозы.

По определению экспертов комитета ВОЗ («Предраковые изменения желудка», 1978), дисплазия эпителия СОЖ характеризуется тремя основными признаками:

- ▶ клеточной атипией;
- ▶ нарушением дифференцировки клеток;
- ▶ дезорганизацией структуры слизистой оболочки.

В зависимости от выраженности вышеперечисленных признаков предложены различные количественные градации интраэпителиальной неоплазии. При этом ведущее значение в определении степени выраженности интраэпителиальной неоплазии придают клеточной атипии. Большинство исследователей выделяют три степени выраженности интраэпителиальной неоплазии (дисплазии): слабую, умеренную и тяжелую.

Слабовыраженную дисплазию очень трудно отличать от регенерирующего эпителия. Последний также характеризуется небольшой базофилией, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения и псевдостратификацией. К тому же слишком частое употребление термина «дисплазия» иммунизирует клиницистов и не вызывает у них большой тревоги. Именно поэтому патоморфологам рекомендовано использовать термин «слабая дисплазия» лишь в исключительных случаях.

В гистологической классификации опухолей желудка ВОЗ (2000) выделяют две более воспроизводимые градации выраженности внутриэпителиальной неоплазии: слабую и тяжелую.

Дисплазия слабой степени характеризуется небольшими изменениями архитектуры слизистой оболочки, появлением тубулярных структур с почкованием, папиллярными разрастаниями и кистами. Железистоподобные комплексы выстланы цилиндрическими клетками с небольшим количеством или отсутствием слизи. В зоне пролиферации в поверхностной части диспластических трубочек определяют гомогенные темные и пузырьковидные округлые или овальные ядра, обычно расположенные на различных уровнях, определяющие картину псевдостратификации. Интраэпителиальную неинвазивную неоплазию слабой степени очень трудно отличить от регенерирующего эпителия.

Дисплазия тяжелой степени характеризуется дальнейшим искажением архитектуры, плотностью расположения железистоподобных комплексов и выраженной клеточной атипией. Тубулярные комплексы деформируются, приобретают неправильную форму и почкуются. Секреция муцина отсутствует или незначительна. Полиморфные, гиперхромные, обычно псевдостратифицированные ядра часто имеют сигарообразный вид. Часто встречаются отчетливые

амфифильные (не окрашиваемые) ядрышки. Во всем эпителии повышается пролиферативная активность. Однако при этом инвазии эпителия в строме не происходит.

Морфология опухолей желудка

Макро- и микроскопические характеристики рака желудка имеют большое клиническое и прогностическое значение. Рак желудка подразделяют на две основные категории: ранний и распространенный.

Ранний рак желудка

Рак желудка обладает высокоинвазивными свойствами, и прогноз его течения во многом зависит от глубины инвазии опухолью стенки желудка к моменту диагностики. При поражении раком слизистой оболочки или подслизистого слоя 5-летняя выживаемость находится в интервале 90–100%, в то время как при инфильтрации мышечного и особенно серозного слоев стенки желудка прогноз течения заболевания резко ухудшается. В связи с этим в настоящее время в отдельную группу выделяют ранний рак желудка с относительно благоприятным прогнозом и возможностью полного излечения больного.

К раннему раку желудка относят поражение слизистой оболочки желудка и подслизистого слоя независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы. Ранние формы рака желудка по классификации TNM относят, согласно версиям Международного противоракового союза (2002) и Японской ассоциации рака желудка (1998), к категории T1. Ранний рак может быть первично-множественным; частая форма — подтип IIc, который вместе с типом III составляет около 80% всех случаев.

Согласно классификации Японского общества эндоскопистов и гастроэнтерологов (1962), по макроскопическим характеристикам выделяют три основных типа раннего рака желудка.

- ▶ Тип I — выступающий рак. Соответствует грибовидному или полиповидному раку, возвышающемуся над уровнем слизистой оболочки более чем на 0,5 мм, и составляет около 13% ранних раков желудка.
 - ▶ Тип II — поверхностный рак. Его, в свою очередь, подразделяют на три подтипа.
 - Подтип а — приподнятый. Имеет бляшковидную форму и возвышается над слизистой оболочкой менее чем на 0,5 мм. Составляет около 16% ранних форм рака желудка.
 - Подтип б — плоский. Составляет около 2% случаев ранних форм рака желудка.
 - Подтип с — углубленный рак. Характеризуется поверхностным изъязвлением или эрозией СОЖ, западает ниже уровня окружающей слизистой оболочки не более чем на 0,5 мм. Встречается в 59% случаев.
 - ▶ Тип III — вогнутый рак. Язвенный рак с деструкцией стенки глубиной более 0,5 мм, составляющий примерно 10% случаев раннего рака желудка. Наиболее трудно распознать ранний рак желудка типа IIb и IIc.
- Ранний рак желудка макроскопически возвышающегося типа выглядит как сосочковые, гребневидные или полипозные серовато-красноватые образова-

ния, которые в основном имеют строение высоко- или умеренно дифференцированных, тубулярных или папиллярных аденокарцином, на фоне которых иногда выявляют признаки предрасполагающей аденомы. Плоские, углубленные формы раннего рака желудка имеют вид отграниченного утолщения слизистой оболочки с поверхностным изъязвлением или плоской язвы с несколько утолщенными краями и чаще представляют малодифференцированные аденокарциномы и перстневидноклеточный рак, в котором можно определить остаточные или регенерирующие островки слизистой оболочки.

Изъязвленные поражения также могут быть представлены как кишечными, так и диффузными типами.

При раннем раке, прорастающем в подслизистый слой, и метастазах в лимфатические узлы 5-летняя выживаемость составляет около 80%, а при внутрислизистом поражении без инвазии через мышечную пластинку слизистой оболочки — до 100%. Именно поэтому тактика лечения ранних форм рака желудка с поражением лишь слизистой оболочки (внутрислизистого) и прорастающего в подслизистый слой существенно различаются. Кроме того, выбор лечения зависит от формы роста опухоли, глубины инвазии стенки желудка (слизистая или подслизистый слой), а также возможного наличия лимфогенных метастазов. Достоверный диагноз раннего рака желудка и его подтипа может быть установлен только лишь на основании гистологического исследования удаленного препарата после выполнения эндоскопической мукозэктомии (удаление опухоли в пределах слизистой оболочки) или парциальной резекции стенки пораженного органа.

Классификация раннего рака желудка важна для выбора лечения органосохраняющими хирургическими методами: эндоскопической резекцией слизистой оболочки или эндоскопической мукозэктомией и парциальной резекцией желудка без лимфодиссекции.

Распространенный рак желудка

Для макроскопической характеристики распространенного рака желудка на практике применяют ставшую классической классификацию, предложенную в 1926 г. R. Vogtman, который выделил критерии четырех анатомических типов роста распространенного рака.

- ▶ Тип I — полиповидный, обладающий экзофитным ростом в просвет желудка.
- ▶ Тип II — экзофитно-изъязвленный, так называемый блюдцеобразный рак, характеризующийся изъязвлением с приподнятыми краями, с четкими границами.
- ▶ Тип III — язвенно-инфильтративный, имеющий вид изъязвления, без четких границ с окружающей слизистой желудка и с интрамуральной инфильтрацией желудочной стенки.
- ▶ Тип IV — диффузно-инфильтративный, в распространенной стадии образующий циркулярное довольно равномерное утолщение стенки желудка по типу пластического линита, или «кожаной бутылки», а при поверхностном распространении в слизистой и подслизистой оболочках формирующий плоские бляшкоподобные инфильтраты, которые могут сочетаться с мелкими изъязвлениями.

- ▶ Тип V — неклассифицируемый, сочетающий в себе элементы всех перечисленных типов роста опухоли (выделен в классификации Японской ассоциации по раку желудка, 1998).

Наиболее часто встречается изъязвленный рак желудка II или III типа.

Гистологическое строение рака желудка отличается значительным многообразием. Для унификации гистологических заключений, характеризующих рак желудка, используют Международную гистологическую классификацию ВОЗ (2000), а для эпидемиологических исследований — классификацию P. Lauger (1965).

Папиллярная аденокарцинома — экзофитная опухоль обычно с четкими границами.

Мушинозная, или коллоидная, аденокарцинома более чем наполовину состоит из обширных скоплений слизи, в которой выявляют раковые тубулярные комплексы или отдельные перстневидные клетки. Крайний вариант такого рака напоминает слизистую массу, в которой с трудом можно обнаружить опухолевые клетки.

Перстневидноклеточный рак представлен крупными, слабо связанными или не связанными между собой пузырьковидными клетками, содержащими в цитоплазме слизь, напоминающие своеобразные перстни. Почти половина опухолевых клеток содержат в цитоплазме слизь, которая по составу может быть «желудочной», «кишечной» или смешанной. При ранних формах перстневидноклеточного рака опухолевые клетки в собственной пластинке слизистой оболочки обычно расположены между желудочными ямками.

Перстневидноклеточный рак могут имитировать некоторые неэпителиальные опухоли и неопухолевые поражения: злокачественная лимфома, мукофаги собственной пластинки слизистой оболочки, ксантомные клетки, образующиеся при изъязвлении желудка и гранулематозном гастрите, а также дистрофичные клетки при деструктивных изменениях в СОЖ.

Во многих случаях обнаруживают сочетания различных гистологических форм рака желудка. По мере инвазии аденокарциномы в глубь стенки желудка комплексы опухолевых клеток, как правило, утрачивают дифференцировку, зачастую трансформируясь в мелкие лимфоцитоподобные клетки, образующие тяжи и мелкие трубчатые структуры.

Аденокарциномы подразделяют по степени дифференцировки на:

- ▶ высокодифференцированные, при которых выявляют железистоподобные комплексы, состоящие из высокого цилиндрического эпителия, часто напоминающего метапластический кишечный эпителий;
- ▶ умеренно дифференцированные — промежуточный тип между высоко- и малодифференцированными формами, образованный преимущественно тубулярными (тубуло-папиллярными) комплексами клеток кубической формы или солидными структурами;
- ▶ малодифференцированные — состоящие из уродливых или с трудом определяемых железистоподобных комплексов или скоплений отдельных клеток, которые выстраиваются в мелкие или крупные кластеры и ацинарные структуры; строение может быть также солидным — опухоли могут состоять из сливающихся друг с другом клеточных пластов.

Следует заметить, что степень дифференцировки можно определить только лишь при тубулярных или папиллярных аденокарциномах.

Кишечный (интестинальный) и диффузный рак желудка

В гистологической классификации ВОЗ (2000) также приведена прогностическая морфологическая классификация рака желудка, предложенная в 1965 г. Р. Lauger. Согласно этой классификации выделяют два типа рака желудка: кишечный (интестинальный) и диффузный.

Рак кишечного типа (интестинальный) состоит из железистоподобных комплексов, тубулярных и сосочковых структур высоко- и умеренно дифференцированных аденокарцином. По краям опухоли иногда могут встречаться участки малодифференцированной аденокарциномы. Этот тип опухоли обычно возникает на фоне кишечной метаплазии. Однако тинкториальные свойства слизи в этих раковых образованиях имеют свойства кишечного, желудочного и смешанного эпителия. Как правило, опухоль имеет четкие границы. Часто в строме присутствует внеклеточная секреция слизи и лимфоцитарная инфильтрация.

Рак желудка диффузного типа представлен малодифференцированной аденокарциномой, перстневидноклеточным и недифференцированным раком. Опухоль диффузного типа состоит из разрозненных, обычно округлых и мелких, слабосвязанных или небольших групп клеток, разбросанных среди грубой стромы, которые могут инфильтрировать стенку желудка на значительном расстоянии от видимых границ опухоли. Железистоподобные комплексы в опухоли отсутствуют или выражены слабо, иногда могут встречаться солидные или абортивные железистоподобные, кружевоподобные или сетчатые структуры. В цитоплазме некоторых клеток обнаруживают секрецию слизи (мукоид или муцина). «Рассыпной» тип роста клеток диффузного рака возникает из-за слабой сцепленности клеток друг с другом.

Рак желудка диффузного типа не имеет четких границ. Для раннего рака диффузного типа характерен стелющийся инфильтрирующий рост в слизистой оболочке на значительном протяжении. Однако пролиферативная активность опухолевых клеток при диффузном типе ниже, чем при кишечном. Может присутствовать небольшое количество межклеточной слизи. Стромообразование в опухоли более выражено, чем при кишечном типе рака желудка.

Согласно классификации Р. Lauger, опухоли, которые содержат приблизительно в равных количествах интестинальный и диффузный компоненты, называют смешанными, а новообразования, которые невозможно отнести к какой-либо категории, выделены в неопределенную группу.

Кишечный и диффузный типы имеют различное биологическое поведение и отличаются прогностически. Сравнение гистотипа рака желудка и степени злокачественности показало, что относительно низкий уровень злокачественности присущ кишечному типу рака, а более высокий — диффузному. Это связано с тем, что слабо связанные между собой раковые клетки последнего типа с нарушенной межклеточной адгезией легче распространяются по лимфатическим сосудам и межтканевым пространствам. При диффузном раке желудка более выражена десмопластическая реакция, что определяет скirrosный характер роста с преобладанием грубой стромы, большую подвижность клеток и инвазивность.

В кишечном типе рака желудка по сравнению с диффузным пролиферативная активность клеток более высокая. Выявлена более высокая частота экспрессии онкогенов и утрата генов-супрессоров. Десмопластическая реакция снижена, что приводит к слабому стромообразованию. Лимфогенное метастазирование при кишечном типе рака желудка встречается реже, чем при диффузном.

Различия в клиническом течении двух основных типов рака желудка объясняются морфологическими особенностями опухолей. Высокая пролиферативная активность клеток кишечного рака приводит к более высокой скорости роста, что определяет ранние клинические проявления этого заболевания и более раннюю диагностику. А тесная связь клеток ведет к меньшей инвазивности, что обеспечивает возможность радикальной операции.

Рак диффузного типа обладает более низкой пролиферативной активностью, что определяет длительность латентного течения. Слабая связь клеток друг с другом ведет к высокой инвазивности диффузных опухолей, что определяет необходимость проведения более объемного радикального оперативного вмешательства и объясняет более низкую продолжительность жизни. При диффузном раке в основном развивается хронический гастрит без атрофии желез или даже гипертрофические формы — гипертрофический гастрит. В то же время какой-либо связи атрофии и кишечной метаплазии с раком желудка диффузного типа не выявлено, несмотря на доказательства того, что в становлении рака этого типа также принимает участие *H. pylori*.

Интестинальный тип рака желудка развивается преимущественно на фоне атрофии СОЖ, вызванной финальными проявлениями атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии кишечного метаплазированного эпителия. При этой форме рака желудка выделены переходы от нормальной ткани к хроническому атрофическому гастриту, кишечной метаплазии и затем к дисплазии.

Классификация P. Laugen получила очень широкое распространение и оказалась полезной при эпидемиологических исследованиях для оценки течения рака желудка, определения взаимосвязи с экологическими факторами, частотными трендами и предшествующими раку поражениями. Эпидемиологические исследования, проведенные на основании этой классификации, показали, что заболеваемость раком кишечного типа служит показателем, характеризующим эпидемиологическую ситуацию по раку желудка в географическом регионе в целом. Считают, что кишечный тип рака желудка возникает главным образом под действием экзогенных канцерогенных факторов, а диффузный — в значительной мере связан с индивидуальными генетическими особенностями организма. Возраст больных с диффузным раком желудка относительно меньше, и рак такого типа поражает тело желудка чаще, чем интестинальный.

Очень близка к классификации P. Laugen классификация рака желудка, предложенная S.Ch. Ming (1977). В ней, учитывая макроскопический характер роста, выделяют прогностически относительно благоприятные опухоли (экспансивный тип) и опухоли с худшим прогнозом (инфильтративный тип).

Экспансивный тип представлен четко отграниченными, экзофитными полиповидными опухолями и соответствует кишечному типу рака желудка. Для

инфильтративного рака характерно отсутствие четких границ и инвазивный рост. Эта форма рака, соответствуя диффузному типу рака желудка по P. Lauren, характеризуется разрозненным распространением опухолевых клеток и слабой их связью. Изъязвленные раковые опухоли примерно одинаково распределены при экспансивных и инфильтративных формах. Примерно в 30% случаев инфильтративного типа рака в поверхностных отделах могут встречаться тубулярные и папиллярные структуры аденокарциномы, поэтому эту патобиологическую классификацию можно применять и к группе неклассифицируемых опухолей, которые в ряде случаев не удается отнести к кишечному или диффузному типу.

Локализация опухоли

За последние несколько десятилетий сложилась тенденция к смещению локализации РЖ в более проксимальные отделы желудка. Если в 50–60-е гг. XX в. наиболее часто РЖ поражал пилороантральный отдел — около 65%; в 20% случаев патологический очаг располагался в средней трети, а на долю верхней трети приходилось 15% опухолей, то в настоящее время рак в дистальной трети желудка встречается менее чем в 40%.

Более частое поражение раком средней и верхней третей желудка определяет необходимость радикальной гастрэктомии.

По сводным данным исследования REGAT, проведенного в различных клиниках РФ, наиболее часто опухоль локализовалась в теле желудка (42,8% случаев), поражение антрального отдела происходило лишь в 28,5% случаев, а проксимального отдела — в 18,4%. Тотальное поражение желудка наблюдали в 10,3% случаев, что соответствует данным литературы по частоте выявления диффузно-инфильтративной (IV тип по Vogtmann) формы рака желудка.

В индустриально развитых странах отмечают значительный рост заболеваемости раком проксимального отдела желудка и желудочного-пищеводного перехода. При прорастании аденокарциномы пищевода в желудок или рака желудка в пищевод первичную локализацию опухоли пищеводно-желудочного перехода оценить довольно сложно. При локализации более чем половины протяженности опухоли в области пищевода устанавливается рак пищевода. Остальные опухоли пищеводно-желудочного перехода по сходному принципу относятся к раку желудка. Если опухоль в равной мере расположена выше и ниже пищеводно-желудочного перехода, диагноз устанавливают лишь после гистологического исследования. При этом плоскоклеточный, мелкоклеточный и недифференцированный рак считают первичным в пищеводе, а аденокарциному и перстневидноклеточный рак рассматривают как первичный рак желудка.

Диагностика

Клиническая диагностика

Клиническая диагностика рака желудка основана на жалобах, анамнезе, осмотре, физикальных методах обследования (пальпации, перкуссии, аускультации и др.). Клиническая картина рака желудка отличается многообразием и в большинстве случаев характеризуется отсутствием ярких патогномоничных

симптомов. Все многообразие жалоб, с которыми больные обращаются к врачу, можно разделить на две основные группы:

- ▶ изменение общего состояния;
- ▶ гастритические жалобы (характерные для хронического гастрита), которые предъявляют 2/3 больных раком желудка.

Из-за неопределенности и неспецифичности симптомов рак желудка в большинстве случаев диагностируют в распространенной стадии, и важно использовать диагностические критерии, которые позволили бы заподозрить наличие опухолевого процесса в желудке, чтобы направить пациента на дообследование.

На ранних стадиях рак желудка обычно протекает бессимптомно, что вызывает большие трудности при его диагностике. Рак желудка возникает на фоне хронического гастрита, поэтому гастритические признаки на начальных стадиях развития рака могут выступать на первое место, затушевывая картину более грозного заболевания. У многих больных ранний рак желудка выявляют случайно при профилактических осмотрах, обследованиях, предпринятых по поводу других заболеваний, или в связи с наличием неспецифических жалоб. Больные обычно предъявляют характерные жалобы, когда рак желудка имеет запущенную стадию. Зачастую пациенты, особенно молодого и среднего возраста, с большими компенсаторными возможностями организма, вообще не предъявляют никаких жалоб даже при наличии отдаленных метастазов.

Более чем у половины больных раком желудка встречаются жалобы неопределенного характера на периодические нерезкие боли и ощущения в эпигастрии после еды, отрыжку, изжогу, чувство тяжести, переполнения в подложечной области.

А.С. Савицкий (1951) объединил начальные клинические проявления рака желудка в синдром «малых признаков», подчеркнув при этом, что очень важно выделять не отдельные подозрительные симптомы, а весь симптомокомплекс.

Синдром «малых признаков» включает следующие симптомы:

- ▶ немотивированная общая слабость, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость;
- ▶ психическая депрессия — апатия и отчужденность, утрата радости жизни, интереса к окружающему, к труду и к тому, что прежде вызывало интерес;
- ▶ анорексия — немотивированное стойкое снижение аппетита вплоть до отвращения к пище, преимущественно мясной;
- ▶ желудочный дискомфорт — утрата физиологического чувства удовольствия от принятой пищи, особенно если это сопровождается неприятными местными желудочными симптомами (ощущением переполнения желудка, распиравания газами, чувством тяжести или болезненностью в подложечной области), больные ограничивают количество принимаемой пищи, становятся разборчивыми, капризными в ее выборе;
- ▶ беспричинное прогрессирующее похудение, замечаемое либо больным, либо его окружающими, сопровождающееся проявлениями синдрома анемизации — бледностью кожных и слизистых покровов и др.

При опухолях кардиальной части желудка к перечисленным симптомам может присоединиться дисфагия разной степени выраженности, боль за гру-

диной, напоминающая стенокардическую, боль при глотании пищи (одинофагия), избыточное слюноотделение.

Системные симптомы, которые включают анорексию, потерю веса, уже предполагают наличие распространенного заболевания.

При распространенной форме заболевания обычно наблюдают развернутую клиническую картину.

Можно выделить следующие наиболее часто встречающиеся синдромы рака желудка:

- ▶ изменение общего состояния и развитие хронической болезни, проявляющейся анемией, потерей веса, утомляемостью;
- ▶ гастритический и эпигастральный дискомфорт, включающие диспепсию и раннее насыщение;
- ▶ синдром анемизации (кровотечения, интоксикация, гемолиз и т.д.);
- ▶ гастрокардиальный симптомокомплекс — дисфагия;
- ▶ нарушение эвакуации из желудка — рвота (пилоростеноз);
- ▶ болевой синдром;
- ▶ в запущенном состоянии — желтуха, кахексия;
- ▶ синдром вовлечения сегмента поперечной ободочной кишки (толстокишечная непроходимость, желудочно-ободочные свищи);
- ▶ при прорастании в поджелудочную железу — синдромы панкреатита, радикулита.

Однако ни один из перечисленных симптомокомплексов не может однозначно указать на рак желудка.

По характеру течения болезни различают три основных клинических варианта рака желудка:

- ▶ латентный;
- ▶ безболевой;
- ▶ с болевым синдромом.

При латентной форме, даже в распространенной стадии, рак желудка протекает почти бессимптомно, и первые признаки заболевания проявляются в виде пальпируемой опухоли, дефекта наполнения желудка, выявляемого во время рентгенологического исследования, а также в виде массивного кровотечения, отдаленных метастазов или симптомов, вызванных прорастанием опухоли в близлежащие органы. Иногда опухоль может проявиться и тем, что больной «сам у себя нащупал опухоль в животе». Данную форму рака желудка в основном диагностируют в запущенной стадии.

В клинической практике преобладают безболевого формы рака желудка, а болевой синдром присоединяется в терминальном периоде болезни.

Симптомы распространенного рака включают боль в животе, которая в основном локализуется в подложечной области, часто является персистирующей и возникает вскоре после еды. Боль при раке желудка в основном появляется при изъязвленных формах.

Больные предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, которые могут иррадиировать в поясницу и быть связаны с приемом пищи. Они нередко продолжаются в течение длительного периода, иногда весь день, могут усили-

ваться при движении больного. При раке желудка боли не носят закономерного характера и напоминают боли при гастрите с секреторной недостаточностью. Однако при гастрите, в отличие от рака, болевой синдром нестойкий и сравнительно легко поддается терапевтическому лечению. Боли при раке желудка не стихают после приема пищи, нет «голодных» болей или их сезонности.

В некоторых случаях при распространенных формах рака желудка боли могут носить невыносимый характер. При прорастании опухоли в забрюшинную клетчатку больные могут жаловаться на боли в спине. Такие пациенты обычно лечатся по поводу радикулита, невралгии. При раке кардиального отдела желудка одним из признаков болезни служит боль в левой половине грудной клетки.

Наиболее частый симптом рака желудка — снижение веса. Почти у 80% пациентов с распространенным раком желудка отмечено снижение веса более чем на 10% перед установлением правильного диагноза. Клиническое значение симптома очень важно, выживаемость пациентов с дефицитом массы тела значительно более низкая, чем пациентов с нормальным весом.

Изъязвленные опухоли могут вызывать кровотечения и гематомезис, а опухоли, резко суживающие выход из желудка, способны вызвать рвоту. Желудочное кровотечение при раке желудка встречается довольно редко. Примерно у 4% больных могут развиваться кровотечения, проявляющиеся кровавой рвотой (иногда повторной) или дегтеобразным стулом. Однако наличие кровотечения не всегда служит критерием запущенности процесса. Асцит, желтуха или ощутимая опухоль указывают на распространенный процесс — канцероматоз брюшины и метастазы в печень.

Кроме перечисленных проявлений, при распространенных формах рака желудка могут встречаться рвота, анорексия, повышение температуры тела (что связано с распадом и инфицированием опухоли) и кишечные расстройства.

В.Х. Василенко (1959) выделил атипичные формы клинического течения — так называемые клинические маски рака желудка.

- ▶ Лихорадочная форма. Основным симптомом заболевания — лихорадка. Лихорадка, как правило, субфебрильная, с периодическими подъемами температуры до 39–40 °С.
- ▶ Гипогликемическая (коматозная) форма. Характеризуется спонтанной гипогликемией и развитием коматозного состояния, что обычно для опухолей, прорастающих в хвост поджелудочной железы.
- ▶ Желтушная форма. Желтуха возникает за счет усиленного гемолиза или токсического гепатоза в результате действия продуктов распада опухоли.
- ▶ Тетаническая форма. Встречается при раке пилорической части желудка, протекающем со стенозом привратника. Нарушение пассажа пищи, сопровождающееся рвотой, способствует развитию электролитных нарушений и проявляется тетаническими сокращениями мышц.
- ▶ Кахектическая форма. Протекает малосимптомно, сопровождается выраженным исхуданием, чаще возникает у больных пожилого возраста.
- ▶ Диспепсическая форма. Характеризуется нарушениями функций пищеварительной системы и проявляется в виде снижения аппетита, анорексии, быстрого насыщения и т.д.

Жалобы

Большинство больных раком желудка предъявляют те или иные гастритические жалобы: ощущение тяжести, полноты в желудке, гораздо реже — понос, отрыжка и рвота. Наиболее настораживающие жалобы — снижение аппетита, боли, похудение, снижение работоспособности, депрессия, входящие в симптомокомплекс синдрома «малых признаков».

При клиническом распознавании рака желудка наибольшие трудности вызывает болевой синдром, часто встречаемый и при язвенной болезни. При язве боли в основном появляются через 1,5–2 ч после приема пищи и сопровождаются изжогой, отрыжкой кислым желудочным содержимым, тошнотой, рвотой, кишечными расстройствами, кровотечениями, проявляющимися кровавой рвотой или дегтеобразным стулом. Боли язвенного генеза часто стихают после рвоты, поэтому больные нередко сами вызывают рвоту, чтобы облегчить свое состояние.

Характерная черта «язвенных» болей — строгая локализация на участке, соответствующем окружности кончика пальца. Локализация боли по всей эпигастриальной области без точной локализации более характерна для рака желудка. Боли при язвенной болезни, как правило, иррадиируют. Если язва расположена в желудке, особенно в его кардиальном отделе, боли могут распространяться в область сердца и напоминать коронарные боли. При язве пилородуоденального отдела боли чаще иррадиируют в спину и область правого подреберья.

При раке желудка болевой анамнез значительно короче, чем при язвенной болезни, и составляет несколько недель или месяцев, не содержит указаний на характерную для язвенной болезни периодичность. Боли при начальных формах рака желудка нерезкие и не носят закономерного характера, не стихают после приема пищи, не имеют характера «голодных» болей и не связаны с сезонностью.

Боли при раке желудка напоминают боли при гастрите с секреторной недостаточностью. Однако при гастрите боли нестойкие и сравнительно легко поддаются терапевтическому лечению. Более чем у половины больных раком желудка боль отсутствует. При этом рак желудка проявляется лишь «малыми признаками». Болевой синдром проявляется при изъязвленных опухолях и может сопровождаться кровотечением.

Больные раком желудка могут предъявлять жалобы на похудение. В основном для рака желудка характерно медленное снижение веса, однако при развитии пилоростеноза возможна и быстрая потеря веса, нередко до 15 кг в течение 3–6 мес.

При дифференциальной диагностике рака желудка и хронического гастрита следует учитывать, что у больных при неосложненной форме хронического гастрита общее состояние обычно не нарушается. Может произойти небольшое снижение массы тела, но значительное похудение для хронического гастрита не свойственно.

Особое внимание следует обратить на такие симптомы, как беспричинное снижение и потеря аппетита, особенно отвращение к мясу. Последний симптом в сочетании с беспричинной слабостью и похудением должен всегда настораживать врача относительно возможного рака желудка.

Рак желудка может протекать с преобладанием кишечных симптомов. При этом больные чаще всего предъявляют жалобы на запоры, реже — на поносы. Могут быть также жалобы на метеоризм, урчание, «переливание» в животе.

Анамнез

Большое значение при диагностике рака желудка имеет тщательно собранный анамнез. Длительность желудочного анамнеза у пациентов с раком желудка может быть различной: очень короткой (1–3 мес) или, наоборот, очень длительной (4–25 лет).

Общая слабость, быстрая утомляемость, повышенная раздражительность, психическая депрессия, похудение, постоянные ноющие боли в эпигастральной области, иногда усиливающиеся после приема пищи, чувство быстрого насыщения, отрыжка «тухлым» могут встречаться при язвенной болезни, хроническом гастрите и других патологических состояниях. При подробном расспросе пациента важно проследить динамику развития этих симптомов, а изменение привычных для больного симптомов должно насторожить врача по поводу возможного более грозного заболевания. При внимательном отношении к анамнезу и объективным данным можно заподозрить рак желудка и направить больного на дообследование.

Объективное исследование

Процесс обследования (осмотр, перкуссию, аускультацию, пальпацию) следует проводить целенаправленно, с учетом анамнестических данных.

Осмотр

При осмотре следует обратить внимание на питание пациента, цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Больные, страдающие раком желудка, могут быть истощены, бледны. Кожа принимает землистый цвет, теряет нормальный тургор, становится сухой, изредка может иметь желтушный оттенок. У некоторых больных могут быть несколько осунувшиеся черты лица, «тусклый» взгляд. При далеко зашедшей стадии рака желудка у больного появляется вялость, неуверенная походка. Однако общий вид больного не всегда соответствует степени поражения желудка.

Пальпация

Пальпация — достаточно сложная манипуляция, что часто связано с рефлекторным напряжением брюшной стенки. Пальпацию органов брюшной полости проводят в положении пациента лежа на спине с несколько согнутыми ногами и на правом боку для обследования левого подреберья, что важно для диагностики опухоли, локализуемой в верхнем отделе желудка. При ощупывании наиболее часто отмечают болезненность в эпигастральной области, но при этом лишь в редких случаях удается пальпировать опухоль. При расположении на задней стенке желудка или высоко в подреберье опухоль зачастую не удастся определить.

Обоснованное подозрение об обширной распространенности заболевания может быть получено уже на основании тщательного клинического обследо-

вания пациента. Зоны обязательного обследования — левая надключичная область (метастаз Вирхова в левые надключичные лимфатические узлы) и область пупка (метастаз сестры Джозеф в пупок). У женщин можно обнаружить отдаленные метастазы при вагинальном исследовании (метастаз Крукенберга в яичники). Пальцевое исследование через прямую кишку позволяет диагностировать метастазы в малом тазу (метастаз Шнитцлера).

Большое влияние на клинические проявления рака желудка оказывают заболевания других органов и систем, особенно органов брюшной полости. Достаточно часто рак желудка, в основном кардиоэзофагеальный, сочетается со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. У значительного количества больных раком желудка может встречаться сочетанная патология толстой кишки и гепатопанкреатодуоденальной зоны. Нередки сочетания рака желудка и калькулезного холецистита, рака желудка и индуративного панкреатита и др. Примерно в 5% случаев наблюдают сочетание рака желудка с колоректальным раком, поэтому при наличии рака желудка рекомендовано обследовать и толстую кишку, и наоборот, при выявлении колоректального рака в обязательном порядке необходимо исследовать и желудок.

Дифференциальная диагностика

Чаще всего рак желудка приходится дифференцировать с язвенной болезнью желудка, гастритом, полипозом. По клиническому течению рак желудка может напоминать пернициозную анемию. Реже дифференциальную диагностику приходится проводить с неэпителиальными опухолями и редкими для желудка неопухолевыми заболеваниями — сифилисом, туберкулезом желудка и др.

Злокачественные лимфомы желудка

Желудок — один из органов, наиболее часто поражаемых экстранодальными лимфомами. Злокачественная лимфома в желудке может возникнуть в любом возрасте, но преимущественно встречается у больных 40–50 лет, чаще у женщин.

Первичная лимфома может иметь вид отграниченных инфильтратов, или быть множественной, с тенденцией к тотальному поражению стенки органа, или в виде множественных, сливающихся поверхностных язв, достигающих значительных размеров. В опухолевый процесс преимущественно вовлекается антральный отдел и малая кривизна. По рентгенологической картине или при гастроскопии лимфому желудка нельзя отличить от рака. Как и при раке, выявляют дефект наполнения или общее уменьшение объема желудка. Окончательный диагноз злокачественной лимфомы устанавливают только на основании гистологического заключения.

В желудке встречаются крупноклеточные высокоагрессивные и мелкоклеточные лимфомы желудка типа MALT-лимфом, имеющие медленное течение. Мелкоклеточную лимфому в биоптатах очень трудно дифференцировать с воспалительным инфильтратом, а крупноклеточную — с раком, и достоверно отличать эти заболевания можно лишь при иммуноморфологическом исследовании.

Ранняя MALT-лимфома, локализуемая в пределах слизистой оболочки, антигензависима. Массированная антихеликобактерная антибиотикотерапия на ранней стадии этой опухоли может привести к полному ее излечению. Распространенные крупноклеточные лимфомы обладают разной чувствительностью к химио- и лучевой терапии. После резекции желудка рецидив такой лимфомы может развиваться в течение 2 лет, и чаще всего опухолевый процесс локализуется во внебрюшинных органах, в периферических лимфатических узлах.

Лимфогранулематоз, в отличие от первичных неходжкинских лимфом, в желудке практически не встречается. Поражение желудка при этом заболевании наблюдают при генерализованных формах, что указывает на терминальную стадию заболевания.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли

Гастроинтестинальные стромальные опухоли в основном поражают подслизистую оболочку. Возможно изъязвление слизистой оболочки. Крупные опухоли обычно выбухают в просвет или в сторону серозы. Ткань опухоли в основном рыхлая, мягкая, редко саркоматозного вида, на разрезе светло-коричневая, серая или розоватая. Границы мелких опухолей отчетливые. Опухоли крупных размеров зачастую обладают инфильтрирующим ростом. В подавляющем большинстве опухолей крупных размеров встречаются центральные некрозы и кистозные полости с кровонезлияниями. Такие опухоли ошибочно можно принять за кисту поджелудочной железы и забрюшинную кисту.

При гастроинтестинальной стромальной опухоли могут появляться местные симптомы, обусловленные особенностями локализации опухоли: чувство быстрого насыщения, вздутие живота, желудочно-кишечные кровотечения и повышенная утомляемость вследствие анемии. У некоторых пациентов появляются тошнота, рвота, боль, потеря веса; иногда при пальпации удается обнаружить опухоль. Может быть и вторичное кожное проявление — сыпь, которая проходит, как только удаляют опухоль. Однако часто течение заболевания асимптоматичное или неспецифическое. Для гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка также характерна триада Карнея (1977) в виде сочетания экстраадrenalной параганглиомы, хондромы легких и самой стромальной опухоли.

Опухоли гладкомышечного происхождения

Опухоли гладкомышечного происхождения — лейомиомы и лейомиосаркомы — в желудке встречаются очень редко. Средний возраст больных — 40–50 лет и старше. Клинические проявления этих опухолей обусловлены их локализацией и эндогастральным ростом. В большинстве случаев лейомиома растет в виде одиночного узла овальной формы, тесно связанного со стенкой желудка. Встречаются опухоли из нескольких узлов. Они могут располагаться в подслизистом слое, мышечной оболочке или субсерозном слое. Описаны случаи полиповидных лейомиом на ножке. Слизистая оболочка над опухолью обычно не изменена.

Лейомиомы имеют плотноэластическую консистенцию и гладкую поверхность, на разрезе — серовато-беловатый цвет, волокнистое строение. Микро-

скопически опухоль состоит из пучков однородных эозинофильных (розоватых) клеток веретенообразной формы, с удлинёнными ядрами и закруглёнными концами. Фигуры митоза отсутствуют или редки.

Злокачественный вариант лейомиомы — лейомиосаркома — в желудке встречается очень редко.

Опухоли нейроэндокринной системы

Редко в желудке встречается карциноидная опухоль — новообразование диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы), которую рассматривают как потенциально злокачественную опухоль. Локализация карциноидной опухоли в органе может быть любой. Клетки карциноида вырабатывают различные инкреторные секреты, чаще всего серотонин, реже — гастрин, соматостатин и др. Опухоль может быть гормонально активной, но чаще её гормональная активность незначительна. При гормональной активности может развиваться карциноидный синдром: ощущение жара, прилива крови, слабость, головокружение, ощущение голода при снижении уровня сахара крови, аллергические высыпания на коже, астматические приступы, поносы и др.

Морфологически в ряде случаев карциноидную опухоль очень трудно отличать от малодифференцированной аденокарциномы. Иммуноморфологически для АПУД-системы характерна экспрессия нейроспецифической эстеразы, синаптофизина, хромогранина.

Другие неэпителиальные опухоли желудка

Крайне редко в желудке встречаются опухоли из оболочек нервов — нейрофиброма и неврилеммома, а также сосудистые опухоли: гем- и лимфангиома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитомы, зернистоклеточная опухоль, липома и др.

Неопухолевые заболевания

В ряде случаев рак желудка приходится дифференцировать с неопухолевыми поражениями: сифилисом, туберкулезом, актиномикозом, безоарами. Сифилис желудка — очень редкое заболевание, так как желудок является неблагоприятной средой для *Treponema pallidum*. В настоящее время частота сифилитического поражения желудка возросла. Поражение желудка всегда сопровождается положительными серологическими пробами.

Наиболее часто сифилитические поражения имеют вид плоского инфильтрата, который образует бляшковидное утолщение стенки желудка. Инфильтрат может быть распространённым, с выраженной гиперемией стенки желудка, с большим количеством увеличенных, отечных лимфатических узлов. Сифилитические язвы бывают множественными, часто больших размеров, неправильной формы, с основанием, расположенным выше окружающей слизистой оболочки. Обычно язвы бывают неглубокими, больших размеров, достигая в диаметре 5–8 см, неправильной формы (эллипсоидные, четырёхугольные и др.). Микроскопические изменения неспецифичны и имеют вид хронического неспецифического воспаления. В зоне поражения можно наблюдать облитерирующий васкулит и поверхностное изъязвление.

Туберкулез желудка — одна из редчайших локализаций этого заболевания. Преимущественно встречается язвенная форма поражения, имеющая вид поверхностного дефекта с неровными (бахромчатыми) краями, «грязным» дном, в котором могут располагаться видимые туберкулезные бугорки. Возможно утолщение стенки желудка за счет специфической инфильтрации. Туберкулезные бугорки в большинстве случаев микроскопически выявляют в мышечной пластинке слизистой оболочки.

Первичный актиномикоз желудка и другие грибковые заболевания желудка встречаются крайне редко и могут симулировать опухоль. Неблагоприятный исход первичного актиномикоза желудка — метастатические абсцессы печени.

Клинически и рентгенологически рак желудка могут симулировать безоары, которые относят к казуистическим образованиям желудка. Безоаровой, или каменной, болезнью ЖКТ называют состояния, при которых пищевые вещества под действием различных факторов формируются в эндогенные «камни». Такие образования в просвете ЖКТ могут состоять из разных веществ: минеральных солей, органических веществ, медикаментов. Различают фитобезоары, формирующиеся из растительной пищи и углеводов; себолитиаз — из сала и других жиров; анимальлитиаз — из пищи животного происхождения, белков; трихобезоары, или волосяные клубки (в основном встречаются у женщин).

Инструментальная диагностика

Эндоскопическое исследование

Современная эндоскопия обладает всеми возможностями для выявления рака и облигатно-предраковых заболеваний в излечимой и, при использовании дополнительных и высокотехнологических методов, доступной для органосохраняющей операции стадии, а также технологиями для такого лечения.

Для выявления рака в максимально ранней стадии выработана последовательность применения эндоскопических методик, называемая тримодальной эндоскопией.

В современных видеосистемах во время эндоскопического исследования можно использовать три оптических режима.

- ▶ Стандартный осмотр в белом свете. Используют для выявления грубой патологии.
- ▶ Аутофлюоресцентный режим (AFI). Используют для выявления подозрительных участков в отношении дисплазии и рака. Относится к методикам «красного флага», выделяющим измененные участки при общем осмотре.
- ▶ Осмотр в узком спектре света (NBI). Используют для детального исследования капиллярных петель. При использовании увеличения метод сравним по результату с морфологическим исследованием ткани.

Опыт применения новых высокоинформативных уточняющих методов диагностики (видеогастроскопии с использованием методик узкоспектральной, аутофлюоресцентной и увеличительной диагностики) позволяет при эндоскопии достоверно установить наличие злокачественной опухоли, в том числе на ранней стадии развития.

Исследование в режиме аутофлуоресценции (AFI)

Ткани человека содержат большое количество эндогенных флюорофоров: пироксидин, триптофан, коллаген, эластин, липопигменты, флавины, порфирины. Известен феномен повышенной флюоресценции опухолевой ткани при освещении ее светом длиной волны 490–625 нм. Поскольку аденогенные опухоли содержат повышенное количество флюорофоров, по интенсивности свечения можно заподозрить наличие опухоли. Чтобы сравнить свечение опухоли, аппарат калибруют на биологическом материале, сходном по своим физическим и биохимическим свойствам с опухолевой тканью.

Исследование в узком спектре света (NBI)

Исследование в узком спектре света в видеосистемах Olympus Exera-2, Lucera CV 260 осуществляется в соответствии с новым принципом формирования светового пучка белого цвета: свет ксеноновой лампы проходит через вращающийся фильтр с окнами красного, синего и зеленого цветов, попадает на слизистую оболочку. С помощью видеопроцессора формируется цветное изображение с длинами волн 415 и 540 нм.

Исключение красного цвета позволяет «обесцветить» мышечный слой стенки желудка и в синем цвете визуализировать структуру внутрисосочковых капиллярных петель слизистой оболочки. Нарушение данной структуры косвенно говорит о наличии неопластического процесса слизистой. Зеленая составляющая светового пучка проникает до подслизистого слоя и позволяет выявить сосуды. На мониторе видеоэндоскопа поверхность неизменной слизистой при NBI-эндоскопии окрашивается в светло-зеленый свет, капилляры (415 нм) — в коричневый, венулы (540 нм) — в голубой. По данным сравнительных клинических исследований, узкоспектральная эндоскопия не уступает хромоэндоскопии при выявлении очагов предрака и раннего рака.

Комбинированное применение увеличительной (80–150×) и NBI-эндоскопии позволило разработать и апробировать на практике классификацию структурных изменений ямочного рисунка слизистой оболочки пищеварительного тракта с выделением пяти типов:

- 1 — круглые ямки, норма;
- 2 — астероидные ямки, норма;
- 3s — маленькие тубулярные или круглые ямки;
- 3l — тубулярные и маленькие вытянутые ямки;
- 4 — древовидные или извитые ямки;
- 5i — нерегулярные структуры ямок;
- 5n — потеря или уменьшение ямок с аморфной структурой.

Типы 3s, 3l и 4 характерны для очагов дисплазии I, II и III; тип 5i указывает на высокую вероятность раннего рака с внутрислизистой инвазией (m, sm1) и возможностью эндоскопического лечения; тип 5n характерен для инвазивного рака (sm2,3) с высоким риском метастазирования. При инвазии опухоли в подслизистый слой нарушается регулярность строения ямок. Глубже подслизистого слоя свет не проникает.

Эндосонография

Эндосонография (синонимы: эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическое УЗИ, эндоскопический ультразвук) — исследование, сочетающее

возможности одновременной эндоскопической и ультразвуковой диагностики заболеваний ЖКТ, поджелудочной железы, желчных протоков, печени и средостения.

Методику применяют в диагностике патологий как ЖКТ, так и дыхательных путей. Используют эндоскопы с датчиками радиального и конвексного сканирования. Для исследования труднодоступных зон применяют УЗИ-зонды с частотой 12–20 Гц.

Преимущества эндоскопического УЗИ перед традиционным УЗИ через переднюю стенку живота заключаются в том, что ультразвуковой датчик по просвету пищеварительной трубки или трахеи под визуальным контролем можно провести непосредственно к исследуемому объекту.

Исследование проводится при помощи видеэндоскопа, на конце которого расположен радиально сканирующий ультразвуковой датчик. Использование в приборе очень высоких частот ультразвука (5,0; 7,5; 12,0 и 20,0 МГц) обеспечивает высокое качество изображения с разрешающей способностью менее 1 мм, недоступное другим методам исследования, таким как обычное УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопическая холангиопанкреатография. При этом эндоскопическая холангиопанкреатография не сопряжена с риском рентгенологического облучения персонала и пациента, отсутствует опасность возникновения осложнений, свойственных эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Ультразвуковая эндоскопическая аппаратура последнего поколения позволяет с высокой точностью установить толщину анаплазированной ткани, подтвердить или исключить прорастание опухоли в подслизистый и мышечный слои полого органа, исследовать (с помощью пункционной биопсии) лимфатические узлы регионарной зоны.

Методы лучевой диагностики

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование не всегда строго обязательно для установления диагноза рака желудка. Однако в некоторых случаях рентгенологическое исследование дополняет данные, полученные при эндоскопическом исследовании.

Основные рентгенологические симптомы рака желудка — дефект наполнения, наличие аперистальтических зон, атипичный рельеф слизистой оболочки при инфильтрации опухоли в мышечный слой. Дефект наполнения желудка характерен для экзофитно растущих опухолей. В зависимости от формы и поверхности опухоли дефект наполнения имеет неровную дольчатую или грибовидную форму. В центре опухоли обычно возникает некротический распад, который обуславливает картину раковой ниши. Опухолевый вал обычно шире язвенного, а ниши имеют большие размеры.

Первый рентгенологический симптом рака желудка обычно — локальное утолщение или обрыв складок слизистой оболочки. На границе с этим участком рельеф нормальной слизистой более подчеркнут. Чаще всего такие изменения обнаруживают при инфильтрирующей форме опухоли. Первичноязвенный и плоский изъязвленный рак чаще имеют вид плоских ниш, вытянутых вдоль желудка.

Ранний рак может проявляться поверхностной инфильтрацией СОЖ или небольшой эрозией при первичноязвенной форме. Обычно зона инфильтрации плоская или несколько углубленная, имеет неровные края и почти не ограничена от нормальной слизистой оболочки. Складки СОЖ обрываются у краев поражения, а в ряде случаев конвергируют к этому участку.

Рак кардиального отдела рентгенологически характеризуется симптомом обтекания. Симптом разбрызгивания, или «симптом шприца», характерен для опухоли, локализуемой вблизи у входа в желудок. При переходе опухоли на пищевод заметны задержка контрастного вещества над входом в желудок, изъеденность контуров абдоминального отдела пищевода, наличие изменений по малой кривизне в субкардиальном отделе. При поражениях этого отдела основные симптомы злокачественного новообразования — дефект наполнения, аперистальтическая зона, изменение рельефа слизистой оболочки — в значительной мере теряют свое значение.

При локализации рака в теле желудка характерны нарушение рельефа слизистой, дефект наполнения по задней, передней стенкам или по малой кривизне, а при инфильтративном процессе — сужение просвета. При раке пилороантрального отдела появляются небольшие дефекты, нарушение рельефа слизистой оболочки, сужение выходного отдела желудка вплоть до полного стеноза с нарушением эвакуации из желудка.

Чрезвычайно трудно, а порой просто невозможно, отличить изъязвленную опухоль от доброкачественной язвы. Наиболее частые рентгенологические признаки озлокачествленной язвы — асимметрия инфильтративного вала, изменение формы кратера, исчезновение складок слизистой оболочки непосредственно у изъязвления. При изъязвившемся раке, как правило, длинник язвенного кратера параллелен оси желудка, при доброкачественной язве длинник оси перпендикулярен оси желудка.

Следует помнить, что язвы, расположенные в кардиальном, препилорическом и пилорическом отделах, часто оказываются первичноизъязвленным раком желудка.

Распространенные формы рака желудка инфильтративного типа приводят к циркулярному сужению просвета желудка; на большом протяжении выпадает перистальтика, стенки желудка при этом теряют свою эластичность, просвет уменьшается, контуры могут оставаться ровными. Характерно постоянство формы желудка на протяжении всего исследования. Тотальное поражение желудка диффузно-инфильтративным раком приводит к резкому уменьшению размеров органа, укорочению малой кривизны, а иногда к зиянию привратника.

Использование прицельных снимков, томографии на фоне ретропневмоперитонеума, применение рентгенологических аппаратов с электронно-оптическими приспособлениями позволяют в 80–85% случаев выявить рак желудка на ранних стадиях. В ряде случаев при необходимости проводят рентгенографию желудка в прямой и косых проекциях в горизонтальном и вертикальном положениях больного, в положении лежа на спине, на животе, а иногда в положении Тренделенбурга, с двойным и тройным контрастированием газового пузыря желудка, что позволяет определить поражение дна желудка при ин-

фильтративной форме роста опухоли с утолщением желудочной стенки. При применении методики двойного контрастирования особенно хорошо видны границы новообразования, что позволяет изучить обе кривизны желудка и кардиальную область.

В качестве вспомогательных методов применяют сканирование печени и ангиографию, позволяющие выявить наличие отдаленных метастазов и проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и метастатических поражений, например в печени. Лимфография позволяет уточнить наличие метастазов в лимфатических коллекторах.

Компьютерная томография

КТ — важный метод оценки стадии рака желудка, который применяют для уточнения регионарного метастазирования и выявления отдаленных метастазов в лимфатические узлы внутригрудной области, брюшной полости и забрюшинного пространства. КТ также используют для неневазивной оценки возможного увеличения перигастральных лимфатических узлов, распространенности рака желудка по брюшине и внутриабдоминальных висцеральных метастазов, особенно в печень, а также для оценки глубины инфильтрации опухоли в стенку желудка.

При подозрении на рак желудка в обязательном порядке выполняют КТ органов брюшной полости и органов малого таза, а у пациентов с раком пищевода-желудочного соединения типов Siewert I или II — КТ органов грудной клетки. Однако в связи с относительно высокой стоимостью исследования КТ брюшной полости выполняют в РФ лишь 13–14% пациентов. Следует отметить, что в высокоразвитых странах частота выполнения КТ (52,2%) органов брюшной полости выше, чем УЗИ (39,1%). Неполноценный объем диагностики ограничивает возможности дооперационного определения истинной стадии и выбора метода лечения, а также возможности адекватной оценки распространенности процесса.

Существенно повышает точность при оценке экстрагастральной распространенности опухоли и внутрстеночной инвазии (особенно при T2 и более распространенных опухолях) использование современных многофазных мультидетекторных спиральных аппаратов КТ. Точность диагностики обычной КТ при определении локализации опухоли и стадии T может быть повышена при помощи заполнения желудка раствором контрастного агента. Обычно для этих целей используют 3% раствор натрия амидотризоата (Урографина[®]).

Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ, совмещенная с КТ, использует возможное излучение ультракороткоживущих позитрон-излучающих радиофармпрепаратов, образующих соединения с глюкозой, позволяя оценивать метаболизм в опухоли. Допустимо проводить ПЭТ для выявления рецидивов рака желудка. Хотя при помощи ПЭТ-КТ невозможно определить канцероматоз брюшины, но удастся достоверно определять отдаленные метастазы в кости, печень и ретроперитонеальные лимфатические узлы.

Однако существенные различия биологических свойств опухолей могут ограничить использование ПЭТ при раке желудка. Shah M. и соавт. (2007) по-

казали, что только у 2/3 пациентов первичные опухоли были ПЭТ-позитивными. Например, негативная экспрессия радиофармпрепарата может наблюдаться в некоторых случаях при перстневидноклеточном раке и муцинозной аденокарциноме (2,0 и 6,3% соответственно), что дает ложноотрицательные результаты ПЭТ. Интересно, что наличие высокой поглощающей способности радиофармпрепарата ассоциируется со степенью злокачественности опухоли.

Лабораторные методы диагностики

Дифференциально-диагностическая роль лабораторных исследований при раке желудка невелика. Рак желудка на ранних стадиях обычно не проявляется какими-либо отклонениями лабораторных показателей. Нарушения различных видов обмена в основном связаны с предраковыми состояниями, которые предшествуют течению ракового новообразования или сопровождают его (атрофический гастрит, ахилия, анемия Аддисона—Бирмера и др.).

Исследование желудочного содержимого

В большинстве случаев рак желудка сопровождается снижением секреции соляной кислоты и пепсина. Гипо- и анацидное состояние у больных раком желудка встречается примерно в 70% случаев. У 20—25% больных кислотообразующая функция сохраняется, а у 5—7% пациентов развивается гиперхлоргидрия. При брожении в желудке в желудочном соке можно обнаружить молочную кислоту и высокое содержание белка.

У больных раком желудка могут появиться явные и скрытые кровотечения. Если в кале содержится незначительное количество крови (так называемые микрокровотечения), то его окраска и консистенция не меняются, и наличие крови можно выявить только с помощью бензидиновой пробы Грегерсена. Постоянное выявление крови в кале — важный признак злокачественного новообразования желудка или кишечника, однако отрицательные результаты исследования не исключают наличие рака желудка.

Исследование крови

При ранней неосложненной форме рака желудка изменений в крови обычно не происходит. При раке желудка может встречаться анемия, которая, как правило, развивается вторично. Обычно содержание гемоглобина при раке желудка снижено, а число эритроцитов колеблется от $2 \times 10^{12}/л$ до $3 \times 10^{12}/л$. Количество лейкоцитов и соотношение разных форм лейкоцитов у больных раком желудка обычно бывают в пределах нормы. СОЭ может быть повышена при распаде опухоли: при диффузном типе рака желудка СОЭ долго может оставаться нормальной. При распространенных формах рака, как правило, наблюдают стойкий лейкоцитоз, сопровождающийся сдвигом формулы влево. При метастазах в костный мозг лейкоцитоз может достигнуть больших значений.

В целом у больных раком желудка система свертывания крови характеризуется тенденцией к гиперкоагуляции, что нередко сопровождается повышением активности прокоагулянтов. Наряду с этим активируется система фибринолиза, увеличивается количество антитромбопластинов и антитромбинов.

В сыворотке крови больных раком желудка часто снижено содержание общего белка, имеет место снижение альбуминовой и повышение глобулиновой фракций, особенно α - и γ -глобулинов, а в более позднем периоде болезни развивается диспротеинемия с выраженной тенденцией к гипопротеинемии.

Экспрессия онкомаркеров сыворотки крови

Для диагностики распространенности рака желудка и для контроля динамики опухолевого процесса можно использовать иммунологические онкомаркеры, раково-эмбриональный антиген и санированный антиген Льюиса (СА19-9). Высокие уровни карциноэмбрионального антигена и СА19-9 в дооперационном и особенно в послеоперационном периоде могут свидетельствовать о нерадикальности проведенной операции и, соответственно, о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

Уровень раково-эмбрионального антигена повышен приблизительно у 1/3 больных с первичным раком желудка. Чувствительность карциноэмбрионального антигена, как маркера рака желудка, низкая, но повышение уровня карциноэмбрионального антигена в целом коррелирует со стадией болезни. Чувствительность иммунологического теста может существенно увеличить совместное использование карциноэмбрионального антигена с другими маркерами — СА199 или СА50.

Морфологические методы исследования

Современные методы патогенетической терапии заболеваний ЖКТ основаны только на гистологически подтвержденных диагнозах.

Гистологическое исследование материала, взятого из опухоли при правильном отборе достаточного количества материала с использованием современных методик морфологического исследования, позволяет установить диагноз рака желудка с абсолютной точностью. Для морфологической диагностики используют рутинную светооптическую микроскопию, которую дополняют гисто- и иммуногистохимическими исследованиями, позволяющими дифференцировать злокачественные лимфомы, гастроинтестинальные и нейроэндокринные опухоли.

При морфологической диагностике обязательно исследовать не только биоптаты, полученные из раковой опухоли, но и СОЖ, взятую вне опухоли. Особенно важно специфическое исследование гастробиоптатов для выявления *H. pylori*; это важный аспект проведения программ эрадикации данной инфекции. *H. pylori* индуцирует опухолевую трансформацию СОЖ, что особенно значимо при выполнении органосохраняющих операций. Этот метод — необходимый шаг индивидуализации тактики лечения рака желудка. При раке желудка после выполнения эндоскопической мукозэктомии дальнейшая антибиотикотерапия предотвращает возможный рецидив опухолевого роста.

Морфологические данные, характеризующие состояние СОЖ, позволяют диагностировать тип и выраженность гастрита, инфицирование патогенными бактериями *H. pylori* или *H. heilmannii*, что важно даже в случае, если диагностировано многофокусное раковое поражение, и позволяет достаточно полно характеризовать состояние всей гастральной системы.

Лечение

На ранних стадиях, когда рост опухоли ограничен пределами слизистого слоя (T_{1-2}), возможны выполнение эндоскопической резекции слизистой или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя.

На стадиях IV–III ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$) основной метод лечения — хирургический, дополненный периоперационной или адьювантной химиотерапией. Традиционно радикальные операции по поводу рака желудка включают не только адекватный объем оперативного вмешательства на самом органе, но и обязательное моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой.

Типичные радикальные операции при раке желудка:

- ▶ дистальная субтотальная резекция желудка;
- ▶ проксимальная субтотальная резекция желудка;
- ▶ гастрэктомия.

Операции выполняются с абдоминальным и комбинированным (торакоабдоминальным) доступом.

Кроме типичных выполняют комбинированные и расширенные оперативные вмешательства.

Понятие «комбинированная операция» включает моноблочное удаление желудка или его части с регионарными лимфатическими узлами и органом или его частью, куда врастает опухоль желудка.

Понятие превентивной расширенной лимфодиссекции было впервые введено при хирургическом лечении рака желудка для обозначения операций, сопровождавшихся плановым удалением пораженного органа и зон регионарного метастазирования.

Стандартным объемом лимфодиссекции в настоящее время считают D2. Расширение его до объема D3 не улучшает общую выживаемость пациентов и сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений. Для улучшения отдаленных результатов в последнее десятилетие в ряде ведущих онкологических центров мира (Япония, США, некоторые европейские страны) при раке желудка II и III стадий выполняют расширенные операции, при которых одновременно с органом удаляют лимфатические узлы общей печеночной артерии, чревного ствола, ворот селезенки. Одновременно с совершенствованием технических аспектов хирургических вмешательств при раке желудка большое значение в современной онкологии уделяют разработке способов комбинированного лечения этого заболевания.

На сегодняшний день с целью предотвращения развития рецидивов и метастазов рака желудка дополнительно к хирургическому вмешательству проводят химиотерапию. Существует два подхода, которые никогда не сравнивали между собой.

Первый из них — европейский — заключается в проведении периоперационной химиотерапии, когда 3–4 курса терапии назначают до операции, а еще 3–4 курса — после нее. Применение режимов ECF или CF позволило увеличить продолжительность жизни на 13–14% по сравнению с одной хирур-

гией. Применение новой комбинации FLOT (четыре курса до и после операции) по сравнению с режимом ECF привело к дополнительному улучшению отдаленных результатов.

Другой подход — азиатский, когда химиотерапию назначают после операции (адьювантно). С этой целью обычно применяют комбинацию XELOX в течение полугода.

При метастатическом раке желудка (M_1) стандартным лечением считают химиотерапию. Первичную опухоль в этом случае удаляют лишь при угрожающих жизни осложнениях (кровотечение, перфорация, стеноз). В качестве химиотерапии обычно назначают двойные или тройные комбинации на основе фторпиримидинов и платины. Тройные комбинации с добавлением доцетаксела (FLOT, DCF) позволяют повысить частоту объективных ответов и продолжительность жизни пациентов, но обладают большей токсичностью. Обычно проводят 4–6 курсов химиотерапии. Обязательно иммуногистохимическое определение в первичной опухоли гиперэкспрессии гена *HER2/neu*. При ее наличии к терапии показано добавление трастузумаба — препарата на основе моноклонального антитела.

При прогрессировании после 1-й линии химиотерапии у пациентов в удовлетворительном общем состоянии возможно применение монокимиотерапии (паклитаксел еженедельно, доцетаксел, иринотекан) либо комбинации паклитаксела с рамуцирумабом (анти-VEGFR2 антителом).

Особенности наблюдения

Активное наблюдение больных раком желудка после радикального лечения необходимо проводить у районного онколога или в условиях поликлиники территориального онкологического диспансера. В первый год после лечения контрольное наблюдение проходит 1 раз в 3 мес; во второй год после лечения — 1 раз в 6 мес; в последующие годы после лечения — пожизненно 1 раз в год.

Объем наблюдения:

- ▶ фиброгастроскопия;
- ▶ УЗИ органов брюшной полости;
- ▶ рентгенологическое исследование легких;
- ▶ осмотр периферических лимфатических узлов, пальпаторное исследование прямой кишки, осмотр гинеколога (у женщин);
- ▶ общий анализ крови.

По показаниям выполняют фиброколоноскопию, ирригоскопию, КТ, ангиографию, МРТ, сцинтиграфию костей скелета, лапароскопию.

Отдаленные результаты

Прогноз течения рака желудка зависит в первую очередь от распространенности заболевания к моменту его диагностики: глубины инвазии в стенку желудка (pT), наличия локорегионарных (pN) и/или отдаленных метастазов (pM) и своевременности начатого лечения.

По различным данным при начальных формах рака желудка 5-летняя выживаемость в среднем составляет:

- ▶ при I стадии — 87–100%;
- ▶ при II стадии — 70–80%;
- ▶ при III стадии — около 20%.

Показатели 10-летней выживаемости при начальных формах рака желудка составляют 75%. При раке желудка стадии $T_{1-2}N_0M_0$ после выполнения радикальных операций излечивается более 80% больных. Однако более половины пациентов с раком желудка поступают на лечение в запущенном состоянии, когда радикальная операция возможна лишь у 30–40% всех больных. В среднем 5-летняя выживаемость всех взятых на учет больных составляет 15–25%. Большинство пациентов с распространенным раком желудка умирают в течение первых двух лет от рецидивов и метастазов.

Наличие метастазов в лимфатические узлы или прорастание серозной оболочки желудка в 2–3 раза ухудшает результаты лечения. При прорастании в серозную оболочку (pT_3) показатель 5-летней выживаемости снижается до 50% и при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы составляет не более 20%. У пациентов с вовлеченностью 1–6 лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 45,5%; 7–15 узлов — 15,0–29,7%; более 15 узлов — 10,4%.

После гастрэктомии и проксимальной резекции желудка 5 лет живут в среднем 20–25% радикально оперированных больных. После комбинированных операций, а также после операций по поводу рака культи желудка 5 лет и более живут 20–30% пациентов. Средняя продолжительность жизни больных после радикальной операции по поводу рака желудка, осложненной перфорацией и кровотечением, составляет около 30 мес. При раке проксимального отдела желудка 5 лет и более живут 10–15%, а при раке дистального отдела — 50% больных.

Глава 13

РАК ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Рак ободочной кишки — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей. До пандемии COVID-19 (2019 г.) ежегодно на нашей планете регистрировали около 600 000 вновь заболевших этой формой рака, при этом не менее 130 000 из них приходилось на США. В России, как и во многих европейских странах и странах Северной Америки, заболеваемость раком ободочной кишки в последние годы неуклонно растет, давно превысив аналогичные показатели рака прямой кишки. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак ободочной кишки в России занял четвертое место, составив 7,1%. При этом у мужчин эта форма рака составила 6,8% (четвертое место), у женщин — 7,3% (также четвертое место). Прирост заболеваемости раком ободочной кишки за последнее десятилетие составил 20,21%. До пандемии COVID-19 заболеваемость в РФ составляла 16,7 человек на 100 тыс. населения.

По мнению большинства исследователей, на рост заболеваемости раком ободочной кишки оказывают влияние следующие этиологические и патогенетические факторы:

- ▶ характер питания населения: малошлаковая пища с преобладанием животных жиров, белков и рафинированных углеводов (сахар);
- ▶ малоподвижный образ жизни — гипокинезия, ожирение, возраст старше 50 лет;
- ▶ гипотония и атония кишечника в пожилом возрасте — хронический запор;
- ▶ наличие в кишечном содержимом эндогенных канцерогенов (индола, скатола, гуанидина, метаболитов стероидных гормонов) и их воздействие на слизистую оболочку кишки в условиях длительного застоя каловых масс;
- ▶ хроническая травматизация калом слизистой оболочки толстой кишки в местах физиологических изгибов.

Предраковые состояния

К предраковым относят следующие заболевания.

- ▶ Хронический колит, в частности хронический неспецифический язвенный колит и гранулематозный колит (болезнь Крона), которые составляют основную группу факультативных предраковых заболеваний.
- ▶ Дивертикулы (дивертикулез) ободочной кишки (дивертикулит). Малигнизуются редко.
- ▶ Полипозное поражение ободочной кишки (облигатный предрак).
 - Одиночные полипы (аденоматозный, ворсинчатый), которые малигнизуются в 45–50% случаев, особенно полипы величиной >2 см; ворсинчатые полипы озлокачиваются чаще.

- Множественный полипоз ободочной кишки, который, в свою очередь, может иметь следующие формы.
 - Генетически детерминированные: семейно-наследственный диффузный полипоз; синдром Пейтца–Егерса; синдром Тюрка.
 - Ненаследственные: спорадический полипоз, сочетанный полипоз, синдром Кронкайта–Кэнада, семейно-наследственный полипоз (облигатный предрак, почти в 100% случаев приводит к раку).

Морфология опухолей ободочной кишки

Рак ободочной кишки может локализоваться в любых анатомических отделах, но частота поражения этих отделов неодинакова. Преобладающая локализация рака ободочной кишки — сигмовидная кишка (50% случаев), на втором месте — слепая кишка (21–23% случаев). Остальные отделы поражаются гораздо реже. В 1–3% случаев встречается первично-множественная локализация опухоли.

Клинико-анатомические формы рака ободочной кишки:

- ▶ экзофитная (полиповидная, ворсинчато-папиллярная, узловатая);
- ▶ эндофитная (инфильтрирующая, язвенно-инфильтративная, циркулярно-стриктурирующая);
- ▶ переходная, или смешанная.

Рак с преимущественно экзофитной формой роста чаще встречается в правой половине ободочной кишки, а с преимущественно инфильтрирующим характером роста — в левой.

Согласно отечественной гистологической классификации, различают следующие формы опухолей ободочной кишки:

- ▶ аденокарцинома;
- ▶ солидный рак;
- ▶ слизистый (перстневидноклеточный) рак;
- ▶ скirroзный рак.

Различают также три степени дифференцировки рака:

- ▶ высокодифференцированный;
- ▶ средней степени дифференцировки;
- ▶ низкодифференцированный.

Ниже приведена Международная морфологическая классификация рака ободочной кишки.

- ▶ Аденокарцинома:
 - высокодифференцированная;
 - умеренно дифференцированная;
 - малодифференцированная.
- ▶ Слизистая аденокарцинома:
 - мукоидный рак;
 - слизистый рак;
 - коллоидный рак.
- ▶ Перстневидноклеточный рак (мукоцеллюлярный).
- ▶ Недифференцированный рак (медуллярный, трабекулярный).
- ▶ Неклассифицируемый рак.

Метастазирование

Лимфогенный путь

Различают три этапа метастазирования в регионарные лимфатические узлы:

- ▶ I этап — эпиколические или параколические лимфатические узлы;
- ▶ II этап — промежуточные или собственно брыжеечные лимфатические узлы;
- ▶ III этап — парааортальные, в область корня брыжейки ободочной кишки.

Далее лимфа собирается в лимфатическую цистерну, расположенную поперечно в области I–II поясничных позвонков. От цистерны лимфа по грудному лимфатическому протоку вливается в венозную систему в области левого венозного угла — в месте слияния подключичной вены с внутренней яремной. Там же обычно определяют надключичные метастазы.

Гематогенный путь метастазирования связан с прорастанием опухоли в венозную сеть с последующим распространением с током крови — прежде всего в печень, легкие, кости и другие органы.

Имплантационный, или контактный, путь метастазирования связан с прорастанием опухоли всех слоев стенки кишки, отрывом раковых клеток от основной массы опухоли и их имплантацией по брюшине. Последний обычно сопровождается раковым асцитом. Проявлением канцероматоза служат метастазы в пупок и по брюшине малого таза. Эти метастазы можно определить при первичном осмотре больного с применением пальцевого ректального и вагинального методов обследования. Их обнаружение свидетельствует о запущенном процессе.

Возможные осложнения рака ободочной кишки:

- ▶ обтурационная кишечная непроходимость;
- ▶ перфорация опухоли толстой кишки с развитием перитонита;
- ▶ перифокальные воспалительно-гнойные процессы (гнойный параколит, паранефрит, флегмона брюшной стенки, забрюшинного пространства);
- ▶ кровотечение из опухоли (редко профузное);
- ▶ прорастание опухоли в соседние органы и развитие межорганных свищей.

Клиническая картина

Клинические проявления рака ободочной кишки весьма многообразны и зависят от локализации опухоли, анатомического типа роста новообразования, гистологической структуры рака, стадии и степени распространенности опухолевого процесса, осложнений и индивидуальной реактивности организма.

Клиническая картина рака ободочной кишки характеризуется следующими группами симптомов.

- ▶ Боли в животе. Как начальный признак в 2–3 раза чаще встречаются при расположении опухоли в правой половине ободочной кишки. По характеру болевые ощущения могут быть самыми разными.
- ▶ Кишечный дискомфорт (потеря аппетита, отрыжка, иногда рвота, ощущение тяжести в верхней половине живота).

- ▶ Кишечные расстройства (запор, понос, чередование запора с поносом, урчание и вздутие живота).
- ▶ Патологические выделения в виде крови, слизи, гноя во время акта дефекации (частое проявление рака дистальных отделов сигмовидной кишки).
- ▶ Нарушение общего состояния больных. Выражается недомоганием, повышенной утомляемостью, слабостью, похудением, лихорадкой, бледностью кожных покровов и нарастающей гипохромной анемией.

Основные клинические формы

В настоящее время, по мнению большинства исследователей, целесообразно выделять шесть форм клинического течения рака ободочной кишки.

- ▶ **Токсико-анемическая форма.** Чаще всего встречается при раке правой половины ободочной кишки.
- ▶ **Энтероколитическая форма.** Клиническая картина заболевания начинается с кишечных расстройств.
- ▶ **Диспепсическая форма.** Характерно наличие признаков желудочно-кишечного дискомфорта.
- ▶ **Обтурационная форма.** Чаще всего служит проявлением рака левой половины ободочной кишки с симптомами прогрессирующей кишечной непроходимости (частичная и полная обтурационная толстокишечная непроходимость).
- ▶ **Псевдовоспалительная форма.** В клинической картине заболевания на первое место выступают признаки воспалительного процесса.
- ▶ **Опухолевая (атипичная) форма.** Заболевание обнаруживают только когда сам больной или врач при профилактическом осмотре на фоне полного благополучия пальпаторно находит в брюшной полости опухоль.

Диагностика

Диагностика рака ободочной кишки должна быть комплексной, включать клиническое исследование, рентгенологические, эндоскопические, лабораторные методы, а также специальные дополнительные методы.

- ▶ **Клинические методы.**
 - Жалобы больного. Симптомы, связанные с недостаточностью переваривания, всасывания, экссудативной энтеропатией, кишечным дискомфортом, патологическими выделениями.
 - Сбор анамнеза. При этом можно найти указания на наличие семейного полипоза, колита и других предшествующих заболеваний.
 - Данные объективного исследования. Применяют все методы объективного исследования: осмотр, пальпацию, перкуссию брюшной полости с обязательным изменением положения больного.
 - Пальцевое исследование прямой кишки в различных положениях больного.
- ▶ **Рентгенологическая диагностика** — ирригоскопия, ирригография, обзорная рентгенография брюшной полости. Каждый из этих методов имеет свои разрешающие возможности, и все они постоянно совершенствуются. Исследование ободочной кишки проводят с применением контрастно-

го вещества — раствора сернокислого бария, который вводят в толстую кишку с помощью клизмы. Тугое наполнение кишки раствором бария используют не всегда, а по показаниям.

- ▶ **Эндоскопическая диагностика** — ректороманоскопия, фиброколоноскопия, лапароскопия (с биопсией, взятием мазков для цитологического и гистологического исследований). Фиброколоноскопия позволяет осмотреть просвет толстой кишки до купола слепой кишки. Исследование включает обязательное взятие материала на цитологическое и гистологическое исследования.
- ▶ **Лабораторная диагностика.**
 - Общий анализ крови (для опухоли толстой кишки характерны гипохромная анемия, повышение СОЭ, лейкоцитоз).
 - Анализ кала на скрытую кровь (положительная реакция Грегерсена, криптогемтест).
 - Коагулограмма (присутствуют признаки гиперкоагуляции).
 - Анализ крови на РЭА (гликопротеид, который содержится в плазме, кишечнике, поджелудочной железе и печени эмбрионов и новорожденных). В небольших концентрациях РЭА обнаруживают как у здоровых людей, так и при некоторых формах злокачественных новообразований, в частности при раке ободочной кишки и раке прямой кишки.
- ▶ **Специальные дополнительные методы исследования для уточнения степени распространенности опухолевого процесса.**
 - Сканирование печени — для диагностики гематогенных метастазов.
 - УЗИ и КТ — для диагностики метастазов в печень и забрюшинные лимфатические узлы и коллекторы.
 - Диагностическая лапаротомия.

С учетом тесного взаимодействия ободочной кишки с органами брюшной полости, забрюшинного пространства и передней брюшной стенки рак ободочной кишки необходимо дифференцировать со многими заболеваниями как самой кишки, так и смежных с ней органов и тканей. Чаще всего это:

- ▶ воспалительные заболевания ободочной кишки — хронический колит, хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, аппендикулярный инфильтрат и др.;
- ▶ специфические воспалительные процессы — туберкулез, актиномикоз;
- ▶ внекишечные заболевания органов брюшной полости и малого таза;
- ▶ неэпителиальные доброкачественные (лейомиома, фибромиома) и злокачественные (саркома) опухоли ободочной кишки;
- ▶ другие виды кишечной непроходимости — спаечная, странгуляционная, заворот, инвагинация, копростаз, динамическая кишечная непроходимость;
- ▶ полипоз ободочной кишки;
- ▶ дивертикулез (дивертикулиты) ободочной кишки;
- ▶ опухоли и кисты почек, нефроптоз;
- ▶ внеорганные забрюшинные опухоли;
- ▶ опухоли и кисты яичников.

Лечение

Хирургическое лечение

Основной метод лечения рака ободочной кишки — хирургический. Он включает два вида оперативных вмешательств — радикальные операции и паллиативные операции.

▶ Радикальные операции.

- Одноэтапные операции: правосторонняя гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, внутрибрюшная резекция сигмовидной кишки, передняя резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с восстановлением кишечной непрерывности или резекция ректосигмы по Гартманну.
- Двух- и трехэтапные операции: операция Цейдлера—Шлоффера (колостомия + резекция кишки + закрытие кишечной стомы), операция обструктивной резекции ободочной кишки по Микуличу или по Грекову и др.
- Комбинированные операции с резекцией смежных органов и окружающих тканей при местнораспространенных формах рака ободочной кишки.

▶ Паллиативные операции.

- Наложение обходного анастомоза.
- Наложение кишечной стомы — илеостома, цекостома, трансверзостома, сигмостома.

Оперативные вмешательства на ободочной кишке целесообразно заканчивать пальцевым растяжением (девульсией, редрессацией) ануса. По показаниям проводят интубацию зондом или двупросветной трубкой приводящего отдела кишки.

Тактика при раке, осложненном острой кишечной непроходимостью

Обтурационная кишечная непроходимость — одно из частых осложнений рака ободочной кишки. На ее развитие влияет ряд факторов; доминирующие из них — локализация, анатомическая форма и стадия опухолевого процесса. Непроходимость кишечника при раке сигмовидной или нисходящей ободочной кишок развивается в 2–3 раза чаще, чем при поражении правой половины ободочной кишки, по следующим причинам:

- ▶ диаметр сигмовидной и нисходящей ободочной кишок почти вдвое меньше диаметра слепой и восходящей ободочной кишок;
- ▶ в левой половине чаще развиваются эндофитные стенозирующие опухоли;
- ▶ сформировавшийся плотный кал чаще обтурирует стенозированный участок, чем жидкое или кашицеобразное содержимое оральных отделов ободочной кишки.

В лечении больных острой кишечной непроходимостью, обусловленной опухолью, весьма ответственный момент — выбор тактики и характера оперативного вмешательства. Как правило, такие операции проводят в неблагоприятных условиях у тяжелобольных, ослабленных основным и сопутствующими заболеваниями, что, несомненно, отражается на исходе лечения.

Основная задача хирургического вмешательства при обтурационной толстокишечной непроходимости на первом этапе — опорожнение кишечника от содержимого и устранение его непроходимости. Эту задачу можно решить двумя путями: наложением свища (колостомы) для отведения кишечного содержимого наружу или созданием обходного анастомоза для его отведения внутрь кишечника. Каждое из этих вмешательств может быть окончательным (обычно при раке IV стадии) или временным, проводимым для подготовки больного к последующим этапам оперативного вмешательства. Эти оперативные вмешательства носят паллиативный характер и направлены прежде всего на устранение непосредственной угрозы жизни больного, возникшей в результате непроходимости толстой кишки.

В отдельных случаях при осложненных формах рака толстой кишки можно проводить радикальные оперативные вмешательства по типу первичной обструктивной резекции, в том числе с наложением проксимальной колостомы. Последующие этапы выполняют через несколько месяцев, после дополнительной подготовки пациента. Однако первичные радикальные операции у больных обтурационной кишечной непроходимостью опухолевого генеза показаны только при общем удовлетворительном их состоянии, отсутствии явлений перитонита и асцита. При этих же условиях, но при неудаляемой опухоли может быть наложен обходной межкишечный анастомоз.

При острой кишечной непроходимости, обусловленной опухолью правой половины толстой, а также правой и средней третей поперечной ободочной кишки могут быть выполнены следующие оперативные вмешательства:

- ▶ правосторонняя гемиколэктомия с выведением концов подвздошной и поперечной ободочной кишок на переднюю брюшную стенку;
- ▶ наложение обходного илеотрансверзоанастомоза, наложение обходного или илеотрансверзоанастомоза с односторонним выключением правой половины ободочной и выведением аборального конца подвздошной кишки на переднюю брюшную стенку, наложение двуствольной илеостомы и цекостомы.

Правостороннюю гемиколэктомию при острой обтурационной толстокишечной непроходимости (радикальную операцию) выполняют только при общем удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии признаков перитонита или асцита.

В период острой кишечной непроходимости, обусловленной раком левой половины толстой кишки, в основном применяют два вида оперативных вмешательств: обструктивная резекция пораженного опухолью участка толстой кишки с наложением проксимальной колостомы или только колостомы. Первичную резекцию осуществляют лишь при общем удовлетворительном состоянии больного и отсутствии признаков перитонита или асцита. Однако основным видом оперативных вмешательств при острой обтурационной непроходимости левой половины толстой кишки считают наложение проксимального по отношению к опухоли свища на толстую кишку (трансверзостома, сигмостома).

При острой кишечной непроходимости, обусловленной раковой опухолью левой половины толстой кишки, широко применяют трехэтапную операцию

типа Цейллера–Шлоффера. Эту операцию выполняют в случаях, когда присутствуют симптомы перитонита. На первом этапе накладывают разгрузочную колостому проксимальнее опухоли (по типу цекостомы, трансверзостомы или сигмостомы). Вторым этапом является резекция пораженного опухолью участка левой половины толстой кишки и наложении межкишечного анастомоза для восстановления непрерывности кишечника; этот этап выполняют после полной ликвидации признаков кишечной непроходимости и улучшения общего состояния больного. На третьем этапе, обычно через 2–3 нед после заживления анастомоза, выполненного на втором этапе, проводят закрытие колостомы. Одно из оперативных вмешательств, применяемых при острой толстокишечной непроходимости, обусловленной раком, — операция Гартманна, предложенная для лечения рака сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела ободочной кишки, а также опухолевого поражения верхнеампулярного отдела прямой кишки. Суть операции заключается в резекции пораженного опухолью участка толстой кишки и наложении проксимальной одноствольной колостомы. Преимущество операции — в возможности последующего отсроченного восстановления непрерывности кишечного тракта.

Лекарственное лечение локализованных стадий

Стадии I и II без факторов риска рецидива

При опухолях $T_{1-2}N_0M_0$ (I стадия) и $T_3N_0M_0$ (II стадия) без факторов высокого риска рецидива адьювантную химиотерапию не проводят.

Стадия II с факторами высокого риска рецидива

При опухолях $T_{3-4}N_0M_0$ (II стадия) с наличием факторов высокого риска рецидива проводят адьювантную химиотерапию.

Факторы высокого риска рецидива:

- ▶ T_4 ;
- ▶ низкая дифференцировка опухоли;
- ▶ сосудистая или периневральная опухолевая инвазия;
- ▶ кишечная непроходимость или перфорация;
- ▶ менее 12 исследованных лимфатических узлов;
- ▶ признаки опухолевого роста в краях резекции.

На II стадии заболевания адьювантная химиотерапия фторпиримидинами на протяжении 6 мес обеспечивает небольшое (абсолютная прибавка — около 5%), но достоверное увеличение продолжительности жизни. Включение в режимы адьювантной химиотерапии оксалиплатина пациентам с факторами высокого риска развития рецидива приводит лишь к улучшению безрецидивной выживаемости без значимого влияния на продолжительность жизни. Тем не менее большинство экспертов рекомендуют проводить пациентам с II стадией с факторами риска (особенно при T_4) такое же лечение, как и больным с III стадией.

При опухолях II стадии, когда T — любое, N_{1-2} , M_0 , адьювантная химиотерапия обязательна (при отсутствии противопоказаний).

Химиотерапию необходимо начинать не позже 4 нед после восстановления пациента после оперативного вмешательства (если нет противопоказаний).

Отсрочка ее начала на каждые 4 нед приводит к повышению риска смерти на 14%, а при сроке свыше 3 мес выигрыш от проведения химиотерапии сводится к минимуму.

Общая продолжительность адъювантной химиотерапии должна составлять 6 мес. Оптимальный объем адъювантной химиотерапии при III стадии низкого риска ($pT_{1-2}N_1$) включает комбинацию оксалиплатина с капецитабином в течение 3 мес (режимXELOX). При высоком риске (pT_3 или N_2) рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по программе FOLFOX или XELOX в течение полугода (12 или 8 курсов соответственно).

Комбинация оксалиплатина со струйным введением фторурацила (режим FLOX) обладает схожей эффективностью, но сопряжена с высокой токсичностью. При развитии симптомов полинейропатии II степени (т.е. симптомов, ограничивающих работоспособность и физическую активность пациента) показаны отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

Лекарственное лечение больных метастатическим раком толстой кишки (M_1)

На первом этапе можно выполнить паллиативную резекцию первичной опухоли. Однако в случае значительного распространения метастатического процесса, требующего быстрого начала системной терапии, и отсутствия значимых симптомов со стороны первичной опухоли хирургическое вмешательство можно отложить.

Консенсус Европейского общества медицинской онкологии (2014) в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком. Принадлежность к клинической группе лежит в основе выбора той или иной лечебной тактики.

Изолированное метастатическое поражение печени или легких (группы 0 и 1). До начала химиотерапии больных с изолированным поражением печени и единичными метастазами в легкие важно обсудить с хирургами соответствующих специализаций на предмет возможности (в настоящее время или в случае объективного эффекта) выполнения резекции в объеме R_0/R_1 .

Группа 0 (по консенсусу Европейского общества медицинской онкологии). Полные циторедуктивные операции при резектабельных метастазах в печень и легкие позволяют излечить до половины пациентов. Возможны два равнозначных варианта лечения.

- ▶ Выполнение на первом этапе циторедукции в объеме R_0 . Роль адъювантной химиотерапии у таких пациентов остается неясной. Если пациент ранее не получал адъювантную химиотерапию, то рекомендовано проведение химиотерапии (FOLFOX, XELOX или монотерапия фторпиримидинами) на протяжении 6 мес.
- ▶ Перед циторедукцией возможно назначение двойных комбинаций с включением фторпиримидинов и оксалиплатина (FOLFOX или XELOX). После 4–6 курсов терапии выполняют резекцию печени (легких) с последующей послеоперационной полихимиотерапией в том же режиме.

Общая рекомендованная продолжительность химиотерапии составляет 6 мес. Такой подход особенно оправдан для пациентов с неблагоприятными «онкологическими» факторами (число метастазов более пяти, высокий уровень РЭА, наличие синхронной первичной опухоли с поражением регионарных лимфатических узлов).

Добавление к периоперационной химиотерапии моноклональных антител больным с резектабельными метастазами не показано, так как может сократить продолжительность жизни.

Группа I (потенциально резектабельные метастазы в печень). В случае потенциально резектабельных метастазов показано проведение максимально эффективной химиотерапии, задача которой — достижение объективного эффекта и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Показано применение двойных комбинаций (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI) или триплета FOLFOXIRI, который увеличивает частоту объективного ответа, резектабельность и продолжительность жизни. Однако более высокая токсичность FOLFOXIRI требует осторожности при его назначении. Добавление таргетных препаратов (прежде всего анти-EGFR антител) позволяет увеличить частоту выполнения R0 резекций печени.

При отсутствии мутации генов семейства *RAS* и *BRAF* целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб).

Наличие мутации гена *BRAF* — отрицательный прогностический признак. Учитывая редкость мутаций *BRAF*, до сих пор остается спорным вопрос, нуждаются ли эти больные в применении анти-EGFR антител. Результаты недавно проведенных метаанализов показывают, что выигрыш от добавления анти-EGFR антител если и существует, то минимальный. Для пациентов с мутацией гена *BRAF*, способных выдержать агрессивное лечение, рекомендовано проведение терапии по программе FOLFOXIRI с добавлением бевацизумаба.

При наличии мутации *RAS* или при диком типе *RAS* в случае невозможности применения анти-EGFR антител возможно добавление к двойному режиму химиотерапии бевацизумаба, что повышает частоту выраженного лекарственного патоморфоза по сравнению с одной химиотерапией.

Хирургическое вмешательство в объеме R_0/R_1 необходимо выполнять, как только метастазы станут резектабельными. Пролонгация химиотерапии может приводить к повышению частоты токсических поражений печени, а также к исчезновению части метастазов, что затрудняет их идентификацию хирургом во время резекции. Число послеоперационных осложнений достоверно возрастает при количестве циклов предоперационной химиотерапии более шести, а смертность — более 12.

Радиочастотная абляция метастазов в печень уступает хирургическому лечению по достижению локального контроля. Этот метод можно применять как в качестве дополнительного к резекции для достижения радикальности вмешательства, так и самостоятельно при невозможности оперативного лечения.

Внутриартериальная химиотерапия остается экспериментальным методом и не рекомендована к рутинному применению в I-й линии терапии. Различные

методы эмболизации печеночной артерии (химиоэмболизацию, эмболизацию радиоактивными микросферами), а также дистанционную стереотаксическую лучевую терапию можно применять у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной терапии.

Паллиативная химиотерапия групп 2 и 3. Задача паллиативной химиотерапии при метастатическом раке ободочной кишки — увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов болезни и улучшение качества жизни. Пациенты, получившие все три активных химиопрепарата (иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины), имеют достоверно большую продолжительность жизни. При этом неважно, за сколько линий терапии это удастся реализовать. До сих пор четко не ясна оптимальная продолжительность терапии. Возможные варианты:

- ▶ непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности;
- ▶ лечение на протяжении не менее полугода с последующим наблюдением;
- ▶ применение двойной комбинации в течение не менее 3–4 мес с последующей поддержкой фторпиримидинами (стратегия поддерживающей терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения).

В случае применения комбинации химиотерапии с бевацизумабом поддерживающую терапию бевацизумабом + фторпиримидином можно проводить до появления признаков прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Это позволяет достоверно увеличить время до прогрессирования и, по данным одного исследования, продолжительность жизни. Поддерживающая монотерапия бевацизумабом малоэффективна и не показана. При использовании комбинации химиотерапии с анти-EGFR антителами также возможна последующая поддерживающая монотерапия антителами до прогрессирования заболевания, несмотря на неоднозначные результаты небольших исследований.

Ослабленным пациентам со статусом по шкале ECOG >2 рекомендованы малотоксичная монокимиотерапия фторпиримидинами, монотерапия анти-EGFR антителами (при диком типе *RAS*, *BRAF*) или симптоматическая терапия.

К вышеперечисленным режимам химиотерапии возможно добавление моноклональных антител, блокирующих эндотелиальный фактор роста (бевацизумаб) или эпидермальный фактор роста (цетуксимаб или панитумумаб). Добавление бевацизумаба к фторпиримидинам, двойным и тройным комбинациям приводит к достоверному увеличению времени до прогрессирования, а в ряде исследований — и к увеличению продолжительности жизни.

В случае химиорезистентной опухоли (прогрессирование заболевания после проведения химиотерапии с включением иринотекана, оксалиплатина, фторпиримидинов и моноклональных антител) назначение мультикиназного ингибитора регорафениба увеличивает продолжительность жизни.

Особенности наблюдения

Задача наблюдения — выявление пациентов с потенциально курабельным рецидивом заболевания (метастазы в печень, метакронная опухоль толстой

кишки). Кроме жалоб и физикального осмотра возможны следующие варианты наблюдения.

- ▶ При исходно нормальном уровне РЭА.
 - Определение РЭА каждые 3 мес в течение первых 2 лет и далее каждые 6 мес в последующие 3 года.
 - КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием каждые 6 мес в первые 2 года, далее — ежегодно еще 3 года.
 - При невозможности выполнения КТ — применение УЗИ и рентгенографии органов грудной клетки в указанные сроки.
- ▶ При исходно повышенном уровне РЭА.
 - Определение РЭА каждые 3 мес в течение первых 2 лет и далее каждые 6 мес в последующие 3 года.
 - В срок 12–18 мес после операции однократно выполняют КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

У пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (стадия IIIВ, С, после резекций печени в объеме R_0 или легких по поводу метастазов) возможно более частое выполнение КТ — каждые 3 мес в первые 2 года, особенно в случае исходно нормального уровня РЭА.

При обоих вариантах наблюдения выполняют колоноскопию через 1 и 3 года после резекции первичной опухоли, далее — каждые 5 лет с целью выявления метасинхронной опухоли или удаления обнаруженных полипов толстой кишки. При выявлении полипов колоноскопию выполняют ежегодно. Если до начала лечения колоноскопия не была выполнена по причине стенозирующей опухоли, ее проводят через 3–6 мес после резекции опухоли. Другие клинические, лабораторные и лучевые исследования показаны лишь больным с соответствующими симптомами.

Отдаленные результаты

Отдаленные результаты лечения больных с ранними стадиями рака ободочной кишки удовлетворительные. При опухолях, ограниченных слизистой оболочкой, 5-летняя выживаемость достигает 90–100%. При II стадии этот показатель снижается до 80%. При III стадии с метастазами в лимфатические узлы 5-летняя выживаемость составляет около 60%, при IV стадии — около 10%.

Глава 14

РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

Рак прямой кишки составляет 5% злокачественных новообразований всех локализаций.

В РФ до пандемии COVID-19 (2019 г.) рак прямой кишки находился у мужчин на 5-м месте, у женщин — на 7-м месте.

Заболеваемость раком прямой кишки в РФ в 2019 г. составила 11,8 человек на 100 тыс. населения.

К факторам, способствующим возникновению рака прямой кишки, многие авторы относят длительное пребывание кала в ампуле прямой кишки, хронический запор, пролежни и язвы. Химическое действие канцерогенных агентов также играет не последнюю роль в возникновении рака прямой кишки (индол, скатол).

К предраковым заболеваниям прямой кишки относят:

- ▶ полипы (аденоматозные, ворсинчатые);
- ▶ полипоз диффузный (семейно-наследственный);
- ▶ хронический проктит (ректит), проктосигмоидит (хронический неспецифический язвенный проктосигмоидит), болезнь Крона;
- ▶ трещины, свищи — аноректальные.

Полипы относят к группе облигатного предрака с высокой вероятностью трансформации в рак.

Морфология опухолей прямой кишки

Выделяют следующие анатомические формы роста опухоли:

- ▶ экзофитная;
- ▶ эндофитная;
- ▶ смешанная, или переходная.

При раке прямой кишки наблюдают следующие гистологические формы:

- ▶ железистый рак — аденокарцинома, солидный рак, перстневидноклеточный, смешанный, скирр — чаще встречается в ампулярном и супраампулярном отделах прямой кишки;
- ▶ плоскоклеточный рак, меланома — поражает аноректальный отдел прямой кишки.

По степени дифференцировки гистологически различают рак прямой кишки высокодифференцированный, средней степени дифференцировки, низкодифференцированный.

Прямую кишку делят на три части:

- ▶ анальную, или промежностную (длина — 2,5–3,0 см);
- ▶ среднюю, или расширенную ампулярную (длина — 8–9 см);

- ▶ надампулярную, покрытую брюшиной, доходящую до мыса (длина — 3,5—4,0 см).

Наиболее часто рак возникает в ампулярном отделе (до 80% случаев), реже — в надампулярном (12—15% случаев), еще реже — в аноректальном (5—8% случаев). Ампулярный отдел прямой кишки делят на три части: нижне-, средне- и верхнеампулярную. Локализация рака в каждой из них в среднем составляет по 25—27%.

Лимфогенный путь метастазирования рака прямой кишки имеет свои особенности в зависимости от локализации поражения.

- ▶ От верхних 2/3 прямой кишки метастазы по лимфатическим путям распространяются вверх в лимфатические узлы, расположенные вдоль верхней прямокишечной артерии и у корня нижних брыжеечных сосудов, а от них — в парааортальные (за брюшинные) лимфатические узлы.
- ▶ От нижнеампулярного отдела метастазирование идет в параректальные лимфатические узлы, лежащие по ходу средних и нижних прямокишечных артерий, а от них — в группу гипогастральных лимфатических узлов.
- ▶ От анального отдела прямой кишки лимфа оттекает в лимфатические узлы (параректальные) вдоль нижних прямокишечных артерий и в группу гипогастральных лимфатических узлов, а также в пахово-бедренные лимфатические узлы.

Гематогенное метастазирование происходит как через систему воротной вены (метастазы в печень), так и через нижние ректальные вены в систему нижней полой вены (метастазы в легкие, головной мозг, надпочечники, кости и другие органы и ткани).

Клиническая картина

Клинические проявления рака прямой кишки зависят от стадии заболевания, характера роста опухоли и уровня ее расположения.

В клинической картине рака прямой кишки различают четыре группы симптомов, наиболее характерных для данного заболевания.

Самый частый и постоянный симптом рака прямой кишки — кровотечение. Оно встречается как на ранних, так и на более поздних стадиях и отмечено у 75—90% больных. Такие кишечные кровотечения непостоянны, а их интенсивность незначительна; чаще всего они проявляются в виде темных сгустков или примеси крови в кале. В отличие от кровотечения из геморроидальных узлов, при раке кровь предшествует стулу или перемешана с калом. При геморрое алая кровь обычно выделяется в конце акта дефекации, покрывая сверху каловые массы. Как правило, профузных кровотечений не бывает, и анемия у больных чаще развивается на поздних стадиях заболевания. При раке прямой кишки из заднего прохода наряду с кровью выделяются слизь и гной. Этот симптом обычно появляется на более поздних стадиях заболевания и обусловлен наличием сопутствующих ректита, проктосигмоидита, распада опухоли с перифокальным воспалением.

Второй по частоте симптом рака прямой кишки — различные расстройства функции кишечника: изменение ритма дефекации, формы кала, понос, запор.

недержание кала и газов. Наиболее тягостны для больных частые ложные позывы на дефекацию (тенезмы), сопровождающиеся выделением небольшого количества крови, слизи и гноя. После дефекации больные не испытывают удовлетворения, у них остается ощущение инородного тела в прямой кишке. Ложные позывы могут происходить от 3–5 до 10–15 раз в сутки. По мере роста опухоли, особенно при стенозирующем раке верхних отделов прямой кишки, запор становится более упорным, клинически у больных определяется вздутие живота, особенно в левой подвздошной области. Вздутие и урчание проходят после отхождения газов и каловых масс. Вначале эти симптомы носят перемежающийся характер, позже становятся постоянными. Вследствие дальнейшего роста опухоли и присоединения воспалительных изменений наступает частичная или полная низкая кишечная непроходимость. При этом у больных наблюдаются схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся задержкой газов и стула, периодически возникает рвота.

Болевые ощущения у больных раком прямой кишки появляются при местном распространении опухоли, особенно при ее переходе на окружающие органы и ткани. Лишь при раке аноректальной локализации (из-за вовлечения в опухолевый процесс зоны сфинктера прямой кишки) боль становится первым симптомом заболевания на ранней стадии. При этом больные стремятся сидеть только на одну половину ягодицы — «симптом табуретки».

Нарушение общего состояния больных (общая слабость, быстрая утомляемость, анемия, похудение, бледность кожных покровов) обусловлено ежедневной потерей крови, а также опухолевой интоксикацией на более поздних стадиях заболевания.

При раке прямой кишки нередко развиваются осложнения. В систематизированном виде их можно представить следующим образом:

- ▶ прорастание опухоли в соседние органы и стенку малого таза с развитием межорганных (мочевой пузырь, влагалище) свищей;
- ▶ перифокальные гнойно-воспалительные процессы (гнойный парапроктит, флегмона клетчатки малого таза и забрюшинного пространства);
- ▶ перфорация распадающейся опухоли на дампулярного отдела прямой кишки с развитием пельвиоперитонита или прободение раковой опухоли в параректальную клетчатку с развитием гнойного парапроктита или флегмоны клетчатки малого таза;
- ▶ кровотечение (редко бывает профузным, чаще — по типу хронической геморрагии и прогрессирующей гипохромной анемии);
- ▶ обтурационная кишечная непроходимость (чаще встречается при стенозирующей форме рака верхних отделов прямой кишки).

Диагностика

Рак прямой кишки относится к новообразованиям наружной локализации, тем не менее процент ошибок и запущенности при этой форме рака не имеет тенденции к снижению.

Диагностика рака прямой кишки должна носить комплексный характер. Для этого используют следующие методы.

- ▶ Клинические методы — сбор жалоб, уточнение анамнеза заболевания, в том числе семейного, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр прямой кишки ректальным зеркалом.
 - ▶ Эндоскопические методы — ректороманоскопия с биопсией, взятием мазков для цитологического исследования. Показана фиброколоноскопия — для исключения сопутствующих полипов или первично-множественного поражения вышележащих отделов ободочной кишки.
 - ▶ Морфологические методы — гистологический и цитологический. Материал может быть получен при эндоскопическом исследовании прямой кишки.
 - ▶ УЗИ и КТ — для диагностики распространенности опухоли на соседние органы, определения метастазов в органах брюшной полости (печени) и в забрюшинных лимфатических узлах и коллекторах.
 - ▶ Радионуклидная диагностика: сканирование печени для распознавания гематогенных метастазов, а также метастазов в лимфатических узлах с помощью радионуклидного исследования с радиофармацевтическими препаратами (Пирфотекс ^{99m}Tc , Технефор ^{99m}Tc).
 - ▶ Рентгенологическая диагностика: ирригография, обзорная рентгенография брюшной полости — для исключения сопутствующей патологии, полипов и первично-множественных опухолей вышележащих отделов толстой кишки. Основные рентгенологические симптомы: дефект наполнения просвета кишки, отсутствие складок, ригидность контура кишки, депо бария или симптом «ниши».
 - ▶ Лабораторная диагностика — общие анализы крови и мочи, биохимические анализы, анализ кала на скрытую кровь (бензидиновая, гваяковая, пирамидоновые пробы, экспресс-тесты).
 - ▶ Лапароскопия — для диагностики метастазов в печени, по брюшине.
 - ▶ Дополнительные методы: обследование мочевых путей, гениталий — для исключения прорастания опухоли во влагалище, предстательную железу, мочевой пузырь.
 - ▶ Лапаротомия — окончательный диагностический этап, позволяющий определить распространенность опухолевого процесса и возможность выполнения радикального или паллиативного оперативного вмешательства.
- Дифференциальную диагностику** проводят со следующими заболеваниями прямой кишки и рядом расположенных органов:
- ▶ геморроем, колитом, хроническим неспецифическим язвенным проктосигмоидитом, хронической дизентерией, болезнью Крона, анальной трещиной, выпадением прямой кишки, неспецифической гранулемой, туберкулезом, сифилисом, актиномикозом и другими специфическими и неспецифическими заболеваниями прямой кишки;
 - ▶ доброкачественными опухолями, особенно ворсинчатыми и аденоматозными полипами;
 - ▶ меланобластомой анального отдела прямой кишки;
 - ▶ внекишечными опухолями малого таза (мезенхимомой, невrogenными, тератоидно-дермоидными кистами, метастатическими узлами Шнитцлера);
 - ▶ вторичным прорастанием в прямую кишку рака матки, влагалища, предстательной железы, эндометриоза и др.;

- ▶ такими сравнительно редкими заболеваниями прямой кишки, как синдромы Оберндорфера (злокачественный карциноид) и Джерсильда (слоновость области заднего прохода и промежности; наблюдается при сифилисе, туберкулезе, гонорее, мягком шанкре).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют полноценное проктологическое обследование и результаты морфологического исследования биопсийного и цитологического материала.

Лечение

Хирургический метод — ведущий метод в лечении рака прямой кишки.

Основные виды вмешательств при раке прямой кишки.

- ▶ Радикальные операции.
 - Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по Кеню—Майлсу. Выполняют при низкорасположенном раке (до 6—8 см выше ануса) с наложением одноствольной колостомы в левой подвздошной области.
 - Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки и сохранением сфинктера (при локализации опухоли выше 6—8 см от ануса).
 - Передняя резекция прямой кишки с восстановлением ее непрерывности путем наложения анастомоза по типу «конец-в-конец» при расположении опухоли в ректосигмоидном отделе.
 - Резекция прямой кишки без восстановления ее непрерывности по Гартманну (при поражении раком супраампулярного отдела или ректосигмы) с ушиванием дистального конца кишки и выведением проксимального отдела в виде колостомы.
- ▶ Комбинированные операции. Сопровождаются резекцией или экстирпацией смежных органов и окружающих тканей при местнораспространенных формах рака прямой кишки.
- ▶ Паллиативные операции.
 - Наложение двухствольной колостомы.
 - Комбинированное лечение рака прямой кишки.

Оперативные вмешательства на прямой кишке относят к наиболее травматичным. При этом следует учесть, что у многих больных раком прямой кишки имеются метаболические нарушения, проявляющиеся гипо- и диспротеинемией, анемией, а также различные сопутствующие заболевания, что требует наряду со всесторонним обследованием соответствующей корригирующей терапии.

Вопрос о выборе вида операции при раке прямой кишки сложен и зависит от многих факторов: локализации опухоли, макро- и микроскопического строения, степени распространения опухолевого процесса, общего состояния больного.

Клинико-анатомические и морфологические исследования показали, что для соблюдения принципов радикализма операции на прямой кишке достаточно отступить от нижнего полюса опухоли на 2—5 см, а от верхнего — на 12—15 см.

Следовательно, одним из основных факторов, влияющих на выбор способа операции при раке прямой кишки, служит уровень расположения нижнего полюса опухоли.

До последнего времени у больных нижеампулярным раком, независимо от степени распространения опухоли, наиболее широко применяемым видом оперативного вмешательства была экстирпация, включающая удаление прямой кишки, заднего прохода, анальных сфинктеров с формированием колостомы на передней брюшной стенке, называемая брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки по Кеню—Майлсу.

В связи с трудностями адаптации стомированных больных к изменившимся условиям жизни разработана новая философия хирургического лечения рака нижеампулярного отдела прямой кишки, подразумевающая выбор вида оперативного вмешательства в строгом соответствии со степенью распространения опухолевого процесса. При злокачественных новообразованиях нижеампулярного отдела прямой кишки выполняют восемь видов оперативных вмешательств.

- ▶ **Секторальная резекция прямой кишки и анального жома.** Включает удаление сегмента наружного сфинктера и стенки нижеампулярного отдела прямой кишки с последующим восстановлением их целостности. Выполняют при переходе на анальный канал опухоли, занимающей менее 1/3 окружности, инфильтрирующей волокна внутреннего сфинктера (T_1N_0).
- ▶ **Трансанальная резекция нижеампулярного отдела прямой кишки с формированием ректоанального анастомоза.** Выполняют при гигантской ворсинчатой опухоли, малигнизированной ворсинчатой опухоли или злокачественной опухоли нижеампулярного отдела, расположенной выше зубчатой линии, инфильтрирующей подслизистый слой (T_1N_0).
- ▶ **Типичная брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением ободочной кишки в анальный канал.** Удаляют прямую кишку, но анальный канал и анальные сфинктеры сохраняют. Ободочную кишку низводят в анальный канал и формируют колоанальный анастомоз. Эту операцию выполняют, когда опухоль занимает менее полуокружности кишечной стенки, расположена на расстоянии 5–6 см от края заднего прохода, без прорастания в клетчатку ($T_{1-2}N_0$).
- ▶ **Брюшно-анальная резекция прямой кишки с удалением внутреннего сфинктера и его моделированием из серозно-мышечного слоя низведенной ободочной кишки и формированием колоанального анастомоза с оставлением избытка слизистой оболочки.** В отличие от предыдущей операции внутренний сфинктер удаляют и затем создают его из гладкомышечного лоскута низводимой ободочной кишки. Показана при опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки, инфильтрирующей ее внутренний мышечный слой, при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы ($T_{1-2}N_0$).
- ▶ **Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с низведением ободочной кишки в рану промежности и формированием серозно-мышечной манжетки в области промежностной колостомы.** В отличие от типичной операции вмешательство завершают не формированием абдоминальной колостомы, а низведением ободочной кишки в рану промежности, формированием промежностной колостомы и искусственного гладкомышечного жома. Выполняют при злокачественных новообразованиях нижеампулярного отдела прямой кишки без прорастания в окружающую клетчатку, занима-

- ющих не более полуокружности кишечной стенки, без метастазов в регионарные лимфатические узлы ($T_{1-2}N_0$).
- ▶ Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием толстокишечного тазового резервуара и созданием гладкомышечной манжетки в области промежностной колостомы. Отличается от предыдущей операции созданием S- или W-образного резервуара. Показана при раке нижеампулярного отдела прямой кишки, занимающем не более полуокружности кишечной стенки, без прорастания в параректальную клетчатку у людей трудоспособного возраста и при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний ($T_{1-2}N_0$).
 - ▶ Типичная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием колостомы на передней брюшной стенке. Показана при раке нижеампулярного отдела прямой кишки, прорастающем в клетчатку, с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах ($T_{3-4}N_{0-2}$).
 - ▶ Эвисцерация таза, включающая удаление прямой кишки, предстательной железы, семенных пузырьков, мочевого пузыря и лимфатических коллекторов. Показана при местнораспространенных опухолях прямой кишки с прорастанием в заднюю стенку мочевого пузыря, семенные пузырьки, предстательную железу (T_4N_{0-2}).

При локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки и ее расположении в 7–9 см от края заднего прохода операцией выбора считают брюшно-анальную резекцию с низведением ободочной кишки в анальный канал. Противопоказанием к этой операции могут служить осложнения рака перифокальным воспалением с образованием абсцессов и свищей в области опухоли.

Распространенное мнение, что наиболее радикальная операция при раке прямой кишки — брюшно-промежностная экстирпация кишки, в настоящее время вряд ли приемлемо как с онкологических позиций, так и с точки зрения возможной последующей социальной и трудовой реабилитации. По данным Научно-исследовательского института проктологии Минздрава России (1996), более чем у 68% больных раком прямой кишки опухоль расположена вне зоны запирающего аппарата, а следовательно, существуют предпосылки его сохранения с соблюдением принципов радикализма.

Переднюю резекцию прямой кишки выполняют при расположении нижнего полюса опухоли на расстоянии 10 см и выше от края заднего прохода. При этом вмешательстве от нижнего края опухоли нужно отступить не менее чем на 5 см, а от верхнего полюса — на 12–15 см. После удаления пораженного сегмента прямой и части сигмовидной кишок формируют колоректальный анастомоз по типу «конец-в-конец». При высоких передних резекциях обычно формируют двух- или однорядный колоректальный анастомоз нитями на атравматической игле. При низких передних резекциях анастомоз удобнее накладывать с помощью сшивающих аппаратов.

При использовании техники двойного прошивания, заключающейся в ушивании культи прямой кишки линейным аппаратом с дальнейшим наложением

колоректального анастомоза по типу «конец-в-конец» циркулярным сшивающим аппаратом, возможно выполнение низкой передней резекции с расположением анастомоза на 1–2 см выше зубчатой линии. Важно подчеркнуть, что независимо от способа формирования анастомоза необходима его проверка визуально и путем раздувания кишки воздухом.

Передняя резекция противопоказана у больных с явлениями кишечной непроходимости. В этом случае выполняют операцию Гартманна, которая заключается в ушивании культи прямой кишки наглухо и формировании одноствольной колостомы на передней брюшной стенке. В определенных случаях в последующем возможно восстановление непрерывности кишки. При этом культи прямой кишки часто уменьшается в размерах и окутывается спаечным процессом. Также возможно выполнение брюшно-анальной резекции прямой кишки с превентивной колостомой, при которой ободочную кишку вместо низведения в анальный канал выводят на переднюю брюшную стенку.

В последние годы в связи с развитием эндоскопической техники стало возможным эндоскопическое выполнение оперативных вмешательств на органах брюшной полости, а также на толстой кишке. Это уменьшает болевой синдром, травматичность доступа, сокращает среднюю длительность пребывания больного в стационаре в послеоперационном периоде, сроки применения опиоидных анальгетиков.

Лечение ранних стадий заболевания — I стадия (с T_{is} – $T_1sm_{1-2}N_0$)

Используют только хирургическое лечение. При опухолях с T_1N_0 , pT_1sm_{1-2} (размеры опухоли до 3 см, занимает не более 30% окружности кишки, подвижная, умеренно или высокодифференцированная аденокарцинома) возможно выполнение трансанальной эндоскопической резекции (ТЕО, ТЕМ, ТАМIS), сопровождающейся полнослойным иссечением стенки кишки с прилежащей мезоректальной клетчаткой и ушиванием дефекта. При выявлении после морфологического исследования удаленной трансанально опухоли факторов негативного прогноза (стадия $\geq pT_1sm_3$, поражение краев резекции, сосудистая или периневральная инвазия, низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома) выполняют стандартную операцию с тотальной мезоректумэктомией (ТМЕ).

Лечение локализованного рака средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки, II стадия ($T_{1-3a,b}N_0$), рака нижнеампулярного отдела прямой кишки ($T_1N_0M_0$)

Только хирургическое лечение. Выполняют операцию с тотальной мезоректумэктомией. При верхнеампулярной локализации рака допустима частичная мезоректумэктомия. Адьювантную терапию обычно не проводят, но этот вариант можно рассмотреть у отдельных пациентов с T_{3a-b} при наличии неблагоприятных факторов риска (низкая дифференцировка опухоли, менее 12 исследованных лимфатических узлов, сосудистая и периневральная инвазия).

Лечение местнораспространенных стадий заболевания (II–III стадии — с $T_{3c-4}N_0$, $sT_{1-4}N+$), $T_2N_0M_0$ при нижнеампулярной локализации рака прямой кишки

Обязательный компонент лечения в этих случаях — предоперационная крупнофракционная лучевая (5 фракций по 5 Гр) или химиолучевая терапия.

Проведение предоперационной химиотерапии или лучевой терапии достоверно снижает число рецидивов, не влияя на общую выживаемость. При проведении лучевой терапии в режиме 5 фракций по 5 Гр хирургическое вмешательство выполняют в течение 3 сут после ее завершения (допустимо хирургическое лечение через 4–6 нед после ее завершения). Проведение хирургического лечения в интервале от 3 сут до 4 нед после завершения лучевой терапии может быть связано с повышенным риском послеоперационных осложнений и не рекомендовано. При подозрении на вовлечение CRM по данным предоперационного обследования или низко расположенных опухолях показано проведение химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию, возможно — до СОД 50–52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию, на фоне терапии фторпиримидинами). Хирургическое вмешательство выполняют через 6–8 нед после завершения химиолучевой терапии. Добавление в режимы химиолучевой терапии оксалиплатина, иринотекана и моноклональных антител не улучшает результаты.

При местнораспространенных первично неоперабельных опухолях (cT_4N_{0-2}) на первом этапе обязательно проводят одновременную химиолучевую терапию (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию, возможно — до СОД 50–52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию, на фоне терапии фторпиримидинами). Хирургическое вмешательство выполняют через 6–8 нед после завершения химиолучевой терапии в случае объективного ответа.

В сравнении с послеоперационной химиолучевой терапией эффективность предоперационной химиолучевой терапии выше, а токсичность меньше, поэтому последнюю считают более предпочтительной. Тем не менее, если лучевую терапию не провели до операции, а у пациента обнаружена опухоль $pT_{3-4}N_{0-2}$, $pT_{1-4}N_{1-2}$ или вовлечение CRM, то показано проведение послеоперационной химиолучевой терапии (до 50,4 Гр по 1,8 Гр за фракцию, возможно — до СОД 50–52 Гр с РОД 2 Гр за фракцию, на фоне терапии фторпиримидинами) с последующей адъювантной химиотерапией. Суммарная продолжительность лечения составляет 6 мес. Лишь при некоторых высоко расположенных опухолях pT_3N_0 после радикально выполненного вмешательства и без отрицательных прогностических факторов возможен отказ от проведения лучевой терапии и адъювантной химиотерапии.

Адъювантную химиотерапию назначают пациентам с $pT_{x-4}N_0$ или $pT_{1-4}N+$, если до операции химиотерапию не проводили. Даже если в результате проведенного предоперационного химиолучевого лечения имеет место уменьшение стадии вследствие объективного эффекта, то необходимо проводить адъювантную химиотерапию исходя из данных предоперационного стадирования ($cT_{3-4}N_0$ или $cT_{1-4}N+$). Пациенты, достигшие полного лечебного патоморфоза опухоли после химиолучевой терапии, имеют благоприятный прогноз и могут быть после операции оставлены под наблюдением. Общая продолжительность адъювантной химиотерапии, включая пред- или послеоперационную химиолучевую терапию, должна составлять 6 мес.

Отдаленные результаты

По обобщенным данным отечественных и зарубежных авторов, общая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения рака прямой

кишки колеблется от 34 до 70%. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах снижает 5-летнюю выживаемость до 40% (против 70% без метастазов). Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения рака прямой кишки в зависимости от стадии опухолевого процесса составляет: при I стадии — до 80%; при II стадии — 75%; в стадии $T_3N_0M_0$ после хирургического вмешательства — 50–55%, после комбинированного лечения — 60–65%; в стадии $T_3N_1M_0$ — соответственно 25–30% и 50–55%; в стадии $T_4N_{0-1}M_0$ — только 10–15%. Общепризнанные факторы прогноза у больных раком прямой кишки — стадия заболевания (определяемая в том числе поражением регионарных лимфатических узлов), гистологический вариант опухоли и возраст пациента.

Глава 15

РАК ПЕЧЕНИ

Первичные злокачественные опухоли печени — несколько заболеваний, различных по особенностям клинической картины и прогнозу. Наиболее распространенные варианты — гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), который встречается по различным оценкам у 70–90% пациентов, а также рак внутриспеченочных желчных протоков, или внутриспеченочный холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), встречаемый в 10–20% случаев. Первичные опухоли печени — важная проблема онкологии, тесно связанная с распространенностью вирусных гепатитов и злоупотребления алкоголем. В то же время, при правильной организации скрининга в группах риска по развитию ГЦР возможно значительное улучшение результатов лечения. Внедрение в практику трансплантации печени, определение показаний к резекционным вмешательствам, появление новых вариантов таргетной и иммунотерапии позволили добиться значительных успехов в лечении ГЦР в последние годы. Успехи в лечении внутриспеченочного ХЦР пока значительно скромнее, однако и здесь отмечают некоторое улучшение результатов благодаря сочетанию хирургии и цитотоксической лекарственной терапии.

До пандемии COVID-19 (2019 г.) рак печени и внутриспеченочных желчных протоков был выявлен более чем у 9 тыс. пациентов, что составляет 1,5% среди всех выявленных в России новообразований. Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения составляют 5,4 для мужчин и 2,1 для женщин. При этом с 2009 по 2019 г. отмечен значительный рост числа заболевших: прирост стандартизованного показателя заболеваемости достиг 29,8%, что уступает лишь темпам прироста заболеваемости меланомой кожи и раком щитовидной железы. В мире есть эндемичные регионы по данному заболеванию (преимущественно страны Восточной Азии), за счет которых по данным GLOBOCAN рак печени занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости (4,7% в 2020 г.). При этом стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения также имеют выраженные половые различия: 14,1 — для мужчин; 5,2 — для женщин.

В структуре смертности от онкологических заболеваний в нашей стране рак печени и внутриспеченочных желчных протоков занимает 3,5% — 10 430 пациентов в 2019 г. Однако по темпу прироста стандартизованного показателя смертности на 100 тыс. населения рак печени лишь на 0,08% уступает лидирующему в России раку поджелудочной железы: 5,65% за последние 10 лет. Следует отметить, что в мире в 2020 г. рак печени привел к смерти более 830 тыс. человек, что соответствует 8,3% и третьему месту в структуре смертности после рака легкого и толстой кишки.

Факторы риска и предраковые состояния

ГЦР — чрезвычайно разнородная группа опухолей, как на гистологическом, так и на молекулярном уровне. Показано, что различные морфологические варианты ГЦР развиваются на фоне целого ряда разнообразных генетических нарушений и нередко сопровождаются вариабельным прогнозом.

При наличии у пациента цирроза печени в качестве фонового заболевания развитие ГЦР представляют ступенчатым процессом накопления молекулярных и морфологических нарушений. К ранним гистологическим признакам злокачественной трансформации ткани печени относят повышение клеточной плотности, ядерно-цитоплазматического отношения, появление псевдожелез и непарных артерий. Признаками развившегося рака служат как нарушения печеночной архитектоники (утрата синусоидальной выстилки, формирование псевдожелез, стромальная инвазия), так и цитологические отклонения (повышение клеточной плотности и наличие атипии).

Транскриптомный анализ и определение профиля экспрессии генов позволили выделить несколько вариантов ГЦР, которые можно разделить на две большие молекулярно-генетические подгруппы: непролиферативный и пролиферативный ГЦР. К первой подгруппе, относительно более благоприятной по прогнозу, относятся опухоли с сохраненной экспрессией маркеров печеночно-клеточной дифференцировки (низкая пролиферативная активность). Обычно это высокодифференцированные образования, для которых характерна хромосомная стабильность и активация сигнального пути Wnt/ β -катенин. Во вторую подгруппу объединяют опухоли с более агрессивным фенотипом (высокая пролиферативная активность, часто низкая степень дифференцировки) на фоне активации сигнальных путей, участвующих в работе клеточного цикла. Для них характерны хромосомная нестабильность, мутации TP53, активация путей PI3K/AKT и/или MAPK. Обычно у пациентов с такими опухолями выше уровень α -фетопротейна в сыворотке крови и неблагоприятный прогноз.

Выделяют следующие распространенные подтипы ГЦР.

- ▶ ГЦР с мутацией CTNNB1 (ген, кодирующий β -катенин) — около 10–20% случаев. Обычно это крупные опухоли с относительно благоприятным прогнозом.
- ▶ Макротрабекулярно-массивный вариант — 10–20% случаев. Чаше развивается на фоне вирусного гепатита В, сопровождается активацией неоангиогенеза, высоким уровнем α -фетопротейна, характеризуется неблагоприятным течением.
- ▶ ГЦР на фоне стеатогепатита — около 10% случаев. Чаше встречается у пациентов с метаболическими нарушениями, без сателлитных узлов и сосудистой инвазии.
- ▶ Скиррозный вариант — 5% оперированных пациентов. Выраженная фиброзная строма, активация сигнального пути TGF β и генов, отвечающих за формирование раковых стволовых клеток (CK7, CK19, TNY1, CD133).
- ▶ Лимфоэпителиомоподобный вариант — менее 5% случаев. Характерны массивная лимфоидная инфильтрация, экспрессия PD1 и PD-L1. Достаточно благоприятный прогноз.

- ▶ Фиброламельлярный рак — детально описанный редкий (<1%) вариант опухоли, обычно развивающийся у молодых пациентов без факторов риска, с частым лимфогенным метастазированием и относительно благоприятным прогнозом после радикального хирургического лечения.

С точки зрения морфологии выделяют три основные макроскопические формы ГЦР:

- ▶ узловую, характерную для пациентов с циррозом, для которой типично наличие хорошо очерченного опухолевого узла;
- ▶ массивную, нередко встречающуюся при отсутствии цирроза, для которой характерно наличие крупной опухоли с/без сателлитных очагов;
- ▶ диффузную, при которой в ткани печени обнаруживают множественные мелкие опухолевые узлы.

Важный признак ГЦР — склонность к макрососудистой инвазии с формированием опухолевых тромбов в системе воротной вены и/или печеночных вен.

Внутрипеченочный ХЦР развивается проксимальнее желчных протоков второго порядка, т.е. на уровне сегментов печени. По характеру роста выделяют узловую форму (60–80%), перидуктальную инфильтративную (15–35%) и внутрипротоковую (10%). До 25% случаев сочетают признаки узловой и перидуктальной форм роста. Это наиболее агрессивный вариант опухоли, для которого характерна чрезвычайно низкая продолжительность жизни пациентов. Как и для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, для внутрипеченочного ХЦР характерны выраженная десмопластическая реакция, частое поражение лимфатических узлов, периневральная инвазия. Крайне редко встречается предшественник ХЦР — внутрипротоковая папиллярная билиарная неоплазия.

Цирроз печени

Корреляция между циррозом печени и развитием рака печени установлена давно. Наличие у пациента цирроза повышает вероятность развития ГЦР более чем в 30 раз, а риск развития ХЦР — в 10–20 раз. Одной из вероятных причин такой устойчивой и сильной корреляционной связи может быть то, что цирроз — исход других процессов, потенциально влияющих на возникновение рака, прежде всего вирусных гепатитов и злоупотребления алкоголем. Изменения гистоархитектоники печеночной паренхимы отмечают и у пациентов с метаболическими и генетическими заболеваниями, повышающими риск развития рака печени. Важным обстоятельством считают то, что у значительной части пациентов начальные проявления цирроза не приводят к возникновению жалоб и иных клинически значимых признаков заболевания, что затрудняет диагностику рака. Так, приблизительно у 20% пациентов с впервые выявленным ГЦР одновременно с онкологическим процессом диагностируют и цирроз, а иногда и вирусный гепатит. В целом наличие у пациента хронического заболевания печени можно считать фактором, повышающим вероятность развития ГЦР. В то же время, нельзя забывать и о том, что даже при отсутствии цирроза и иных факторов риска существует вероятность развития у пациента первичного рака печени.

Вирусные гепатиты В и С

Вирусные гепатиты В и С — основной этиологический фактор развития ГЦР. Так, в США 45–55% случаев ГЦР развиваются на фоне вирусного гепатита С, а 10–15% — на фоне вирусного гепатита В; приблизительно у 5% пациентов встречается коинфекция. В мире до 60% случаев развития цирроза печени развиваются именно при наличии вирусного гепатита, а 80–90% пациентов с ГЦР страдают циррозом. Вероятность развития ХЦР при наличии вирусного гепатита В или С возрастает примерно в два раза. В Африке дополнительным фактором риска служит употребление в пищу продуктов, пораженных плесневыми грибами-продуцентами афлатоксина В₁, который действует как мощный канцероген.

При наличии вирусного гепатита В вероятность заболеть ГЦР повышается в 15–20 раз, а ХЦР — в 4–6 раз (преимущественно генотипы С и D). Успешная противовирусная терапия позволяет не только замедлить развитие цирроза, но и приблизительно в два раза уменьшить вероятность развития ГЦР. Для ХЦР на фоне вирусного гепатита В характерны узловая форма роста, формирование капсулы, низкая частота лимфогенного метастазирования и, в целом, более благоприятный прогноз после хирургического лечения.

Вирусный гепатит С — ведущая причина развития ГЦР в мире и в нашей стране. Его наличие повышает вероятность развития опухоли приблизительно в 17 раз (особенно выражен данный эффект у генотипа 1b). В редких случаях ГЦР развивается еще до возникновения цирроза печени, на фоне фиброза печеночной паренхимы, риск развития ХЦР в этом случае повышен в 2–4 раза. Влияние противовирусных препаратов последнего поколения (прямого действия) на риск развития ГЦР у излечившихся от вирусного гепатита В пациентов пока не изучено.

Алкоголь и курение

Учитывая распространенность злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости, повышение вероятности развития ГЦР у данной группы пациентов в 1,5–3 раза имеет существенное значение, отвечая за развитие 13–23% случаев. Пороговые значения длительности и количества употребления алкоголя пока не определены, однако в любом случае злоупотребление алкоголем приводит к хроническому поражению печени и, следовательно, повышает вероятность развития рака.

Международное агентство по изучению рака (IARC) ВОЗ признает курение фактором риска по развитию рака печени. Вероятность развития рака печени у активных курильщиков повышается на 51%. Также в популяционных исследованиях показано, что курение значительно повышает риск развития ХЦР.

Метаболические факторы

Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических нарушений стремительно растет как в мире, так и в нашей стране. Постепенно неалкогольная жировая болезнь печени становится ведущей причиной развития цирроза печени в развитых странах, а также непосредственно влияет на разви-

тие ГЦР у пациентов без признаков цирроза. В то же время, риск развития ГЦР на фоне неалкогольного стеатогепатита существенно ниже, чем при наличии вирусного гепатита В или С. Ряд исследований также показывает, что сахарный диабет 2-го типа, а также ожирение, особенно за счет висцерального жира, могут быть независимыми от неалкогольного стеатогепатита факторами риска по развитию как ГЦР, так и ХЦР.

Генетические факторы

Несколько наследственных синдромов и заболеваний могут повышать вероятность развития у пациента ГЦР. Так, фактором риска служит наличие гемохроматоза — заболевания, для которого характерно накопление железа в ткани печени и развитие цирроза. Дефицит α_1 -антитрипсина, острая интермиттирующая порфирия и порфирия тарда также в десятки раз повышают вероятность развития ГЦР на фоне цирроза печени.

Специфические факторы риска развития холангиоцеллюлярного рака

Среди врожденных аномалий развития желчных протоков нужно помнить о врожденных кистах, которые считают предраковым состоянием. В частности, развитие внутрипеченочного ХЦР возможно при наличии у пациента множественных кист или кистозной трансформации внутрипеченочных желчных протоков (типы IVa и V по классификации Тодани, болезнь Кароли).

Первичный склерозирующий холангит, для которого характерно формирование множественных рубцовых стриктур желчных протоков, также приводит к резкому повышению вероятности развития ХЦР, по-видимому, на фоне инфицирования желчи и хронического воспаления.

Редко причиной развития ХЦР может стать гепатолитиаз, или образование конкрементов во внутрипеченочных желчных протоках — состояние, характерное преимущественно для людей азиатского происхождения.

Наконец, в некоторых регионах России ХЦР может развиваться на фоне хронической паразитарной инфекции — описторхоза или клонорхоза.

Факторы, обладающие протективным эффектом

В последние годы появился ряд крупных обсервационных исследований, подтверждающих снижение риска развития рака печени (как ГЦР, так и ХЦР) на фоне приема метформина, статинов, ацетилсалициловой кислоты (Аспирин®), а также при постоянном употреблении кофе. Пока отсутствуют проспективные исследования, подтверждающие возможность использования метформина и других препаратов с целью профилактики развития ГЦР в группах риска.

Клиническая картина

Развитие ГЦР у пациентов с циррозом печени начинается с появления диспластических узлов, которые можно выявить методами лучевой диагностики. Небольшие опухоли печени обычно бессимптомны. При распространенных вариантах заболевания могут развиваться механическая и/или паренхиматозная желтуха, потеря веса, слабость или боль в правом подреберье. У некоторых па-

пациентов развиваются гепатомегалия и асцит. Редко встречаются паранеопластические синдромы, такие как эритроцитоз, гиперкальциемия, гипогликемия. Характерно метастатическое поражение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, общей печеночной артерии, чревного ствола (регионарные). Отдаленные метастазы чаще поражают легкие, надпочечники, брюшину и кости.

Признаки внутрипеченочного ХЦР обычно неспецифичны, поскольку опухоль развивается проксимальнее долевых желчных протоков и редко вызывает механическую желтуху. Пациенты могут отмечать дискомфорт и боли в правом подреберье, иногда снижение массы тела. В связи с отсутствием специфических проявлений диагноз обычно устанавливают либо случайно при обследовании по поводу других состояний, либо на распространенной стадии развития процесса.

Диагностика

Основную роль в диагностике опухолевого поражения печени играют методы лучевой диагностики. Если пациент проходит обследование в рамках программы скрининга, то наиболее часто при УЗИ брюшной полости выявляют узел, злокачественную природу которого подтверждают с помощью КТ, МРТ или биопсии (см. ниже). Обычно у таких пациентов заболевание протекает бессимптомно и диагностируется на ранней стадии. У остальных пациентов обычно диагностируют крупные распространенные опухоли, нередко проявляющиеся, например, развитием асцита на фоне опухолевого тромбоза воротной вены.

При наличии у пациента цирроза диагностическая точность КТ или МРТ с внутривенным контрастированием очень высока: узлы ГЦР гиперваскулярны в артериальную фазу и гиподенсны по отношению к паренхиме печени в венозную и/или отсроченную фазы. Для оценки риска малигнизации у пациентов с циррозом возможно использование рентгенологической классификации LI-RADS: классы 4 и 5 соответствуют высокой и крайне высокой вероятности злокачественной природы опухоли. В таких ситуациях верификация с помощью биопсии не требуется.

Биопсия печени (предпочтительно выполнять толстоигольную кор-биопсию с получением столбика ткани для полноценного морфологического и иммуногистохимического исследования) показана при наличии подозрительного по данным КТ или МРТ образования в нецирротической печени, а также при наличии сомнительных находок у пациента с циррозом. В последнем случае перед проведением биопсии необходимо тщательно оценить показатели свертывающей системы крови. Кроме того, биопсию можно не выполнять при наличии декомпенсированного цирроза, не позволяющего провести противоопухолевое лечение.

Обычно на компьютерной томограмме ХЦР — гиподенсная опухоль с периферическим характером контрастирования как в артериальную, так и в венозную фазу. Приблизительно у половины пациентов отмечают расширение желчных протоков проксимальнее опухоли. Реже встречается втяжение капсулы печени в области образования. Также в отличие от ГЦР у значительной части пациентов (до трети) может присутствовать канцероматоз брюшины, что делает важным этапом предоперационной диагностики при наличии крупной опухоли диагностическую лапароскопию.

Скрининг

Учитывая относительную редкость первичных опухолей печени, программы скрининга разработаны для групп риска. В первую очередь, это пациенты с циррозом печени вирусной или алкогольной этиологии, с неалкогольным стеатогепатитом, гемохроматозом и другими генетическими факторами риска, первичным склерозирующим холангитом. При отсутствии цирроза к группе риска иногда относят пациентов, страдающих гепатитом В.

Наиболее часто в качестве скрининга используют сочетание УЗИ печени и оценку уровня α -фетопротейна в сыворотке крови. Использование α -фетопротейна повышает чувствительность УЗИ с 78 до 97%. Повышение уровня α -фетопротейна (любое превышение нормы!) либо наличие по данным УЗИ узлов размером 10 мм и более требуют проведения КТ или МРТ с внутривенным контрастированием. Иногда оценивают динамику уровня α -фетопротейна, например прогрессивное увеличение показателя более чем на 7 нг/мл в месяц. При нормальном уровне α -фетопротейна и наличии узлов размером < 10 мм повторное обследование проводят через 3–6 мес; если УЗИ не показывает наличия узлов в ткани печени, то интервал для скрининга составляет 6 мес.

Лечение

Хирургическое лечение

Большое значение с точки зрения лечения ГЦР имеет так называемая Барселонская классификация рака печени (BCLC). Во многих специализированных центрах лечебный алгоритм выстраивают именно в соответствии с этой классификацией. Так, 0 стадия по BCLC соответствует одиночной опухоли размером менее 2 см при наличии цирроза класса А по классификации Чайлда–Пью и удовлетворительном общем состоянии пациента, а также отсутствии признаков сосудистой инвазии. Таким пациентам рекомендовано выполнять абляцию под контролем УЗИ или КТ либо резекцию печени. Результаты радиочастотной или микроволновой абляции могут быть сопоставимы с результатами хирургии только у пациентов с небольшими (< 3 см) опухолями, расположенными далеко от крупных сосудов и желчных протоков. Однако в целом ряде сравнительных исследований было показано преимущество резекционного подхода (при большем числе хирургических осложнений). Показано, что радикальная резекция печени позволяет достичь 5-летней общей выживаемости > 50% (по некоторым данным — до 70% при сохранной функции печени). Альтернативой при неудовлетворительной функции печени может быть пересадка печени, поскольку резекция возможна лишь в ограниченном объеме у небольшого числа пациентов с циррозом класса В по Чайлд–Пью.

При наличии рака стадии А по BCLC (единичный узел или до трех узлов размером менее 3 см) при нормальном уровне билирубина и нормальном давлении в воротной вене возможны резекция или абляция; при наличии портальной гипертензии и других признаков цирроза класса В рассматривают вариант трансплантации печени. Некоторые исследователи считают, что противопоказанием

к резекционной хирургии служит не столько наличие портальной гипертензии как таковой, а снижение уровня альбумина и другие биохимические признаки нарушения функции печени. Важно отметить, что приблизительно у трети пациентов с одиночными опухолями размером более 10 см нет сосудистой инвазии и, следовательно, можно рассматривать резекцию печени как потенциально излечивающее вмешательство. При планировании резекции у пациентов с множественными очагами и признаками макрососудистой инвазии нужно помнить о том, что вероятность рецидива чрезвычайно высока и 5-летняя общая выживаемость достигает лишь 35% и 20% соответственно.

Важнейший этап при планировании резекции печени — оценка объема будущего остатка печени (FLR), который при наличии цирроза должен составлять не менее 40%. Наиболее распространенный способ оценки объема остатка печени — КТ-волюметрия, или оценка объема с помощью КТ. При дефиците объема будущего остатка печени можно выполнить эмболизацию долевой воротной вены, которая обеспечивает викарную гипертрофию остающейся доли печени и позволяет через 5–6 нед выполнить резекцию (гемигепатэктомию). Реже используют один из вариантов методики ALPPS (одномоментное разделение паренхимы печени и перевязка долевой воротной вены), которая позволяет обеспечить рост остатка печени в течение 1–2 нед, однако сопровождается большим числом осложнений.

При множественном поражении печени, классе цирроза А или В по Чайлд–Пью, удовлетворительном состоянии пациента (стадия по BCLC) рекомендовано проведение одного или нескольких сеансов трансартериальной химиоэмболизации или радиоэмболизации препаратами иттрия-90. Показано, что эти две методики сопоставимы по выживаемости пациентов, однако радиоэмболизация сопровождается более длительным временем до прогрессирования, меньшей токсичностью, менее выраженным болевым синдромом. При сравнении радиоэмболизации с таргетной терапией мультиткиназными ингибиторами I поколения (сорафениб) при местнораспространенном ГЦР были показаны сопоставимая эффективность и большая безопасность эмболизации.

Перспективным подходом для пациентов с нерезектабельным местнораспространенным ГЦР представляется сочетание трансартериальной химиоэмболизации и последующей радиочастотной абляции либо стереотаксической радиохирургии.

При наличии у пациента резектабельной формы внутрипеченочного ХЦР хирургическое лечение должно включать резекцию печени в объеме R_0 , в том числе при необходимости можно выполнять резекцию сосудистых структур, также необходимо выполнение лимфаденэктомии по ходу печеночно-дуоденальной связки и общей печеночной артерии и удаление ретропанкреатических лимфатических узлов.

Трансплантация печени

Традиционно трансплантацию печени рассматривают как метод выбора у пациентов с ранними формами ГЦР (критерии UNOS — одиночный очаг размером 2–5 см или 2–3 очага размером 1–3 см, без признаков макрососудистой

инвазии и внепеченочных метастазов; уровень α -фетопротеина < 1000 нг/мл) и циррозом печени класса В–С по Чайлд–Пью. Прямое сравнение результатов резекции и трансплантации печени при циррозе класса А и соответствии пациента критериям UNOS не проводили, решение принимают на междисциплинарном консилиуме индивидуально. При наличии большого листа ожидания на пересадку печени возможно проведение так называемой переходной терапии: различные локальные методы воздействия (радиочастотная или микроволновая абляция, трансартериальная химио- или радиоэмболизация) используют для того, чтобы стабилизировать состояние пациента на время ожидания трансплантата. У некоторых пациентов аналогичные подходы используют для того, чтобы уменьшить размеры опухоли и обеспечить соответствие критериям трансплантации.

Значение ортотопической трансплантации печени при внутрипеченочном ХЦР на сегодняшний день находится в стадии изучения.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в целом не оказывает значимого влияния на отдаленные результаты лечения рака печени. Однако в настоящее время изучают возможности применения стереотаксической абляционной радиохирургии у неоперабельных пациентов с единичными очагами первичной или рецидивной опухоли.

Лекарственная терапия

Неoadъювантная химиотерапия

В настоящее время нет исследований, демонстрирующих эффективность данного подхода при ГЦР. В то же время, учитывая неблагоприятный прогноз и отсутствие эффективной иммунной или таргетной терапии, при ХЦР роль неoadъювантной цитотоксической терапии как метода селекции пациентов с более благоприятным прогнозом для хирургического лечения продолжают изучать.

Адъювантная терапия

Исследований, обосновывающих необходимость адъювантной лекарственной терапии при ГЦР, нет. Существуют данные о снижении риска прогрессирования заболевания при использовании в послеоперационном периоде противовирусной терапии у пациентов с вирусным гепатитом В. В настоящее время активно изучают возможности адъювантной таргетной (антиангиогенной), а также иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Показано, что после резекции печени по поводу ХЦР адъювантная химиотерапия капецитабином в монорежиме позволяет увеличить выживаемость. Иногда используют сочетание капецитабина и гемцитабина.

Паллиативное лекарственное лечение

В настоящее время предпочтительным режимом 1-й линии лекарственной терапии считают комбинацию атезолизумаба (ингибитор контрольных точек иммунитета) и бевацизумаба (антиангиогенное моноклональное антитело), которая обеспечивает медиану общей выживаемости 19,2 мес. Менее предпо-

читительные варианты — использование пероральных мультиткиназных ингибиторов ленватиниба или сорафениба, при этом первый из них выигрывает при прямом сравнении (медиана общей выживаемости — 13,6 мес против 12,3 мес; отношение рисков — 0,92 в пользу ленватиниба).

В последующих линиях лечения также применяют различные мультиткиназные ингибиторы или ингибиторы контрольных точек иммунитета.

При лечении нерезектабельного или метастатического ХЦР рекомендовано использовать в 1-й линии комбинацию гемцитабина и цисплатина; при прогрессировании используют схему FOLFOX (фторурацил, кальция фоллинат, оксалиплатин), реже — другие комбинации.

Отдаленные результаты и особенности наблюдения

Несмотря на наличие четко очерченной группы риска для ГЦР — пациенты с вирусными гепатитами В и С — в 2019 г. в России рак печени и внутрипеченочных желчных протоков был диагностирован на I–II стадии лишь у 14,9% пациентов, еще у 23,6% была выявлена III стадия и у 57,6% пациентов обнаружили IV стадию опухоли. Поздняя выявляемость, наличие у многих пациентов декомпенсированного цирроза печени и недостаток эффективных способов лечения приводят к тому, что показатель годичной летальности при раке печени достигает 66,5%. Показатель 5-летней выживаемости при внутрипеченочном ХЦР не превышает 18%.

Наблюдение пациентов после радикального хирургического лечения проводят каждые 3 мес в течение первого года и далее 1 раз в полгода. Нельзя исключать, что в ближайшие годы в практику войдут исследуемые в настоящее время схемы адъювантной лекарственной терапии. Важный фактор, определяющий тактику диспансерного наблюдения, — наличие у пациента вирусных гепатитов. Необходимо помнить, что назначение пациенту лекарственной терапии вирусного гепатита в соответствии с актуальными рекомендациями потенциально способно значительно улучшить прогноз для жизни больного. Таким образом, большинство пациентов с первичными опухолями печени должны наблюдаться не только у онколога, но и у врача-инфекциониста или гастроэнтеролога в зависимости от вида фонового заболевания печени.

Глава 16

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы — одна из наиболее сложных проблем в современной онкологии, что объясняется отсутствием ранних признаков заболевания, трудностями диагностики, относительной резистентностью к лучевому и лекарственному лечению и в целом крайне неблагоприятным прогнозом. В то же время, в последние годы медиана выживаемости пациентов с резектабельными опухолями поджелудочной железы значительно возросла благодаря развитию хирургии и появлению более эффективных режимов адъювантной лекарственной терапии. Важнейшая задача ближайших десятилетий — поиск ранних предикторов развития рака поджелудочной железы и формирование эффективной стратегии скрининга этого заболевания.

До пандемии COVID-19 (2019 г.) рак поджелудочной железы занимал 11 место в структуре онкологических заболеваний в России (3,1% — 19 930 заболевших). Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения составляют 9,3 для мужчин и 5,7 для женщин. При этом с 2009 по 2019 г. отмечают постоянный рост числа заболевших: абсолютное число вновь выявленных случаев заболевания возросло на 30,1% среди мужчин и на 40,6% среди женщин (35,8% для обоих полов). Ожидаемый прирост заболеваемости в России к 2040 г. составляет еще около 18%, а в странах Европы может превысить 30%. Как и в большинстве развитых стран, быстрый рост заболеваемости в значительной мере объясняется увеличением средней продолжительности жизни. Средний возраст заболевших неуклонно растет и в 2019 г. составлял 67,9 лет.

Несмотря на относительно небольшую долю в структуре заболеваемости, по смертности от онкологических заболеваний рак поджелудочной железы находится на пятом месте (6,7% — 19 594 пациента), а среди женщин поднялся на четвертую позицию (7,3%), уступая лишь РМЖ, раку толстой кишки и желудка. По темпу прироста стандартизованного показателя смертности на 100 тыс. населения рак поджелудочной железы занимает лидирующее место в России: 5,7% за последние 10 лет. Важная причина — поздняя выявляемость: до пандемии в России рак поджелудочной железы диагностировали на I–II стадии лишь у 20,6% пациентов, еще у 17,2% его выявляли на III стадии и у 59,5% пациентов — на IV стадии. Следует отметить, что в США к 2040 г. рак поджелудочной железы по прогнозам будет находиться на третьем, а по некоторым оценкам даже на втором месте в структуре смертности от онкологических заболеваний.

Поздняя выявляемость наряду с отсутствием достаточно эффективных способов лечения приводят к тому, что показатель годичной летальности при раке

поджелудочной железы наиболее высок среди всех форм злокачественных новообразований, он достигает 67,3%. Показатель 5-летней выживаемости среди пациентов всех стадий составляет около 6%.

Факторы риска и предраковые состояния

Протоковая аденокарцинома составляет до 80% злокачественных опухолей поджелудочной железы. Реже встречаются нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома и другие, еще более редкие гистологические варианты.

Наиболее часто предшественником протоковой аденокарциномы становится панкреатическая интраэпителиальная неоплазия — неинвазивное микроскопическое (обычно <0,5 см) поражение эпителия протоков железы. Для панкреатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени дифференцировки характерны мутации в онкогене *KRAS* и укорочение теломер. Драйверные мутации в генах *p16*, *CDNK27*, *p53* и *SMAD4* встречаются при низкодифференцированных панкреатических интраэпителиальных неоплазиях и инвазивном раке. Также в процессе развития протоковой аденокарциномы возникают нарушения сигнальных путей *notch* и *sonic hedgehog*.

Другие варианты предраковых изменений — внутрипротоковые папиллярно-муцинозные опухоли, особенно в случае поражения главного панкреатического протока, и муцинозные кистозные неоплазии. Математическое моделирование позволило установить, что этапное развитие инвазивной протоковой аденокарциномы из предшествующих предраковых изменений — длительный процесс, занимающий не менее 15 лет.

На основании детального геномного анализа выделяют несколько молекулярно-генетических подтипов рака поджелудочной железы:

- ▶ сквамозный, для которого характерен наиболее неблагоприятный прогноз;
- ▶ прогениторный;
- ▶ иммуногенный;
- ▶ эндокринно-экзокринный.

В то же время, на сегодняшний день молекулярно-генетическую классификацию рака поджелудочной железы еще продолжают уточнять, поэтому она не оказывает влияния на тактику лечения.

Среди немодифицируемых факторов риска выделяют генетическую предрасположенность (около 10% пациентов, см. раздел «Скрининг»), пожилой возраст, мужской пол и ряд других. Следует особенно подчеркнуть, что пик заболеваемости приходится на пациентов старческого возраста, в то время как в возрасте до 30 лет протоковый рак поджелудочной железы встречается чрезвычайно редко. Интересно, что крупные проспективные исследования подтвердили наличие протективного эффекта у I (0) группы крови, хотя механизм этого эффекта до конца не ясен.

Пока не удастся до конца определить взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. С одной стороны, в ряде метаанализов показано, что наличие сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типа приблизительно в два раза повышает вероятность развития у пациента опухоли. В то же время, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, особенно впервые

развившиеся у пожилого пациента, — один из наиболее частых вариантов дебюта рака поджелудочной железы.

Среди модифицируемых факторов риска нужно выделить курение (риск повышен на 74% у активных курильщиков и 20% — у бросивших курить), а также избыточный вес и ожирение (риск возрастает приблизительно на 10% по мере увеличения индекса массы тела на каждые пять пунктов). Считают, что около 22% всех случаев рака поджелудочной железы в мире развиваются из-за курения и еще до 10% из-за ожирения. Значение других факторов риска, таких как наличие инфекции *H. pylori*, умеренное употребление алкоголя и красного мяса, а также низкая физическая активность, пока окончательно не определено.

Клиническая картина

Наиболее часто рак поражает головку поджелудочной железы (60–70%), реже — тело (15%) и хвост (15%). В редких случаях встречается диффузное поражение ткани железы.

У подавляющего большинства пациентов выявляют метастатические формы заболевания. Лимфогенное метастазирование чрезвычайно характерно; при этом вначале поражаются регионарные лимфатические узлы, расположенные вокруг поджелудочной железы, после чего могут развиваться отдаленные метастазы в аорто-кавальном промежутке. В целом отдаленные метастазы наиболее часто возникают в печени, далее поражаются легкие, кости и другие органы. Нередко развивается канцероматоз брюшины. Последний, особенно в сочетании с характерным для опухолей головки и тела поджелудочной железы сужением или тромбозом мезентерико-портального венозного ствола, может приводить к быстрому накоплению асцита на финальных стадиях развития болезни.

Характерная форма распространения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы — периневральный рост вдоль верхнего брыжеечного и чревного нервных сплетений. Это приводит к высокой частоте недостаточной радикальности хирургического лечения, а также к появлению у пациентов с распространенными опухолями интенсивного болевого синдрома, с трудом купируемого наркотическими анальгетиками.

Наиболее частая форма дебюта заболевания — нарушение толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Этот факт требует тщательного обследования состояния поджелудочной железы у пожилых пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена; предпочтительно использовать КТ или МРТ. При поражении головки поджелудочной железы частое и яркое клиническое проявление — развитие безболевого механической желтухи. Иногда в таких случаях при пальпации живота можно определить дно увеличенного желчного пузыря (симптом Курвуазье). В некоторых случаях наряду с нарушением проходимости желчных путей может развиться стеноз выходного отдела желудка или нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки. Опухоли, расположенные в теле или хвосте поджелудочной железы, обычно выявляют на ранней стадии случайно, при обследовании по поводу другого заболевания или при профилактическом осмотре.

Распространенные формы заболевания могут приводить к нарастанию тошноты, слабости, появлению болей в эпигастральной области, снижению веса. Для диссеминированного рака поджелудочной железы характерно быстрое нарастание кахексии, что обусловлено сочетанием анорексии, мальабсорбции и мальдигестии, а также выделением в кровь большого числа различных провоспалительных цитокинов.

Диагностика

Основную роль в диагностике опухолевого поражения поджелудочной железы играют методы лучевой диагностики. УЗИ брюшной полости нередко позволяет заподозрить наличие рака, однако не обладает достаточной точностью для стадирования процесса. Эзофагогастродуоденоскопию используют для выявления возможного сужения или инвазии опухоли в двенадцатиперстную кишку (в последнем случае проводят биопсию), однако этот метод не позволяет определить распространенность опухоли.

Определяющим методом исследования на сегодняшний день считают КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и использованием специализированного «панкреатического» протокола (табл. 16.1). Наиболее характерные признаки опухоли — наличие гиподенсного узла в ткани поджелудочной железы, расширение панкреатического протока отдельно или вместе с общим желчным протоком (симптом «двойного протока»). Оценку брюшной полости следует дополнять КТ грудной клетки в связи с высокой частотой метастазов рака поджелудочной железы в легкие.

Таблица 16.1. Методы лучевой диагностики при раке поджелудочной железы

Метод	Результативность	Особенности
КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, «панкреатический» протокол	Чувствительность — 90%; специфичность — 87%; точность — 89%	Толщина срезов ≤ 1 мм. Пероральный контраст — вода. Поздняя артериальная фаза. Портальная фаза. Мультипланарные реконструкции
МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием	Чувствительность — 93%; специфичность — 89%; точность — 90%	При аллергии на йодсодержащие контрастные препараты. При планировании хирургического лечения
ПЭТ-КТ	Чувствительность — 89%; специфичность — 70%; точность — 84%	Для оценки динамики после операции
Эндосонография + тонкоигольная аспирационная биопсия	Чувствительность — 85%; специфичность — 96%	Верификация процесса; оценка сосудистой инвазии

МРТ не уступает КТ по диагностической точности и имеет преимущества при выявлении небольших или изоденсных для КТ опухолей. При планировании радикальной операции МРТ — важное дополнение к КТ, поскольку позволяет выявить метастазы в печень дополнительно у 15–25% пациентов. ПЭТ-КТ обладает меньшей диагностической точностью на дооперационном

этапе, однако позволяет раньше, чем КТ или МРТ, выявить локальный рецидив. Эндосонография обладает высокой точностью в отношении сосудистой инвазии, а также позволяет провести тонкоигольную аспирационную биопсию. Это позволяет верифицировать опухоль при местнораспространенном или метастатическом процессе, а также перед проведением неoadъювантной терапии.

Таким образом, минимальный, но достаточный для большинства пациентов объем обследования включает эзофагогастродуоденоскопию, КТ грудной клетки и брюшной полости (с внутривенным контрастированием). Также все шире рекомендуют проведение молекулярно-генетического исследования у функционально сохранных (способных перенести лекарственную терапию) пациентов с нерезектабельными опухолями для выявления мутаций в генах *BRCA1/2* и генах репарации ДНК.

С точки зрения дифференциальной диагностики наибольшие затруднения может вызывать аутоиммунный панкреатит — редкое IgG₄-ассоциированное заболевание, ведущее к диффузному (реже очаговому) увеличению поджелудочной железы и прекрасно поддающееся терапии глюкокортикоидными гормонами. Для аутоиммунного панкреатита характерно утолщение поджелудочной железы на всем протяжении с периферическим ободком более интенсивного накопления контрастного препарата и множественными стриктурами (в отличие от рака!) главного панкреатического протока. Диагноз помогают установить наличие IgG₄ в крови пациентов либо иммуногистохимическое окрашивание препарата, полученного при толстоигольной биопсии.

Онкомаркеры

Единственный сывороточный маркер, имеющий клиническое значение при раке поджелудочной железы, — карбоангидратный антиген СА19-9. К сожалению, уровень СА19-9 может повышаться на фоне механической желтухи, холангита, хронического панкреатита, а у 15% пациентов синтез данной молекулы в принципе невозможен, что не позволяет использовать уровень СА19-9 для скрининга или диагностики рака. В то же время, если у пациента до начала лечения отмечено повышение уровня СА19-9, то в дальнейшем целесообразно использовать этот маркер в рамках динамического наблюдения для раннего выявления прогрессирования. Кроме того, высокий уровень СА19-9 (например, более 250 МЕ/мл) характерен для пациентов с метастатическим поражением, поэтому некоторые исследователи рекомендуют у пациентов с потенциально резектабельным процессом и выраженным повышением уровня СА19-9 выполнять диагностическую лапароскопию для исключения канцероматоза брюшины.

Скрининг

Популяционный скрининг рака поджелудочной железы не представляется возможным из-за недостаточно высокой заболеваемости, однако Международный консорциум по скринингу рака поджелудочной железы разработал рекомендации для людей с повышенным риском развития этого заболевания. Семейный рак поджелудочной железы возможен в том случае, если у обследу-

двоего имеется два и более страдающих раком поджелудочной железы родственников первой линии (родители, дети, родные братья и сестры). В частности, у людей с двумя заболевшими родственниками первой линии риск развития рака поджелудочной железы повышен в 6,4 раза, при наличии трех и более родственников первой линии риск повышен в 32 раза по сравнению с популяционным. Также участие в программах скрининга необходимо для всех пациентов с генетическими синдромами, повышающими риск развития рака поджелудочной железы на 5% и более (табл. 16.2).

Таблица 16.2. Вероятность развития рака поджелудочной железы в зависимости от генетических факторов

Синдром или состояние	Пораженные гены	Вероятность развития рака поджелудочной железы в течение жизни, %
Семейный рак поджелудочной железы	<i>BRCA2/PALB2/ATM</i>	40
Наследственный панкреатит	<i>PRSS1/SPINK1</i>	40
Синдром Пейтца–Егерса	<i>LKB1/STK1</i>	35
Синдром семейной атипичной множественной меланомы	<i>CDKN2a/CDK4</i>	17
Наследственный рак яичников и молочной железы	<i>BRCA1/2</i>	3-8
Синдром Ли–Фромени	<i>Trp53</i>	5-8
Кистозный фиброз (муковисцидоз)	<i>CFTR</i>	5
Наследственный неполипозный колоректальный рак / синдром Линча	<i>MLH1/MSH2/MSH6</i>	<5
Семейный аденоматозный полипоз	<i>APC</i>	<5
Синдром атаксии-телеангиэктазии	<i>ATM</i>	<5

Предпочтительный метод обследования в рамках скрининга — эндосонография, позволяющая сразу выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию при наличии подозрительных участков в ткани поджелудочной железы. Менее инвазивная альтернатива — МРТ. Рекомендовано начинать скрининг с возраста 40 лет или на 10 лет моложе дебюта заболевания у самого молодого из заболевших родственников и повторять его 1 раз в 1–3 года. При выявлении предраковых изменений или раннего рака поджелудочной железы рекомендовано хирургическое лечение различного объема.

Лечение

Хирургическое лечение

Радикальное хирургическое вмешательство в сочетании с пред- или послеоперационной химиотерапией — наиболее эффективный способ лечения рака поджелудочной железы. Цель операции — резекция в объеме R_0 , т.е. вмешательство, при котором в краях препарата нет клеток рака при микроскопическом исследовании.

При опухолях головки поджелудочной железы операцией выбора считают панкреатодуоденальную резекцию, подразумевающую удаление двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы до перешейка, желчно пузыря и общего желчного протока, а также лимфатических узлов гепато-дуоденальной связки, общей печеночной артерии и перипанкреатической области. Учитывая высокие показатели послеоперационной летальности и числа осложнений, рекомендовано проводить хирургическое лечение рака поджелудочной железы в высокоспециализированных центрах, выполняющих несколько десятков таких операций в год. Летальность в таких центрах может составлять до 3–5%, число осложнений обычно составляет 30–50% и более. При подозрении на инвазию в верхнюю брыжеечную или воротную вену, либо короткий сегмент общей печеночной артерии, выполняют их резекцию с формированием вено-венозного анастомоза или, реже, с протезированием. Показано, что венозная инвазия не ухудшает прогноз в отличие от поражения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии. В крупных специализированных учреждениях результаты лапароскопических и робот-ассистированных операций не уступают результатам открытой хирургии.

При опухолях тела и хвоста поджелудочной железы выполняют корпоро-каудальную резекцию с удалением селезенки и, нередко, левого надпочечника и/или селезеночного угла ободочной кишки (при местнораспространенных опухолях). Опухоли тела поджелудочной железы часто инвазируют в воротную вену на значительном протяжении. Возможный объем операции при отсутствии отдаленных метастазов — дуоденопанкреатоспленэктомия (удаление двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, селезенки) с резекцией воротной вены и регионарной лимфаденэктомией. Хорошие отдаленные результаты после панкреатэктомии (операции по удалению всей поджелудочной железы) получаются благодаря пожизненному применению препаратов инсулина и панкреатина. В последние годы рандомизированные исследования, посвященные оценке результатов комбинированного лечения рака поджелудочной железы (радикальная хирургия с последующей лекарственной терапией), показали, что медиана выживаемости может достигать 2,5–3 лет, а у некоторых пациентов превышает 4 года (см. раздел «Лекарственная терапия»).

Паллиативные вмешательства при раке поджелудочной железы могут быть направлены на ликвидацию механической желтухи и дуоденальной непроходимости. Предпочительно применение эндоскопического стентирования общего желчного протока и/или двенадцатиперстной кишки. При отсутствии технической возможности выполнить стентирование могут быть сформированы обходные гепатикоэнтеро- и/или гастроэнтероанастомозы. При интенсивном болевом синдроме с успехом используют алкоголизацию чревного сплетения под контролем КТ.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в целом не оказывает значимого влияния на отдаленные результаты лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы. Однако в настоящее время изучают возможности применения стереотакси-

ческой абляционной радиохирургии у неоперабельных пациентов или при нерезектабельном раке с подведением доз ≥ 100 Гр на центральную часть опухоли.

Лекарственная терапия

Неoadъювантная химиотерапия

Учитывая высокую частоту и скорость отдаленного метастазирования, а также частоту осложнений при радикальных операциях на поджелудочной железе, предоперационное лекарственное лечение представляется обоснованным методом селекции более благоприятных с точки зрения биологии опухоли пациентов. В то же время, на сегодняшний день этот метод лечения лишь проходит оценку в проспективных рандомизированных исследованиях третьей фазы.

Наиболее часто неoadъювантную химиотерапию применяют у пациентов с погранично-резектабельными опухолями. При хорошем функциональном состоянии пациента используют режим FOLFIRINOX (фторурацил, лейковорин, иринотекан, оксалиплатин), у менее сохранных пациентов — комбинацию наб-паклитаксела и гемцитабина.

Адъювантная терапия

Всем пациентам с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, перенесшим радикальное хирургическое вмешательство, рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии в течение 6 мес (если не проводили предоперационную терапию).

Наиболее эффективным считают модифицированный режим FOLFIRINOX (см. выше), применение которого в рамках рандомизированного исследования третьей фазы PRODIGE 24 позволило увеличить общую выживаемость после резекции до 54,4 мес по сравнению с 35 мес у пациентов, получавших гемцитабин. В то же время, лишь незначительная часть пациентов способна перенести данную комбинацию после хирургического лечения. Таким образом, большинство пациентов получают в рамках адъювантного лечения монотерапию гемцитабином, либо сочетание гемцитабина и капецитабина (GEMCAP), однако у более молодых и сохранных пациентов оправдано использование модифицированного режима FOLFIRINOX.

В странах Азии высокую эффективность в адъювантном режиме показал препарат S-1 в монорежиме (общая выживаемость — 46,5 мес после резекции).

Паллиативное лекарственное лечение

Режимы паллиативной лекарственной терапии соответствуют вышеописанным. Показано, что использование режима FOLFIRINOX у сохранных пациентов (ECOG 0-1) позволяет достичь медианы общей выживаемости около 12 мес. Схожие результаты у схемы гемцитабин-наб-паклитаксел. У пациентов с меньшими функциональными резервами можно использовать гемцитабин, капецитабин или их сочетание. Таргетная терапия пока не доказала свою эффективность при раке поджелудочной железы, а применение иммунотерапии с помощью ингибиторов контрольных точек иммунитета может быть целесо-

образно лишь у 1% пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H).

Необходимо помнить, что у значительной части пациентов распространенный рак поджелудочной железы быстро приводит к выраженной кахексии, не позволяющей провести лекарственное лечение. В этой группе пациентов основными задачами терапии становятся эффективное обезболивание, коррекция водно-электролитных нарушений, лечение желтухи. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, не способных перенести паллиативную лекарственную терапию, составляет около 3–4 мес.

Глава 17

ОПУХОЛИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

17.1. ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ

Рак вульвы — одна из редких злокачественных опухолей женских половых органов. До пандемии COVID-19 (2019 г.) заболеваемость раком вульвы составляла 2–3 на 100 тыс. женщин с небольшими колебаниями в зависимости от географических особенностей. Смертность от рака вульвы не превышает 0,5 на 100 тыс. населения. Рак вульвы поддается лечению, если его выявляют на ранних стадиях. К сожалению, во многих странах, в том числе и в России, несмотря на наружную локализацию опухоли, диагноз устанавливают уже при распространенном процессе (III, IV стадии).

Рак вульвы — болезнь женщин пожилого и старческого возраста: 80% инвазивного рака вульвы диагностируют у женщин старше 55 лет, в том числе 30% — в возрасте старше 75 лет.

Ассоциация плоскоклеточного рака вульвы с другими опухолями аногенитальной зоны предполагает их сходство. После того как было установлено, что вирус папилломы человека (ВПЧ) принимает участие в патогенезе рака шейки матки, началось исследование уровня инфицированности этим вирусом при раке вульвы. При внутриэпителиальном раке вульвы инфицированность ВПЧ достигает, по разным данным, 80–90%, в то время как при инвазивном раке вульвы — только 2–23%. Внутриэпителиальный рак вульвы выявляют у молодых женщин (40–50 лет).

Инфекция сама по себе не является единственным фактором злокачественной трансформации. Дополнительное значение имеет состояние локального иммунодефицита при хронической вульварной дистрофии. Хотя риск спонтанного озлокачествления вульварной дистрофии невелик, но и этот путь возможен (как при других локализациях эпидермоидных опухолей). Таким образом, предрасполагающими факторами могут быть инфекция (ВПЧ 16 и 18 типов), атрофический склеродерматоз (склеротический лишай) и иммуносупрессия.

Предложено два патогенетических варианта развития рака вульвы

- ▶ **Первый вариант** — ВПЧ-положительный, базалиомный или кондиломатозный вариант. Встречается редко. Выявляют преимущественно у молодых женщин (35–55 лет) на стадии внутриэпителиального рака, с мультифокальным ростом и малым содержанием кератина. У пациенток с ВПЧ-положительными опухолями могут быть цервикальные внутриэпителиальные неоплазии (ЦИН) и те же факторы риска, что и для рака шейки матки (промисквитетная группа: раннее начало половой жизни, частая смена сексуальных партнеров, низкий социально-экономический статус, курение).

- Второй вариант — ВПЧ-отрицательный, кератозный. Выявляют преимущественно у женщин пожилого и старческого возраста (55–85 лет). Опухоли ассоциированы с дистрофическими процессами (локальный атрофический склеродерматоз — склеротический лишай) или хронической инфекцией (но не ВПЧ). Редко выявляют внутриэпителиальный рак вульвы, чаще — инвазивный плоскоклеточный рак, монофокальный, с высоким содержанием кератина.

Морфология опухолей вульвы

Инвазивный плоскоклеточный рак вульвы составляет 90% всех злокачественных опухолей вульвы. Другие злокачественные опухоли вульвы: меланома, аденокарцинома, рак преддверия большой железы (бартолиновой), саркома.

Для рака вульвы характерен лимфогенный путь метастазирования. Регионарными в данном случае служат поверхностные паховые лимфатические узлы; в дальнейшем метастазирование идет в глубокие паховые, наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы. Лимфатические сосуды вульвы тесно связаны между собой, в связи с чем возможно возникновение двусторонних и перекрестных метастазов. При раке клитора поражаются паховые лимфатические узлы с обеих сторон.

Международная морфологическая классификация рака вульвы (классификация IARC, 5-е издание, Лион, 2020)

- ▶ Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия):
 - 8077/0 — поражение плоского эпителия легкой степени;
 - 8077/2 — поражение плоского эпителия тяжелой степени;
 - 8071/2 — внутриэпителиальная опухоль вульвы.
- ▶ Плоскоклеточный рак (8070/3):
 - 8085/3 — плоскоклеточный рак, ВПЧ-ассоциированный;
 - 8086/3 — плоскоклеточный рак, ВПЧ-независимый;
 - 8070/3 — плоскоклеточный рак, без иной спецификации.

Клиническая картина

Международная клиническая классификация по системе TNM (2017) и FIGO (2009)

Критерии выделения категорий T, N и M соответствуют стадиям FIGO. В табл. 17.1 для сравнения приведены обе классификации.

Таблица 17.1. Классификации рака вульвы: TNM (2017) и Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2009)

FIGO	TNM	Распространение
x	—	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
0	—	Первичная опухоль не определяется
is	—	Рак <i>in situ</i> (преинвазивный рак)

FIGO	TNM	Распространение
I	—	Опухоль ограничена вульвой
IA	T _{1a}	Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии стромы ≤1 мм, нет метастазов в лимфатических узлах
IB	T _{1b}	Опухоль >2 см в наибольшем измерении или с глубиной инвазии стромы >1 мм
II	T ₂	Опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю 1/3 уретры и/или влагалища или анальное кольцо
III	—	Опухоль любого размера с или без распространения на нижнюю 1/3 уретры, нижнюю 1/3 влагалища, анальное кольцо с метастазами в пахово-бедренные лимфатические узлы
IIIA	N _{1a}	Один или два метастатически измененных регионарных лимфатических узла <5 мм в наибольшем измерении
—	N _{1b}	Один метастатически измененный регионарный лимфатический узел ≥5 мм в наибольшем измерении
IIIB	N _{2a}	Три или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла <5 мм в наибольшем измерении
	N _{2b}	Два или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла ≥5 мм в наибольшем измерении
IIIC	N _{3c}	Экстракапсулярное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов
IVA	T ₃	Опухоль любого размера, распространяющаяся на любую из следующих структур: на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала и/или мочевого пузыря и/или прямой кишки и/или опухоль, фиксированная к костям таза
	N ₃	Неподвижные, изъязвленные метастатически измененные регионарные лимфатические узлы
IVB	M ₁	Отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых лимфатических узлах

Представленная классификация применима только для рака наружных половых органов. В каждом случае необходимо гистологическое подтверждение диагноза. Рак наружных половых органов, распространившийся до влагалища, также оценивают с помощью представленной ниже классификации.

Классификация FIGO основана на результатах патоморфологического обследования. Стадии TNM имеют как клинический, так и патоморфологический вариант.

Анатомические области:

- ▶ большие половые губы;
- ▶ малые половые губы;
- ▶ клитор.

К регионарным относят бедренные и паховые лимфатические узлы.

Основной симптом — зуд, жжение, образование опухоли с изъязвлением, кровотечения, боли. В 5% случаев процесс протекает бессимптомно на стадии внутриэпителиального рака вульвы. Многие больные раком вульвы, особенно пожилого возраста, из-за смущения поздно обращаются к врачам. Но причин-

ной поздней диагностики также могут быть ошибки врачей из-за того, что эта опухоль встречается очень редко, особенно у молодых пациенток. У 30–50% (по разным данным) больных раком вульвы опухоль выявляют в III и IV стадиях.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании морфологического исследования опухоли. Обязательно обследование влагалища и шейки матки для исключения синхронных внутриэпителиальных неоплазий. Оценка лимфонодального статуса — важный этап в планировании лечения. Одно лишь клиническое обследование паховых лимфатических узлов малоэффективно и дает до 23% ложноотрицательных и до 60% ложноположительных результатов. Именно поэтому необходимо инструментальное лучевое обследование, включающее УЗИ паховых областей, малого таза, брюшной полости (при необходимости — МРТ и/или КТ, ПЭТ-КТ).

Другие методы обследования больных раком вульвы включают анализы крови, рентгенографию легких, электрокардиографию. В стандарт обследования включены методы верификации сторожевых лимфатических узлов.

Лечение

Наиболее эффективный метод лечения больных раком вульвы — хирургический. Его можно использовать как самостоятельный метод при локализованных формах, а также в составе комбинированной и комплексной терапии местнораспространенных форм заболевания.

Хирургическое лечение включает радикальную вульвэктомию (удаление кожных, подкожных слоев, подкожной клетчатки до фасции) с пахово-бедренной лимфаденэктомией или без нее. При значительном раневом дефекте вульвы выполняют пластику промежности с помощью свободного кожного лоскута с внутренней поверхности бедра или живота.

Лимфаденэктомия — решающий фактор для успешного лечения больных раком вульвы, так как уже при опухоли диаметром до 2 см у каждой пятой пациентки определяют метастазы в регионарных лимфатических узлах. В некоторых случаях пахово-бедренную лимфаденэктомию дополняют тазовой лимфаденэктомией (при метастатическом поражении подвздошных узлов). Одно из тяжелых послеоперационных осложнений пахово-бедренной лимфаденэктомии — лимфостаз нижних конечностей с присоединением рожистого воспаления.

Лучевую терапию (рентгено-, гамма- или фотонное излучение) чаще используют в комбинированном лечении как в неoadъювантном, так и в адъювантном режимах. Проведение послеоперационной лучевой терапии снижает вероятность прогрессирования заболевания и сокращает число рецидивов в 1,5 раза.

В качестве радикального самостоятельного метода лечения лучевую терапию применяют при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями или далеко зашедшими,

распространенными формами основного заболевания, при метастатических и рецидивирующих формах заболевания.

При противопоказаниях к хирургическому и лучевому лечению из-за распространенности опухолевого процесса назначают химиотерапию, включающую препараты платины.

Лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания.

- ▶ Стадия 0: широкое иссечение в пределах здоровых тканей кожных и подкожных слоев вульвы или поверхностная гемивульвэктомия или вульвэктомия.
- ▶ Стадия IA: радикальная гемивульвэктомия, при центральной локализации (в области клитора) — радикальная вульвэктомия.
- ▶ Стадия IB: радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией или биопсией сторожевых лимфатических узлов (при обнаружении метастазов рекомендована двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия с последующим химиолучевым лечением). При сомнительной резектабельности опухоли рекомендована неоадьювантная химиотерапия с последующей радикальной вульвэктомией. При неэффективной неоадьювантной химиотерапии и сомнительной резектабельности — химиолучевая терапия.
- ▶ Стадия II: радикальная химиолучевая терапия. При минимальном распространении опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища рекомендовано выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства с дистальной уретроэктомией и/или дистальной вагинэктомией и последующей адьювантной лучевой терапией.
- ▶ Стадия III: при резектабельных опухолях возможные варианты лечения сочетают операцию с последующей адьювантной химиолучевой терапией; при нерезектабельных опухолях рекомендовано химиолучевое лечение по радикальной программе или лучевая терапия по радикальной программе (при наличии противопоказаний к химиотерапии, отказе пациентки от химиотерапии). Можно рекомендовать проведение неоадьювантной химиотерапии при перспективе последующего выполнения радикального хирургического лечения.
- ▶ Стадия IV: индивидуализация лечения с обсуждением на мультидисциплинарном консилиуме для определения оптимального метода и возможности лечения.

При местном рецидиве проводят хирургическое лечение, паллиативную лучевую и химиотерапию.

Отдаленные результаты лечения: общая 5-летняя выживаемость при раке вульвы не превышает 50–60%.

17.2. ОПУХОЛИ ВЛАГАЛИЩА

Злокачественные опухоли влагалища можно разделить на две группы: первичные и вторичные (метастатические). Во влагалище метастазируют опухоли как женской половой системы (рак и саркомы матки, рак яичника, рак фаллопиевой трубы), так и других локализаций (опухоли почки, толстой киш-

ки). Преимущественно это опухоли железистого строения: локализуются они в нижней трети передней стенки влагалища под уретрой.

Первичные злокачественные опухоли влагалища встречаются относительно редко (менее 1% гинекологических опухолей); их частота составляет 0,7 на 100 тыс. женского населения. Рак влагалища вполне обоснованно считают болезнью пожилых; максимум заболеваемости определяется на шестом десятилетии жизни. У 70% больных раком влагалища заболевание выявляют на стадии локализованного процесса (I–II стадии), но у 25–30% больных при первичном обращении по-прежнему диагностируют III–IV стадию заболевания, когда результаты лечения остаются неутешительными.

Этиология и патогенез рака влагалища во многом остаются неясными, в первую очередь из-за низких показателей заболеваемости. С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагают, что они имеют общие этиологию и патогенез. Однако абсолютно отождествлять эти опухоли нельзя, так как опухоли влагалища встречаются в 30–40 раз реже, чем рак шейки матки; средний возраст больных раком шейки матки на 10–15 лет меньше, чем при раке влагалища. Одной из ведущих причин развития опухолей указанных локализаций считают вирусную инфекцию, передаваемую половым путем, а именно папилломавирусную (ВПЧ канцерогенных серотипов).

Канцерогенный эффект лучевой терапии в развитии рака влагалища подтверждается многочисленными сообщениями о возникновении плоскоклеточного рака влагалища через 10–30 лет после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки.

Светлоклеточные аденокарциномы влагалища встречаются крайне редко. Значительное увеличение частоты выявления этих опухолей в США и некоторых европейских странах у молодых женщин в 70-е годы XX в. было связано с использованием 17-β-эстрадиола и диэтилстильбэстрола их матерями для лечения различных осложнений беременности, особенно угрожающего выкидыша. Тератогенный и канцерогенный эффекты названных эстрогенов проявлялись при их употреблении в период эмбриональной закладки нижнего отдела женских половых органов. В дальнейшем применение указанных препаратов во время беременности было запрещено.

Морфология опухолей влагалища

Гистологически большинство (95%) опухолей влагалища представлено плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. Аденокарциномы и саркомы составляют лишь 2% всех злокачественных опухолей влагалища. Меланомы влагалища встречаются еще реже.

Опухоли могут располагаться в верхней, средней и нижней трети влагалища, на передней, задней и боковых стенках. Инвазивный плоскоклеточный рак влагалища выглядит как экзофитная или эндофитная опухоль, легко кровоточащая при контакте; по мере роста она приобретает смешанную анатомическую форму.

Преимущественный тип распространения опухолей влагалища — лимфогенный. Поражения верхней трети влагалища подобны в своем течении раку шейки матки и метастазируют в подвздошные и запирательные лимфатические узлы; новообразования нижнего отдела, как и рак вульвы, — в пахово-бедренные лимфатические узлы; рак средней трети распространяется в любом направлении, в том числе и в пререзикальные лимфатические узлы.

В связи с выраженной сетью внутриорганных анастомозов лимфатических сосудов встречаются случаи метастазирования опухолей верхней трети влагалища в паховые узлы, а нижней трети — в подвздошные. В далеко зашедших случаях возможна перфорация прямой кишки и мочевого пузыря, причем поражения пузыря наиболее часты вследствие большей толщины задней стенки влагалища. Характерна тенденция к быстрому распространению опухоли на паравагинальную клетчатку, богатую сетью лимфатических и кровеносных сосудов, что увеличивает вероятность генерализации процесса.

Клиническая картина

Клиническая картина рака влагалища аналогична таковой при раке шейки матки: кровотечение, бели и боли.

Используемые классификации рака влагалища представлены на рис. 17.2.

Таблица 17.2. Классификации рака влагалища TNM (2017) и FIGO (2009)

TNM	FIGO	Описание
T _x	x	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T ₀	—	Первичная опухоль не определяется
T _a	0	Рак <i>in situ</i>
T ₁	I	Опухоль ограничена влагалищем
T ₂	II	Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза
T ₃ и/или N ₁	III	Опухоль распространяется на стенки таза и/или имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах
T ₄ и/или M ₁	IV	Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза и/или имеются отдаленные метастазы

Обратите внимание: присутствие буллезного отека недостаточно для отнесения опухоли к T₄, опухоль необходимо подтвердить при биопсии.

Диагностика

При гинекологическом исследовании диагностика рака влагалища не вызывает трудностей. При осмотре в зеркалах необходимо тщательно исследовать своды влагалища, не забывая о том, что большинство опухолей влагалища, особенно на ранних этапах развития, локализируются в верхней его трети. Поскольку опухоли влагалища относят к «визуальной» локализации, выполненные после-

доказательно цитологическое исследование, кольпоскопия и биопсия обеспечивают достоверный диагноз. Особой ценностью в этом ряду обладает прицельная биопсия подозрительных участков, которая с высокой точностью (до 95%) позволяет подтвердить или исключить опухоль. Для уточнения степени распространения процесса применяют УЗИ, МРТ или КТ органов малого таза и брюшной полости, цистоскопию, ректороманоскопию.

Лечение

Основной метод лечения инвазивного рака влагалища — лучевая терапия, и в настоящее время не утратившая своей ведущей роли.

Лучевая терапия включает несколько вариантов сочетанной лучевой терапии (эндовагинальное и дистанционное облучение), причем методика зависит от локализации опухоли и степени распространенности процесса. При локализации опухоли в области сводов влагалища в облучаемую зону включают параметральные отделы таза, шейку матки и верхнюю треть влагалища. Этим целям отвечает сочетанная лучевая терапия, проводимая по такому же принципу и в тех же дозах, что и у больных раком шейки матки. Если опухолью поражена средняя или нижняя треть влагалища, рациональнее использовать методические принципы, оправдавшие себя при лечении рака наружных половых органов.

Хирургическое лечение применяют крайне редко. При начальных формах распространения рака выполняют частичную или полную вагинэктомию, а при локализации в верхней трети влагалища — операцию Вертгейма—Мейгса. Хотя при таком лечении 5-летняя выживаемость составляет до 78%, тем не менее оно далеко не всегда оправдано вследствие выпадения функции органа, а, следовательно, и возможных психологических нарушений. Кроме того, возникает необходимость одномоментного либо отсроченного формирования искусственного влагалища. Хирургическое и комбинированное лечение рака влагалища оправдано у больных молодого и среднего возраста с локализацией опухоли в верхней трети влагалища.

С другой стороны, хирургическое вмешательство считают методом выбора, а чаще — единственным шансом для больных с IVA стадией заболевания при прорастании опухоли в смежные органы. Проводимая в этих случаях экзентерация таза оправдана уже потому, что обеспечивает 5-летнюю выживаемость примерно в 50% случаев, в то время как после сочетанного лучевого лечения ни одна больная не переживает 5-летний рубеж.

Лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания следующая.

- ▶ 0 стадия ($T_0N_0M_0$). Хирургическое лечение применяют только у молодых пациенток с локализацией опухоли в верхней трети влагалища. Выполняют экстирпацию матки с удалением верхней половины влагалища. Лучевая терапия заключается в проведении только эндовагинального облучения.
- ▶ I стадия ($T_1N_0M_0$). Хирургическое лечение применяют только у молодых пациенток с локализацией опухоли в верхней трети влагалища. Выполня-

ют радикальную экстирпацию матки II–III типа с подвздошной лимфаденэктомией. Сочетанная лучевая терапия включает сочетание эндовагинальной радиотерапии с дистанционным облучением зон регионарного оттока лимфы.

- ▶ II стадия ($T_2N_0M_0$). Показана сочетанная лучевая терапия.
- ▶ IIIA стадия ($T_3N_0M_0$). Показана сочетанная лучевая терапия.
- ▶ IIIB стадия ($T_{1-3}N_1M_0$). Показана сочетанная лучевая терапия.
- ▶ IVA стадия ($T_4N_0M_0$). Симптоматическая терапия, возможно выполнение экзентерации таза.

Отдаленные результаты

По сводным данным FIGO показатели 5-летней выживаемости составляют: при I стадии — 61,5%; при II стадии — 33,7%; при III стадии — 25,5%; при IV стадии — 8,9% случаев.

17.3. РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки — злокачественная эпителиальная опухоль, поражающая влагалищную часть шейки матки (*portio vaginalis*) или шеечный канал (*canalis cervicalis*) в виде экзо- или эндофитного образования. До пандемии COVID-19 в мире ежегодно регистрировали до 500 тыс. новых случаев рака шейки матки. Большинство из них приходилось на развивающиеся страны, однако рак шейки матки остается серьезной проблемой и для индустриально развитых стран.

В России раком шейки матки ежегодно заболевают около 17 тыс. женщин. До пандемии COVID-19, в 2019 г. абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом составило 17 503. За 10-летний период заболеваемость выросла на 2%, составив в 2019 г. 15,4 случаев на 100 тыс. женского населения.

Летальность за 10-летний период остается неизменной, составляя 5 на 100 тыс. женского населения; в 2019 г. от данного новообразования погибло 6389 женщин.

Средний возраст больных раком шейки матки — 53 года, однако заболевают как женщины пожилого, так и молодого возраста. Рак шейки матки остается одной из причин смерти женщин молодого возраста от онкологических заболеваний.

Факторы риска и предраковые состояния

Среди факторов риска рака шейки матки — раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров как самой женщиной, так и мужчиной, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение придается ВПЧ, курение, иммунодефицитные состояния, прием оральных контрацептивов и др.

В настоящее время доказано, что рак шейки матки связан с инфекционным агентом, передаваемым половым путем. Исследования последних лет показа-

ли, что 95% рака шейки матки содержат разновидности ВПЧ, принадлежащие к так называемым типам высокого риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 45 и других серотипов); при этом инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5–20%. Основной путь передачи генитальной инфекции ВПЧ — половые контакты. Попадая в организм, ВПЧ локализуется в базальном клеточном слое эпителия, который представлен популяцией делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном ВПЧ проходит все стадии продуктивной инфекции. Этот процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме коилоцитоза, остроконечных кондилом.

В большинстве случаев персистенция ДНК вируса в клетках базального слоя эпителия достаточно длительная. Дальнейшая динамика инфекции ВПЧ может заключаться в регрессии или, наоборот, в прогрессии, сопровождающейся включением ДНК вируса в клеточный геном и появлением характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия. Несмотря на высокую потенциальную опасность, ВПЧ считают условным патогеном. Носительство ВПЧ свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Факторы, модифицирующие патогенность ВПЧ и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, остаются неизвестными.

В случае злокачественной трансформации эпителий шейки матки проходит несколько этапов внутриэпителиальных атипических изменений (предрак), предшествующих инвазивному раку. Выделяют три степени внутриэпителиальных атипических изменений (ЦИН):

- ▶ ЦИН 1-й степени соответствует слабой дисплазии многослойного плоского эпителия;
- ▶ ЦИН 2-й степени соответствует умеренной дисплазии;
- ▶ ЦИН 3-й степени соответствует выраженной дисплазии и раку *in situ*.

Средний возраст больных ЦИН — 30–35 лет, что на 10–15 лет меньше, чем при инвазивном раке шейки матки.

ЦИН 1-й и 2-й степени могут самопроизвольно регрессировать в 60% случаев, но в 30% случаев происходит прогрессия до ЦИН 3-й степени в среднем в течение 3–5 лет. ЦИН 3-й степени в редких случаях также может регрессировать, но более чем в 60–70% прогрессирует в инвазивный рак в течение 3 лет.

Морфология рака шейки матки

По морфологическому строению плоскоклеточные формы рака шейки матки составляют 80–90% случаев; железистые — 10–20%.

Регионарные лимфатические узлы в данном случае — лимфатические узлы таза: парацервикальные, параметриальные, гипогастральные (внутренние подвздошные, обтураторные), общие подвздошные, наружные подвздошные, пресакральные, латеральные сакральные. Поражение других лимфатических узлов, таких, как парааортальные, классифицируют как отдаленные метастазы.

Классификация

Клиническая картина

При раке шейки матки критерии выделения категорий Т и М соответствуют стадиям FIGO. В табл. 17.3 для сравнения приведены обе классификации.

Таблица 17.3. Классификации рака шейки матки TNM и FIGO

TNM	FIGO	Описание
Tx	—	Оценка первичной опухоли невозможна
T0	—	Первичная опухоль не обнаружена
Tis	0	Рак <i>in situ</i>
T1	I	Опухоль ограничена в пределах матки (распространение на тело матки не считают важным признаком)
T1a	IA	Инвазивный рак, диагностируемый микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм
T1a1	IA1	Стромальная инвазия глубиной ≤ 3 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия глубиной >3 и ≤ 5 мм
T1b	IB	Инвазивный рак с глубиной инвазии ≥ 5 мм
T1b1	IB1	Макроскопическая опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Макроскопическая опухоль размером более 2 см, но менее 4 см
T1b3	IB3	Макроскопическая опухоль размером более 4 см
T2	II	Опухоль распространяется за пределы матки, но не поражает стенку таза и нижнюю треть влагалища
T2a1	IIA1	Опухоль менее 4 см без поражения клетчатки параметрия
T2a2	IIA2	Опухоль более 4 см без поражения клетчатки параметрия
T2b	IIB	Опухоль с поражением клетчатки параметрия
T3	III	Опухоль, распространяющаяся на стенку таза и/или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом или нефункционирующей почкой
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища без поражения стенки таза
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза, сочетание с гидронефрозом или нефункционирующей почкой
	IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичной опухоли
	IIIC1	Поражение тазовых лимфатических узлов
IIIC2	Поражение парааортальных лимфатических узлов	
T4 и/или M1	IV	Опухоль, распространяющаяся за пределы малого таза либо прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
T4	IVA	Прорастание в стенку мочевого пузыря или прямой кишки
M1	IVB	Отдаленные метастазы

Классификация FIGO основана на результатах клинического обследования. Стадии TNM имеют как клинический, так и патоморфологический вариант.

Представленная классификация применима только для первичного рака шейки матки. В каждом случае необходимо гистологическое подтверждение диагноза.

Анатомические области:

› шейка матки;

› наружная часть шейки матки.

Регионарные лимфатические узлы:

› околошесечные лимфатические узлы;

› лимфатические узлы параметрия;

› внутренние подвздошные лимфатические узлы, включая запираательные;

› наружные подвздошные лимфатические узлы;

› общие подвздошные лимфатические узлы;

› предкрестцовые лимфатические узлы;

› латеральные крестцовые лимфатические узлы.

ВПЧ — инфекция и внутриэпителиальные неоплазии шейки матки не имеют специфических симптомов заболевания. Женщину не беспокоят ни выделения из половых путей, ни боли. Слизистая оболочка шейки матки не изменена или присутствуют доброкачественные образования в виде эрозированного эктропиона, лейкоплакии и др.

Клинические симптомы заболевания проявляются при прогрессировании опухолевого процесса в инвазивные формы. У молодой женщины появляются кровянистые выделения после половых контактов, ациклические маточные кровотечения; у женщин старшего возраста — кровомазание и кровотечения в постменопаузе. В дальнейшем кровянистые выделения из влагалища принимают зловонный характер из-за распада опухоли. Болевой синдром в пояснице, крестце, по ходу седалищного нерва появляется при инфильтрации опухоли в ткани малого таза. В связи со сдавлением мочеточников появляются признаки нарушения оттока мочи. В случае прорастания опухолью мочевого пузыря и прямой кишки развивается клиническая картина «клоаки».

Диагностика

ВПЧ определяют с помощью молекулярно-биологических исследований мазков с шейки матки (методом полимеразной цепной реакции). Специфического лечения инфекции ВПЧ нет, можно использовать различного рода иммуномодулирующую терапию (индукторы интерферона и др.). В настоящее время разработаны и внедряются в практику профилактические вакцины против рака шейки матки как двухвалентные, содержащие вирусоподобные вещества 16, 18 типов, так и четырехвалентные — 6, 11, 16, 18 типов. В некоторых странах уже приняты государственные программы по профилактической вакцинации против рака шейки матки подростков в возрасте 9–14 лет.

Предрак, или ЦИН, различной степени выраженности выявляют при морфологическом исследовании (цитологическом и гистологическом). Цитологическое исследование — весьма чувствительный метод диагностики предрака

(дисплазий) и начального преклинического рака шейки матки (рак *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных предраком и с начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечения с помощью «сберегательных» методов, позволяет сократить сроки лечения, снизить показатели инвалидизации и смертности. ВОЗ рекомендует цитологический скрининг для выявления ранних стадий рака шейки матки, что позволит снизить смертность от этого заболевания. Цитологический скрининг подразумевает обязательное ежегодное взятие мазков с шейки матки и из цервикального канала для цитологического исследования у женщин, начавших половую жизнь. При выявлении атипии проводят углубленное обследование, включающее кольпоскопию с прицельной биопсией патологических очагов для гистологического исследования. В случае диагностики предрака (ЦИН 2-й или 3-й степени) выполняют органосохраняющее лечение в объеме конизации шейки матки с предварительным выскабливанием цервикального канала. Конизацию шейки матки можно выполнять с помощью скальпеля, электрохирургическим способом и посредством луча лазера.

При клинической картине инвазивного рака шейки матки (экзофитная или эндофитная опухоль с переходом на влагалище и параметрий или без него), помимо общего и гинекологического осмотра с обязательным ректовагинальным обследованием, стандартных лабораторных исследований крови, функции почек и печени, рентгенографии легких, показаны УЗИ и КТ или МРТ брюшной полости и малого таза. КТ или МРТ позволяют определить обструкцию почек, мочеточников, а также выявить забрюшинные метастазы (размером >1 см), так как рак шейки матки метастазирует преимущественно лимфогенно. Регионарными лимфатическими узлами в данном случае служат общие, наружные, внутренние подвздошные, запирательные и крестцовые. При местнораспространенном процессе в малом тазу показаны цистоскопия и ректороманоскопия для исключения прорастания опухоли в мочевой пузырь и прямую кишку.

Лечение

В лечении рака шейки матки используют хирургический и лучевой методы, а также их комбинации. Хирургическое лечение применяют при локализованных формах (I–IIA стадии). Лучевую терапию назначают при местнораспространенном процессе (IIB–III стадии), в последние годы — в сочетании с химиотерапией.

Хирургическое лечение включает операции различного объема: от сберегательных в виде конизации шейки матки при 0 и IA стадиях до сверхрадикальных — экзентерации таза при IV стадии.

Первые операции по поводу рака шейки матки были выполнены в Европе во второй половине XIX века. Приоритет в разработке и внедрении радикальных хирургических вмешательств при раке шейки матки принадлежит австрийскому врачу-гинекологу Э. Вертгейму и датируется 1902 г. За столетие.

прошедшее с момента выполнения операции Э. Вертгеймом, она претерпела значительные технические изменения.

В настоящее время при инвазивном раке шейки матки выполняют хирургические вмешательства пяти типов.

- Операция I типа — экстрафасциальная экстирпация матки.
- Операция II типа — модифицированная радикальная экстирпация матки. Включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок.
- Операция III типа — радикальная экстирпация матки, описанная в 1944 г. американским хирургом Дж. Мейгсом. Предусматривает удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза.
- Операция IV типа — расширенная радикальная экстирпация матки. Включает удаление периуретральных тканей, а также резекцию верхней пузырной артерии и 3/4 влагалища.
- Операция V типа — частичная экзентерация. Предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря. Ее выполняют при прорастании опухоли в мочевой пузырь.

Наиболее частое интраоперационное осложнение при выполнении расширенной гистерэктомии — ранение мочевого пузыря, мочеточников и крупных сосудов; это осложнение устраняют во время операции. В раннем послеоперационном периоде самые тяжелые осложнения — кровотечения, эмболия легочной артерии и спаечная кишечная непроходимость. Характерные отсроченные осложнения операции Вертгейма — образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей, гипотония и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции.

Одновременно с развитием радикальной хирургии рака шейки матки наступила эра лучевой терапии. Современные принципы лучевой терапии предусматривают необходимость сочетанного воздействия внутриполостного и дистанционного компонентов. Внутриполостная радиотерапия подразумевает непосредственное контактное облучение опухоли радиоактивными источниками (цезием, иридием, кобальтом и др.) на современных аппаратах, исключающих облучение медицинского персонала. Цель дистанционной мегавольтной терапии малого таза с помощью линейных ускорителей — облучение зон регионарного лимфогенного метастазирования. Характерные осложнения лучевой терапии — ранний и поздний цистит, ректит, энтероколит. Сочетанная лучевая терапия — не только основной, но (чаще) и единственно возможный метод лечения больных в IIВ—III стадиях в связи с невозможностью выполнения радикальной операции из-за местнораспространенного опухолевого процесса. В настоящее время лучевую терапию при местнораспространенных стадиях заболевания комбинируют с химиотерапией. Кроме того, лучевая терапия может быть альтернативой хирургическому лечению у пациенток с I стадией заболевания при высоком операционном риске.

Лечебную тактику выбирают в зависимости от стадии заболевания и группы патогенетического риска опухоли (табл. 17.4).

Таблица 17.4. Группы риска, основанные на прогностических факторах для определения типа радикальной гистерэктомии по классификации Querleu–Morrow (2017)

Группа риска	Размер опухоли, см	Лимфоваскулярная инвазия	Стромальная инвазия	Тип радикальной гистерэктомии
Низкий	<2	Нет	Внутренняя 1/3	B1 (A)
Промежуточный	>2	Нет	Любая	B2 (C1)
	>2	Есть		
Высокий	>2	Есть	Любая	C1 (C2)

Лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания.

- ▶ Стадия 0 — конизация шейки матки (электро-, лазерная или ножевая) с выскабливанием цервикального канала. Экстирпацию матки выполняют, если опухоль распространяется за пределы края выполненного конуса или женщинам пострепродуктивного возраста. При противопоказаниях к хирургическому лечению рекомендована только внутриволостная лучевая терапия до СОД 35–50 Гр на точку А. Результаты лечения приближаются к 100%.
- ▶ Стадия IA1 — конизация шейки матки (электро-, лазерная или ножевая) с выскабливанием цервикального канала. Женщинам, не заинтересованным в сохранении фертильности, и пациенткам пострепродуктивного возраста — тотальная гистерэктомия I типа. Показано сохранение яичников молодым женщинам.
- ▶ Стадия IA2 — расширенная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией II типа по Piver (тип B по Querleu–Morrow). При необходимости сохранить репродуктивную функцию у пациенток с диагнозом рака шейки матки IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤5 мм) независимо от лимфоваскулярной инвазии и при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах - выполнение радикальной трахелэктомии (операция II типа по Piver/тип B по Querleu–Morrow). При противопоказаниях к хирургическому лечению рекомендуется сочетанная лучевая терапия с СОД 65–70 Гр на точку А и 40 Гр — на точку В.
- ▶ Стадия IB1 (опухоль <2 см) — модифицированная радикальная экстирпация матки (операция типа II по Piver или типа B по Querleu–Morrow). При наличии лимфоваскулярной инвазии возможно выполнение радикальной гистерэктомии (тип C1 по Querleu–Morrow). При необходимости сохранить репродуктивную функцию выполняют радикальную трахелэктомию (операция типа II по Piver или типа B или C1 по Querleu–Morrow). При противопоказаниях к хирургическому лечению, а также пожилым пациенткам проводят сочетанную лучевую терапию с СОД 65–70 Гр на точку А и 40 Гр — на точку В.
- ▶ Стадии IB2, IIA1 (опухоль ≥2 и <4 см) — радикальная экстирпация матки (операция III типа по Piver или типа C1–2 по Querleu–Morrow). При противопоказаниях к хирургическому лечению назначают сочетанную лучевую терапию также с цисплатиновой химиотерапией. СОД на точку А

- составляет 70–75 Гр. на точку В — 40–55 Гр. В пяти рандомизированных исследованиях показаны более высокие результаты (выше на 10–15%) при проведении химиолучевой терапии, чем при проведении только лучевой терапии. Химиотерапию назначают на фоне лучевой терапии цисплатином в монорежиме (цисплатин по 40 мг/м² еженедельно, в течение 6 нед).
- ▶ При интраоперационном обнаружении метастазов в тазовых лимфатических узлах у пациенток с раком шейки матки стадий IB1, IB2, IIA1 (опухоль размером <4 см) рекомендовано выполнение парааортальной лимфодиссекции.
 - ▶ Пациенткам с раком шейки матки на стадиях IB1, IB2, IIA1 (опухоль размером <4 см) рекомендовано проводить адъювантное лечение в зависимости от наличия факторов риска прогрессирования.
 - ▶ Стадия IB3, IIA2 — химиолучевая терапия. У молодых пациенток предпочтительнее комбинированное лечение с хирургическим компонентом после неоадъювантной химиотерапии, с последующей адъювантной лучевой терапией.
 - ▶ Стадия IIB — химиолучевая терапия.
 - ▶ Стадия III — химиолучевая терапия.
 - ▶ Стадия IV — паллиативная лучевая терапия. Химиотерапия цисплатином, капецитабином, ифосфамидом, паклитакселом, иринотеканом и др. При IVA стадии может быть выполнена операция тазовой экзентерации.

При рецидивах в малом тазу после хирургического лечения проводят лучевую терапию. Применяют также химиотерапию цисплатином, карбоплатином, паклитакселом, капецитабином, ифосфамидом, иринотеканом и др.

Отдаленные результаты хирургического лечения рака шейки матки в I стадии достигают 90% случаев; при раке шейки матки II стадии — 60–75% в случае комбинации радикального хирургического лечения с лучевой терапией. Пятилетняя выживаемость больных при I стадии после сочетанной лучевой терапии достигает 85–90%, при II стадии — 45–75%, при III стадии — 30–45%.

17.4. РАК ТЕЛА МАТКИ

До пандемии COVID-19 ежегодно в мире раком тела матки заболевали более 160 тыс. женщин. В России ежегодно регистрируют более 27 тыс. новых случаев рака тела матки. В 2019 г. в России зарегистрирована 27 151 женщина с впервые в жизни установленным диагнозом. За 10-летний период зарегистрировано увеличение заболеваемости на 3%; так, в 2019 г. этот показатель составил 19 на 100 тыс. женского населения.

Рак тела матки занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости в странах Европы и, как и РМЖ, может быть отнесен к «болезням цивилизации». Заболевание преимущественно диагностируют у женщин в постменопаузальном периоде (старше 60 лет), но в 25% случаев — в пременопаузальном периоде, а у некоторых женщин в молодом возрасте (в 30–35 лет). В большинстве случаев (85–90%) заболевание выявляют на стадии локализованного процесса (I–II стадии), что объясняется особенностями клинической

картины, заставляющими больных рано обращаться к врачу. Столь благоприятная диагностическая ситуация создает предпосылки для высоких результатов лечения.

Факторами риска рака тела матки считают раннее менархе и позднюю менопаузу, ановуляторные кровотечения, эндокринное бесплодие, синдром склерокистозных яичников, ожирение, сахарный диабет, прием экзогенных «незащищенных прогестинами» эстрогенов в заместительной гормонотерапии и антиэстрогенов в лечении РМЖ.

Факторы риска

Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целостного организма. Эндометрий как ткань-мишень, испытывающая на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствительна к действию эстрогенов, оказывающих специфическое воздействие на его структуру и функцию. Эстрогены — основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в гиперпластические процессы: от простой гиперплазии до атипичической (предрака) и рака эндометрия. Большая часть эндометриальных опухолей экспрессирует эстрогенные и прогестероновые рецепторы.

Рак тела матки развивается на фоне гормонально-метаболических нарушений: относительной гиперэстрогении, углеводного и липидного дисбаланса. Отечественный онкогинеколог Я.В. Бохман в 1972 г. предложил выделять два патогенетических варианта течения заболевания.

- ▶ При первом, гормонально зависимом, патогенетическом варианте, который встречается у 60–70% больных, четко 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, феминизирующие опухоли яичников), синдромом Стайна–Левенталя (у 60% больных выявляются склерокистозные яичники). Опухоль матки у таких больных растет медленно, обладает высокой степенью дифференцировки, чувствительна к прогестагенам. Течение заболевания относительно благоприятное.
- ▶ При втором, автономном, патогенетическом варианте нарушения овуляции и стероидного гомеостаза выражены нечетко или вовсе отсутствуют. Опухоль возникает чаще в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия; развивается фиброз стромы яичников. Отсутствие гормональной зависимости влечет 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 менее благоприятно.

Морфология рака тела матки

Рак тела матки или рак эндометрия локализуется в полости тела матки и исходит из эндометрия. Рак эндометрия чаще имеет железистое строение (аденокарциномы). Атипичную гиперплазию эндометрия рассматривают как предрак. В морфологической классификации ВОЗ (2003) выделяют эндометриодные (75–80%) и неэндометриодные формы рака тела матки. К эндометриодным формам относят цилиарную, секреторную, папиллярную или villогландулярную аденокарциномы, а также аденокарциному с плоскоклеточной дифференцировкой: аденоакантому и аденоквамозный рак. Неэндометриодные формы включают серозно-папиллярный рак (<10%), муцинозный (1%), светлоклеточный (4%), плоскоклеточный (<1%), смешанный (10%) и недифференцированный рак.

Метастазирование зависит от дифференцировки опухоли и инвазии в миометрий. Высокодифференцированные эндометриодные опухоли с поверхностной инвазией редко метастазируют лимфогенно и имплантационно. Высокий уровень эстрогенных и прогестероновых рецепторов в опухоли имеет благоприятное прогностическое значение, в отличие от высокой экспрессии онкогена *HER2/neu*. Зона регионарного лимфогенного метастазирования — подвздошные и парааортальные лимфатические узлы. При высокодифференцированном раке без инвазии в миометрий частота лимфогенного метастазирования составляет 5%. При умеренно- и низкодифференцированных аденокарциномах с инвазией менее 50% толщины миометрия в 5–10% случаев метастазирование происходит в тазовые узлы и в 4% — в парааортальные. При глубокой инвазии, низкодифференцированном раке и неэндометриодных опухолях, а также при интраперитонеальном распространении в 20–60% случаев метастазирование происходит в тазовые, а в 10–30% случаев — в парааортальные лимфатические узлы.

Отдаленные метастазы могут быть в легкие, паховые и надключичные лимфатические узлы, в печень, кости, влагалище.

Клиническая картина

Основной симптом рака тела матки — маточные кровотечения на фоне постменопаузы или ациклические кровотечения у женщин репродуктивного возраста. Боли возникают в случае гематометры или диссеминации опухоли в малом тазу и брюшной полости. У большинства больных заболевание выявляют на стадии локализованного процесса (стадия I).

В настоящее время согласно новой молекулярно-генетической классификации рака эндометрия выделяют четыре подтипа данного новообразования:

- ▶ с наличием мутации *POLE*;
- ▶ с наличием мутации *MMRd*;
- ▶ с наличием мутации *NSMP*;
- ▶ с наличием мутации *p53*.

При раке тела матки критерии выделения категорий T, N и M соответствуют стадиям FIGO. В табл. 17.5 для сравнения приведены обе классификации.

Классификация FIGO основана на морфологическом стадировании заболевания. Стадии TNM имеют как клинический, так и патоморфологический вариант.

Таблица 17.5. Классификация рака тела матки по системе TNM (2017) и классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2009)

TNM	FIGO	Описание
Tx	—	Невозможно оценить состояние первичной опухоли
T0	—	Первичная опухоль отсутствует
Tis	—	Рак <i>in situ</i>
T1a	IA	Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия
T1b	IB	Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия
T2	II	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки
T3a	IIIA	Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T3b	IIIB	Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы)
T4	IVA	Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или толстой кишки
Nx	—	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
N0	—	Метастазов в регионарных лимфатических узлах (тазовых или парааортальных) нет
—	IIIC	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или парааортальных)
N1	IIIC1	Метастазы в тазовых лимфатических узлах
N2	IIIC2	Метастазы в парааортальных лимфатических узлах
M0	—	Отдаленных метастазов нет
M1	IV	Отдаленные метастазы (в том числе метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или парааортальных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, придатках матки и по тазовой брюшине)

Обратите внимание! Буллезный отек слизистой оболочки не позволяет отнести опухоль к группе T4. Указанное поражение следует подтверждать с помощью биопсии.

К регионарным относят следующие лимфатические узлы.

- ▶ Тазовые лимфатические узлы:
 - внутренние подвздошные (включая запираательные);
 - общие подвздошные;
 - внешние подвздошные;
 - лимфатические узлы параметрия;
 - крестцовые (предкрестцовые, боковые крестцовые).
- ▶ Парааортальные лимфатические узлы, включая паракавальные и интераортокавальные узлы.

Диагностика

Обследование включает УЗИ малого таза и брюшной полости. Толщина эндометрия (М-эхо) у женщин постменопаузального возраста в норме не должна превышать 3–4 мм. Вторым этапом выполняют гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия и взятием аспирата из полости матки с последующими морфологическими исследованиями. МРТ органов малого таза, как и экспертное УЗИ, позволяет оценить степень инвазии опухоли в миометрий. КТ брюшной полости и малого таза позволяет выявить метастазы в органы брюшной полости и метастазы (более 1 см) в забрюшинных лимфатических узлах. Рентгенография легких входит в стандарт обследования больных.

На сегодняшний день скрининга для рака тела матки нет.

Лечение

В лечении рака тела матки используют хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации.

Хирургический метод традиционно служит основой лечения больных раком тела матки. Хирургические вмешательства выполняют как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Высокая частота рака тела матки I–II стадий служит объяснением тому, что хирургическое лечение проводят преобладающему большинству больных с этой злокачественной опухолью. По мере совершенствования хирургической техники, анестезии, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения становится все меньше больных раком тела матки, которым операция противопоказана из-за сопутствующих заболеваний. Среди больных раком тела матки при ранних стадиях не подвергают операции из-за тяжелых сопутствующих заболеваний только 10% пациентов. Экстрафасциальную экстирпацию матки с придатками выполняют большинству больных раком тела матки. В случае глубокой инвазии в миометрий или низкой дифференцировки при неэндометриоидном гистотипе опухоли дополнительно удаляют тазовые лимфатические узлы. Радикальная экстирпация матки II типа показана при II стадии заболевания (переход на шейку матки).

Лучевую терапию как самостоятельный метод лечения используют крайне редко, так как по эффективности она значительно уступает хирургическому методу. Ее проводят только при аргументированном отказе от операции из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. Лучевую терапию преимущественно используют в комбинированном лечении и назначают после операции больным с неблагоприятными прогностическими факторами (глубокая инвазия опухоли, переход на цервикальный канал, метастазы в регионарных лимфатических узлах, низкодифференцированные и неэндометриоидные формы).

Лекарственную терапию можно применять при лечении рака эндометрия, преимущественно при его диссеминированных и метастатических формах. Консервативное лечение рака эндометрия прогестинами показано молодым пациенткам, желающим в дальнейшем восстановить репродуктивную функцию. Прогестинотерапию успешно используют уже несколько десятилетий в лечении диссеминированного рака эндометрия. Гормональная терапия прогестинами основана на их физиологическом ингибировании эндометриальной

стимуляции, индуцированной эстрогенами. Роль прогестинов в лечении метастатического рака эндометрия впервые была продемонстрирована R. Kelley и W. Baker в 1961 г. Частота объективного ответа на гормонотерапию у больных диссеминированным или рецидивирующим раком эндометрия составляет около 25%; средняя продолжительность ремиссии — до 9 мес. В клинической практике предпочтение должно быть отдано прогестинам, особенно если опухоль хорошо дифференцирована и экспрессирует прогестероновые рецепторы. Оптимальный режим — ежедневный пероральный прием медроксипрогестерона по 200–400 мг. Эффект прогестинотерапии начинает реализовываться не ранее чем через 8–12 нед от начала приема препарата.

В настоящее время приоритетным методом считают использование внутриматочной спирали с левоноргестрелом (в дозе 52 мг) в течение минимум 6 месяцев ± препараты из группы аналогов гонадотропинрилизинг-гормона, медроксипрогестерон.

Консервативное лечение прогестинами рекомендовано молодым больным не только в случае предрака эндометрия, но и при высокодифференцированном раке эндометрия с восстановлением фертильности. Такого рода терапию проводят строго индивидуально, при этом необходимо тщательное наблюдение за больными.

Лекарственная терапия включает и химиотерапию, которую назначают с паллиативной целью больным диссеминированными и рецидивирующими опухолями эндометрия, особенно с прогестинорезистентным профилем (опухоли рецепторнегативные, низкой дифференцировки, неэндометриоидные). Используют цитостатики антрациклинового ряда, производные платины, таксаны. С адьювантной целью химиотерапию не назначают.

Лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания

На стадии I показано хирургическое лечение лапаротомным или лапароскопическим доступом, включающее экстирпацию матки с придатками ± лимфаденэктомию, выполняемую в зависимости от групп риска (табл. 17.6). При серозном раке эндометрия вне зависимости от степени инвазии опухоли показано выполнение лимфаденэктомии и оментэктомии. При противопоказаниях к хирургическому лечению больным назначают лучевую терапию, уступающую по эффективности хирургическому лечению.

Таблица 17.6. Показания к лимфодиссекции при эндометриальном раке тела матки I клинической стадии (консенсус Европейского общества гинекологической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии, 2014 г.)

Риск метастазирования	Характеристика риска	Лимфаденэктомия
Низкий	G1 или G2 и поверхностная инвазия миометрия <50%	–
Промежуточный	Глубокая инвазия миометрия >50% или G3 с поверхностной инвазией миометрия <50%	Можно рассмотреть в качестве стадиирующей процедуры. Определение сигнальных лимфатических узлов
Высокий	G3 с глубокой инвазией миометрия >50%	+

На стадии II показано хирургическое вмешательство на первом этапе лечения (операция II или III типа по River) или радикальная гистерэктомия типа В-С2 с последующим адьювантным лечением.

На стадии III большинство больных подвергают хирургическому лечению с последующей лучевой терапией. В нерезектабельных случаях (опухоль инфильтрирует до стенок таза) проводят сочетанную лучевую терапию. При противопоказаниях к хирургическому и лучевому лечению назначают прогестинотерапию у больных с гормоночувствительными опухолями (высоко- и умеренно дифференцированные аденокарциномы, рецепторположительные опухоли).

Для гормонотерапии используют медроксипрогестерон по 500 мг ежедневно в таблетированной форме или мегестрол по 160 мг ежедневно. При других гистологических формах рекомендована комбинированная химиотерапия по схеме ТСб (паклитаксел, карбоплатин) или ТР (паклитаксел, цисплатин) или АР (доксорубицин и цисплатин).

На стадии IV при гематогенных метастазах гормоночувствительных опухолей применяют гормонотерапию медроксипрогестероном (по 500 мг ежедневно в таблетированной форме) или мегестролом (по 160 мг ежедневно). В этой стадии показана комбинированная химиотерапия по схеме ТСб (паклитаксел, карбоплатин) или ТР (паклитаксел) или АР (доксорубицин и цисплатин).

Адьювантное лечение назначают в зависимости от группы риска рецидивирования опухоли по результатам окончательного гистологического заключения после выполненной операции.

Лечение рецидивов индивидуально.

У больных этой категории, как и при прогрессировании заболевания, показана комбинированная химиотерапия.

Химиотерапия 1-й линии включает следующие комбинации.

- ▶ Паклитаксел и карбоплатин.
- ▶ Паклитаксел и цисплатин.
- ▶ Доксорубицин и карбоплатин.
- ▶ Доксорубицин и цисплатин.

Химиотерапия 2-й линии включает таргетные и иммунопрепараты.

- ▶ Пембролизумаб.
- ▶ Пембролизумаб и ленватиниб.
- ▶ Бевацизумаб.

При локализованных рецидивах в малом тазу назначают паллиативную лучевую терапию либо рассматривают возможность хирургического лечения.

Гормонотерапия медроксипрогестероном (по 500 мг в таблетках ежедневно) или мегестролом (по 160 мг ежедневно) показана при гематогенных метастазах гормоночувствительных опухолей.

17.5. РАК ЯИЧНИКА

Рак яичника — группа злокачественных эпителиальных опухолей, которые составляют 90% злокачественных новообразований яичника. Ежегодно в мире раком яичника заболевают до 200 тыс. женщин и умирают более 100 тыс. В Рос-

еще до пандемии COVID-19 ежегодно регистрировали более 11 тыс. новых случаев рака яичника. За последние 10 лет заболеваемость осталась неизменной. Рак яичника — одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов и занимает 5-е место в структуре онкологической смертности у женщин. У большинства больных (75%) заболевание выявляют на поздних стадиях. Поздняя диагностика связана со «стертой» клинической картиной заболевания. Средний возраст больных раком яичника — 60 лет. До 5–10% рака яичника — семейные или наследственные заболевания, которые диагностируют у женщин молодого возраста.

Факторы риска

Причины возникновения большинства опухолей яичников остаются неизвестными. Обзоры эпидемиологических исследований указывают на высокую частоту рака яичника в индустриальных странах, за исключением Японии. Возможно, это обусловлено диетическими факторами, а именно высоким потреблением животных жиров.

Наибольшую роль в развитии рака яичников отводят гормональным и генетическим факторам. В многочисленных эпидемиологических исследованиях отмечено, что беременность снижает риск возникновения рака яичников и во многих случаях даже оказывает значительное защитное действие. Бесплодие же повышает риск развития рака яичников, а препараты, стимулирующие овуляцию в течение более 12 циклов, увеличивают этот риск в 2–3 раза. В то же время применение оральных контрацептивных препаратов снижает риск рака яичника в 2 раза.

Наследственность — один из важных факторов риска в развитии рака яичников. Хотя большинство опухолей яичника (80%) спорадические по своей природе, риск их развития в популяции не превышает 1,5%, т.е. заболевает 1 из 100 женщин. И несмотря на то, что только 5–10% случаев рака яичника можно отнести к наследственным формам, риск заболевания может возрастать до 50%, т.е. заболевает каждая вторая женщина.

В настоящее время описаны три синдрома наследственной предрасположенности к возникновению рака яичника:

- ▶ семейный рак яичника;
- ▶ семейный рак молочной железы или яичника;
- ▶ синдром Линча II.

Наиболее высок риск развития рака яичника среди женщин, у родственниц которых первой степени родства был рак яичника или молочной железы с мутацией генов *BRCA1* или *BRCA2*.

Морфологи рака яичника

Морфологическая классификация ВОЗ злокачественных эпителиальных опухолей яичника включает серозный, муцинозный, эндометриоидный, светлоклеточный (мезонефроидный) рак, злокачественную опухоль Бреннера, смешанный и неклассифицированный рак.

Метастазирует рак яичника обычно имплантационно по брюшине малого таза и брюшной полости с прорастанием в толстую кишку и мочевой пузырь. Вероятность лимфогенного метастазирования при I стадии достигает 20%. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы таза, парааортальные и паховые. Блок лимфатического дренирования приводит к развитию асцита, плеврита.

Клиническая классификация по системе TNM (8-е издание, 2017) и классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2014)

При раке яичников критерии выделения категорий T, N и M соответствуют стадиям FIGO. Ниже для сравнения приведены обе классификации (табл. 17.7). Классификация FIGO основана на клинической стадии заболевания. Стадии TNM имеют как клинический, так и патоморфологический вариант.

Таблица 17.7. Классификации рака яичников по системе TNM (8-е издание, 2017) и согласно Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2014)

TNM	FIGO	Описание
Tx	—	Оценка первичной опухоли невозможна
T0	—	Первичная опухоль не обнаружена
T1	I	Опухоль в пределах яичника (одного или обоих)
T1a	IA	Опухоль в пределах одного яичника. При этом опухоль на его поверхности отсутствует, а капсула яичника интактна. В асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости злокачественные клетки отсутствуют
T1b	IB	Опухоль в пределах обоих яичников. При этом опухоль на его поверхности отсутствует, а капсула яичника интактна. В асцитической жидкости и промывных водах брюшной полости злокачественные клетки отсутствуют
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из следующих факторов
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника или маточной трубы
T1c3	IC3	Злокачественные клетки в асцитической жидкости или смывах с брюшины
T2	II	Опухоль ограничена малым тазом
T2a	IIA	Распространение на (и/или метастазы в) матку и/или маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на (и/или метастазы в) другие органы малого таза
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфатических узлах)
N1	IIIA1	Метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах
	IIIA1 (i)	Метастазы в лимфатических узлах размером до 10 мм
	IIIA1 (ii)	Метастазы в лимфатических узлах размером более 10 мм

TNM	FIGO	Описание
T3a	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включительно в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении с/без метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
M1	IV	Отдаленные метастазы (за исключением метастазов в брюшину)
	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
	IVB	Метастазы в паренхиматозных органах и других органах вне брюшной полости (в том числе паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах за пределами брюшной полости)

Представленная в табл. 17.8 классификация применима для злокачественных эпителиально-стромальных опухолей, включая опухоли пограничной злокачественности и низкого злокачественного потенциала (определения взяты из: WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs / Ed. F. Tavassoli, P. Devilee. 2003), которые соответствуют (в старой терминологии) «общим эпителиальным опухолям яичников». Представленная схема применима также для опухолей неэпителиальной природы (в классификации FIGO подобная возможность опущена). В каждом случае необходимы гистологическое подтверждение диагноза, определение гистологического типа опухоли.

Регионарные лимфатические узлы:

- ▶ внутренние подвздошные (включая запираательные);
- ▶ общие подвздошные;
- ▶ внешние подвздошные;
- ▶ боковые крестцовые;
- ▶ парааортальные;
- ▶ паховые лимфатические узлы.

Диагностика

В большинстве случаев опухоль выявляют при клиническом обследовании (общем и гинекологическом осмотре) с применением трансабдоминального и трансвагинального УЗИ. При подозрении на злокачественную опухоль яичника проводят КТ органов брюшной полости и малого таза. По показаниям выполняют эндоскопическое исследование желудка и кишечника для исключения метастатического характера опухоли яичника.

Для выявления отдаленных метастазов рака яичника обязательно выполнение рентгенографии легких.

Показано определение уровня опухоль-ассоциированного антигена СА-125. Хотя СА-125 не считают очень значимым показателем на момент установления диагноза рака яичника, его динамика в процессе лечения крайне важна.

В случаях, когда нельзя выполнить операцию на первом этапе лечения, необходимо морфологическое подтверждение диагноза (цитологическое исследование эвакуированной асцитической или плевральной жидкости или гистологическое исследование биоптатов метастатических очагов). Общий и биохимический анализы крови позволяют оценить состояние кроветворения, а также функции печени и почек.

Лечение

В основе лечения рака яичника лежат хирургический и химиотерапевтический методы.

Стандартный объем операции при раке яичников I стадии — экстирпация матки с двусторонним удалением придатков и удалением большого сальника на уровне поперечной ободочной кишки из срединного лапаротомного доступа. Тщательную ревизию органов брюшной полости дополняют цитологическим исследованием выпота или смывов и гистологическим изучением биоптатов с подозрительных участков брюшины.

У молодых больных раком яичника IA стадии только при пограничной опухоли или высокодифференцированной аденокарциноме (G I) при настойчивом желании пациентки сохранить фертильность возможно выполнение органосохраняющей операции в объеме односторонней аднексэктомии без экстирпации матки с обязательной биопсией другого яичника.

Считают, что при пограничных опухолях и высокодифференцированном раке яичников (G I) IA стадии (поражение одного яичника, без прорастания опухоли капсулы кисты) в адьювантном (дополнительном) лечении после операции нет необходимости. Хирургическое лечение, выполненное в соответствии с современными канонами, позволяет достичь 5-летней выживаемости более чем у 90% больных. Тем не менее, уже сегодня больные раком яичников ранних стадий с высоким риском рецидива (светлоклеточный рак, умеренно или низкодифференцированный рак IA/IB стадий, или стадий IC и IIA) должны получать адьювантную химиотерапию с включением производных платины. Число курсов химиотерапии — 3–6.

При распространенном раке яичника выполняют циторедуктивные операции. Цель такого вмешательства — максимальное удаление первичной опухоли и метастазов. Качество выполненной операции во многом определяет последующий прогноз заболевания. Циторедуктивную операцию можно считать оптимальной в случае удаления всех видимых опухолевых очагов или когда диаметр остаточной опухоли не превышает 1 см. Первичная циторедуктивная операция — стандарт при III стадии рака яичников; в некоторых клинических ситуациях ее можно также выполнять при IV стадии. У пациенток с распространенным раком яичников при невыполнимости оптимальной первичной циторедукции альтернативой может стать отсроченная операция после 2–3 курсов химиотерапии. Повторные вмешательства после первичных циторедуктивных

операций и последующих курсов химиотерапии при прогрессировании опухолевого процесса выполняют крайне редко, так как они не улучшают прогноз заболевания. Показанием к вмешательствам такого рода могут быть солитарный опухолевый узел, молодой возраст больной, продолжительность безрецидивного периода после окончания химиотерапии более 12 мес.

Приблизительно у 50–60% больных распространенным раком яичников можно выполнить циторедуктивную операцию, однако только хирургическая операция не повышает выживаемость; циторедукция опухолевых масс уменьшает симптомы заболевания, улучшает качество жизни больных и создает условия для успешной химиотерапии.

В настоящее время стандартом химиотерапии 1-й линии считают шесть курсов однодневной комбинированной химиотерапии по схеме карбоплатин и паклитаксел. Химиотерапия позволяет рассчитывать на продление срока до прогрессии в среднем до 18 мес, а средней продолжительности жизни — до 36 мес.

После окончания первичного лечения больные раком яичников должны находиться под постоянным наблюдением онкогинеколога. В процессе наблюдения каждые 3 мес рекомендовано, помимо клинического и ультразвукового обследования, определять в крови концентрацию опухолевого маркера СА-125. Повышение уровня СА-125 может стать первым сигналом, свидетельствующим о рецидиве заболевания, что в дальнейшем подтверждают лучевыми методами диагностики (УЗИ, КТ) и клинически. По мнению многих клиницистов, повышение уровня СА-125 даже при отсутствии других доказательств рецидива заболевания служит показанием к возобновлению химиотерапии. Последняя может быть аналогична проводившейся первичной химиотерапии, если рецидив развился более чем через 12 мес после предыдущего лечения. Если прогрессирование опухоли произошло в более короткий промежуток после окончания химиотерапии 1-й линии, рекомендовано использовать химиотерапию 2-й линии с включением в схемы лечения паклитаксела, топотекана, антрациклиновых антибиотиков, этопозиды и других препаратов.

Лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания

Ранние стадии (I и IIА)

Хирургическое лечение включает экстирпацию матки с придатками и оментэктомией. Необходимы тщательная ревизия брюшины, диафрагмы, тазовых, парааортальных лимфатических узлов с биопсией подозрительных очагов, цитологическое исследование перитонеального выпота или смывов. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, при высокодифференцированном раке стадии IA допустимо выполнение односторонней аднексэктомии.

Альювантную химиотерапию не назначают только при высокодифференцированном раке IA стадии. Во всех остальных случаях показана химиотерапия производными платины (цисплатином в дозе 75 мг/м² или карбоплатином с AUC 5–6) в монорежиме (3–6 курсов каждые 3 нед) либо в сочетании с паклитакселом или алкилирующими агентами.

Местнораспространенные стадии (IIВ, IIС и III)

Хирургическое лечение заключается в выполнении максимальной циторедукции (удалении всех видимых опухолевых очагов) или оптимальной циторедукции, когда диаметр остаточной опухоли не превышает 1 см.

Химиотерапия 1-й линии — комбинированная химиотерапия производными платины с другими цитостатиками. Оптимальная химиотерапия 1-й линии: карбоплатин или цисплатин в сочетании с паклитакселом; 6 курсов каждые 3 нед.

Распространенная стадия (IV)

Больным относительно молодого возраста в удовлетворительном состоянии показано хирургическое лечение с целью максимальной циторедукции.

Если хирургическое лечение не планируется, то после морфологического подтверждения диагноза (исследование биоптатов опухоли или выпота из брюшной и плевральной полостей) назначают химиотерапию в тех же режимах, что и при III стадии.

Оценка эффективности терапии и наблюдение за больными

В процессе терапии, помимо общего и гинекологического осмотра, показаны определение уровня СА-125, а также УЗИ брюшной полости и малого таза перед каждым курсом химиотерапии 1-й линии.

КТ брюшной полости показана при росте уровня СА-125 в процессе химиотерапии 1-й линии, а также после субоптимальной циторедуктивной операции и трех курсов химиотерапии при решении вопроса о возможности выполнения промежуточной операции. После завершения шестого курса химиотерапии 1-й линии, если не достигнут полный регресс остаточных опухолевых масс, лечение может быть продлено до девяти курсов. После окончания первичного лечения рекомендованы определение СА-125, УЗИ и по показаниям — КТ брюшной полости и малого таза.

Дальнейшее динамическое наблюдение (общий и гинекологический осмотр, определение СА-125, УЗИ брюшной полости и малого таза) осуществляют 1 раз в 3 мес первые 2 года; далее — 1 раз в 4 мес в течение третьего года; и 1 раз в 6 мес — в последующие годы. В случае повышения содержания СА-125 при отсутствии клинических и эхографических признаков рецидива заболевания показана КТ брюшной полости и малого таза.

Лечение рецидивов

При платиночувствительных рецидивах (более 6 мес после химиотерапии 1-й линии) рекомендована химиотерапия производными платины в комбинации с таксанами, антрациклинами или гемцитабином. Эффект необходимо оценивать после двух курсов.

При платинорезистентных (прогрессия на фоне химиотерапии 1-й линии) и платинорезистентных (в пределах 6 мес после химиотерапии 1-й линии) рецидивах назначают цитостатики 2-й линии в монорежиме (таксаны, топотекан, липосомальный доксорубин, гемцитабин, этопозид и др.). Эффект оценивают после двух курсов.

Повторная операция возможна после всестороннего обследования больной. Таргетная терапия (олапариб, бевацизумаб) в настоящее время продемонстрировала свою эффективность, ее используют в 1-й линии химиотерапии при раке яичников.

Отдаленные результаты

Прогноз заболевания неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость в среднем составляет 35–40%; при этом при ранних стадиях (IA и IIB) она может достигать 80–90%, но при III стадии не превышает 20%.

17.6. ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Трофобластические опухоли составляют менее 1% злокачественных новообразований женских половых органов. Трофобластическая болезнь чаще поражает женщин Азии, чем Северной Америки и Европы. Опухоли связаны с беременностью. Трофобластическая малигнизация (хориокарцинома, трофобластическая опухоль на месте плаценты и эпителиоидная трофобластическая опухоль) может возникнуть после любой беременности, но особенно возрастает риск после пузырного заноса. Трофобластические опухоли имеют свой высокоспецифичный опухолевый маркер — хорионический гонадотропин. Хорионический гонадотропин — наиболее совершенный маркер беременности и трофобластических опухолей: вне этих состояний его уровень очень низок, а при всех процессах, связанных с образованием трофобласта, содержание этого гормона в сыворотке крови и его экскреция с мочой значительно повышаются.

Уникальность трофобластической опухоли заключается в ее происхождении из элементов плодного яйца — внешнего слоя оболочки зародыша — трофобласта. В основе патологической трансформации трофобласта лежит нарушение процессов оплодотворения и дифференцировки тканей.

Морфологическая классификация

Согласно морфологической классификации ВОЗ (2000), термин «трофобластическая болезнь» обобщает группу патологических состояний трофобласта, а именно:

- ▶ полный и частичный пузырный занос (доброкачественные формы трофобластической болезни);
- ▶ инвазивный пузырный занос;
- ▶ хориокарциному;
- ▶ трофобластическую опухоль на месте плаценты;
- ▶ эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Классификация по факторам риска

Факторы риска:

- ▶ уровень хорионического гонадотропина >100 000 мМЕ/мл;
- ▶ период между окончанием предшествующей беременности и диагнозом >6 мес.

Классификация по факторам риска:

- А — нет факторов риска;
- В — один фактор риска;
- С — два фактора риска.

Классификация по системе TNM и классификация FIGO

Классификация трофобластических опухолей по системе TNM и классификация FIGO приведены в табл. 17.8.

Таблица 17.8. Классификация трофобластических опухолей по системе TNM (2017) и классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2014)

TNM	FIGO*	Описание
Tx	x	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	—	Первичная опухоль не определяется
T1	I	Опухоль ограничена маткой
T2	II	Опухоль распространяется на другие структуры гениталий — влагалище, яичники, широкую связку, маточную трубу — в виде метастазов или непосредственного прорастания
M1a	III	Метастазы в легком (легких)
M1b	IV	Другие отдаленные метастазы с поражением или без поражения легких

Обратите внимание! *Стадии I–IV подразделяют на А и В с учетом факторов прогноза.

В настоящее время используют усовершенствованную классификацию FIGO 2000 г. (табл. 17.9).

Таблица 17.9. Новая классификация трофобластических опухолей Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) 2000 г.

Стадия	Описание			
I	Опухоль ограничена маткой			
II	Опухоль выходит за пределы матки, но ограничена гениталиями (влагалище, придатки, широкая связка)			
III	Метастазы в легкие или без вовлечения гениталий			
IV	Другие отдаленные метастазы			
Прогностические факторы	0	1	2	4
Возраст, годы	<40	≥40	—	—
Предшествующие беременности	Пузырный занос	Аборт	Доношенная беременность	—
Время, прошедшее от последней беременности, мес	<4	4–7	7–12	>12
Уровень β-субъединицы хорионического гонадотропина в крови до начала лечения, МЕ/мл	<10 ³	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	>10 ⁵

Окончание табл. 17.9

Прогностические факторы	0	1	2	4
Наибольший размер опухоли, включая матку	<3 см	3–5 см	>5 см	—
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Печень, головной мозг
Количество метастазов	—	1–4	5–8	>8
Предшествующая неэффективная химиотерапия	—	—	Один препарат	Два препарата и более

Категория риска

- общий прогностический балл ≤ 7 — низкий риск;
- общий прогностический балл ≥ 8 — высокий риск

Клиническая картина

Частичный пузырный занос наиболее часто проявляется симптомами начинающегося или неполного аборта, т.е. кровотечением в I триместре беременности. Наиболее характерно сочетание таких симптомов, как кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, токсикоз и несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности.

У больных с полным пузырным заносом кровянистые выделения, как и при частичном пузырном заносе — наиболее частый симптом, однако по характеру выделения обычно более разнообразны, с различными включениями по типу пузырьков или с серозно-гнойной примесью (из-за распада опухоли). При полном пузырном заносе, в отличие от частичного, возрастает риск таких осложнений, как интоксикация, гестоз и дыхательная недостаточность, связанная с возможной эмболией или интоксикацией. В случае инвазивного роста (инвазивный пузырный занос) кровотечения усиливаются, вплоть до профузных.

Основной симптом хориокарциномы — маточные кровотечения во время беременности или после ее окончания. Клиническая манифестация метастазов зависит от их локализации (в легких, головном мозгу, печени): кровохарканье, острая неврологическая симптоматика и др.

Диагностика

Диагностика трофобластических опухолей включает гинекологический анамнез с подробным выяснением особенностей предшествовавшей беременности, гинекологический осмотр, УЗИ, определение уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина, гистологическое исследование опухоли (при условии возможности ее выполнения: морфологическое подтверждение диагноза при злокачественной трофобластической неоплазии не является обязательным). При подозрении на злокачественный процесс, помимо рентгенографии легких, выполняют КТ грудной полости, КТ брюшной полости или МРТ брюшной полости, при наличии метастазов в легких выполняют МРТ головного мозга.

Лечение

Многолетний опыт лекарственной терапии трофобластической болезни позволил разработать стандарты лечения. При этом более 2/3 больных вылечиваются после применения стандартной химиотерапии 1-й линии, остальные пациенты — при использовании других режимов химиотерапии.

Показания к хирургическому лечению предусматривают купирование осложнений, вызванных химиотерапией или ростом опухоли, а также резекцию химио-резистентных опухолевых очагов.

Лечение выбирают в зависимости от группы риска, к которой относится трофобластическая неоплазия.

► Химиотерапия 1-й линии.

• Низкий риск (≤ 6) — Мtx/FA:

- метотрексат в дозе 50 мг внутримышечно в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дни;
- кальция фолинат в дозе 6 мг внутримышечно во 2-й, 4-й, 6-й, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата;
- повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса.

• Высокий риск (≥ 7) — ЕМА-СО:

- этопозид в дозе 100 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни;
- дактиномицин в дозе 500 мкг внутривенно в 1-й и 2-й дни;
- метотрексат в дозе 100 мг/м² внутривенно струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день;
- кальция фолинат по 15 мг внутримышечно через 24 ч после введения метотрексата, затем — каждые 12 ч, всего — 4 дозы;
- циклофосфамид в дозе 600 мг/м² внутривенно в 8-й день;
- винкристин в дозе 1 мг/м² внутривенно струйно в 8-й день;
- повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса.

► Химиотерапия 2-й линии.

• Низкий риск (≤ 6 баллов):

- дактиномицин в 1–5-й дни (в дозе 500 мкг внутривенно струйно с 1-го по 5-й дни совместно с противорвотной терапией), повторные курсы — с 15-го дня от начала предыдущего курса;
- ЕМА-СО.

• Высокий риск (≥ 7 баллов):

- ЕМА-ЕР;
- ТР/ТЕ.

При резистентности опухоли к химиотерапии 1-й линии обследование и лечение больных необходимо проводить в специализированной клинике, имеющей соответствующий опыт; также необходимо повторное обследование пациентки и рестадирирование в соответствии с категориями риска.

Отдаленные результаты

Несмотря на высокую агрессивность злокачественных форм трофобластических опухолей (быстрое гематогенное метастазирование), заболевание высококурабельно благодаря эффективной современной химиотерапии с высокими

показателями выживаемости (более 90%) и восстановлением фертильности у молодых женщин. Однако большие трудности возникают при резистентных формах, когда эффективность лечения падает до 50–75%. Сегодня общая выживаемость пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями (низкий и высокий риск резистентности) составляет 98%. Прогноз рассчитывают по балльной системе FIGO. При 0–6 баллах выживаемость больных составляет 100%; при 7 и более баллах — 90%.

Глава 18

РАК ПОЧКИ

Ежегодно в мире регистрируют уже более 200 тыс. новых случаев заболевания почечноклеточным раком (ПКР): 2,2% злокачественных заболеваний у мужчин и 1,5% — у женщин. Более 90% всех злокачественных опухолей почки — именно ПКР. Тенденция роста абсолютного числа больных почечноклеточным раком по-прежнему сохраняется, в связи с чем свежесть взглядов на подходы к лечению не утрачивает свою актуальность. В мире показатели заболеваемости ПКР варьируют в пределах 3,0–13,0 на 100 тыс. человек, имеют выраженную географическую разрозненность и могут существенно различаться в разных странах (более чем в 20 раз у мужчин и в 15 раз у женщин).

В России на онкологический учет ежегодно берут все больше пациентов со злокачественными новообразованиями почек. На настоящий момент их количество уже преодолело рубеж в 20 тыс. новых случаев в год. В структуре заболеваемости рак почки составляет 3,9% общего числа впервые выявленных онкобольных. Наиболее высокие показатели заболеваемости ПКР в мировых масштабах регистрируют в развитых западных странах, а именно — в США, странах Европы, в Австралии. Наиболее низкие показатели заболеваемости отмечены в странах Африки и Азии, Индии, Японии, Китае. У мужчин (по сравнению с женщинами) данную патологию выявляют в 3 раза чаще. Более 65 тыс. новых случаев рака почки и более 14 тыс. смертей от данного заболевания зарегистрированы в США за последние 10 лет, что составляет приблизительно 4% всех случаев впервые диагностированных злокачественных новообразований. Прогнозы Американского противоракового общества ежегодно увеличивают эти цифры. Уровень заболеваемости ПКР повышается с 40 лет, достигая верхней границы у пациентов старше 80 лет. В целом показатели по миру демонстрируют стабильный рост заболеваемости ПКР около 2–3% в десятилетие. Так, в Англии за период с середины 1970-х до 2010 г. заболеваемость выросла более чем вдвое. Страны исключения — Польша, Швеция, Дания, Финляндия, где, напротив, отмечается снижение показателей заболеваемости в последние годы. В США регистрируют ежегодный прирост заболеваемости ПКР у мужчин около 1,7%, у женщин — 2,2%.

Смертность от ПКР во всем мире составляет более 130 тыс. случаев ежегодно. Показатели смертности от ПКР наиболее высоки в США, Канаде, странах Западной Европы. Самые низкие показатели зарегистрированы в странах Азии и Африки.

Показатели выживаемости у больных ПКР имеют положительную тенденцию к увеличению. Так, 5-летняя выживаемость в Великобритании за последние 30 лет увеличилась: у мужчин — с 28,0 до 53,3%; у женщин — с 28,0 до 54,8%. При этом важно отметить возрастную зависимость 5-летней выживаемости: у мужчин — от 70% в возрастной группе 18–50 лет до 31,7% в возрастной группе 75–99 лет; у женщин — от 72% в возрастной группе 18–50 лет до 29% в возрастной группе 75–99 лет. Пятилетняя выживаемость больных ПКР в США значительно увеличилась за последние 50 лет. В 1960-х годах она составляла 40%, в настоящее время — 71%.

По динамике прироста заболеваемости за десятилетие рак почки у обоих полов находится на втором месте, следуя за злокачественными опухолями головного мозга и других отделов нервной системы (у мужчин — третье место, у женщин — второе). Примерная заболеваемость увеличилась с 9,37 на 100 тыс. населения до 13,19. Таким образом, прирост составил 40,85% при темпе ежегодного прироста 3,48%. Это обусловлено широким внедрением современных методов визуализации и рутинными диспансерными обследованиями брюшной полости, в зону исследования которых попадают почки. В этой связи, соответственно, увеличилась и доля случайно выявленных опухолей почки небольших размеров. Во всем мире опухоли почек в 80% случаев обнаруживают именно случайно, при прохождении диспансерного обследования. Доля случайно обнаруженных опухолей почки выросла с 7–13% в 1970-х годах до 49–69% в настоящее время.

Особенность течения заболевания — бессимптомность практически до последней стадии. Клиническая картина, по которой ранее диагностировали рак почки (макрогематурия, боли в поясничной области, пальпируемая опухоль), в настоящее время встречается не более чем в 10% случаев. Паранеопластические симптомы, к которым можно отнести потерю веса, артериальную гипертензию, повышение температуры тела, изменения в лабораторных показателях, определяют примерно в 35% случаев. У 20–30% пациентов диагноз устанавливают уже в запущенной форме. Таким образом, бессимптомную опухоль почки можно обнаружить случайно на любом диагностическом этапе. Диагноз в этом случае устанавливают на ранней стадии, когда пациент не ощущает на себе никаких клинических проявлений.

Факторы риска

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных раку почки, этиология этой формы опухоли до сих пор не ясна. Однако выделено несколько групп факторов риска, способствующих развитию данного новообразования.

Продемонстрировано неблагоприятное влияние курения табака и количества выкуриваемых сигарет на вероятность развития рака почки. Риск появления опухоли почки у курящих (как мужчин, так и женщин) возрастает с 30 до 60% по сравнению с некурящим населением. При отказе от курения вероятность развития заболевания уменьшается. В течение 25 лет после отказа от курения риск появления рака почки снижается на 15%.

Вероятность развития рака почки повышается при чрезмерной массе тела. Ожирение ассоциировано с ростом частоты заболеваемости ПКР на 20%. Колебания массы тела и значительное ее увеличение у взрослых — независимые факторы риска развития данной патологии.

Риск заболеть раком почки у больных артериальной гипертензией возрастает на 20%. Остается открытым вопрос: причиной развития ПКР служит собственно гипертензия или развитие опухоли потенцируется применением разнообразных гипотензивных препаратов? Так, при повторном обследовании групп больных, страдающих гипертензией и получавших соответствующее лечение, выявлено, что, несмотря на нормализацию давления, риск развития рака почки остается на прежнем уровне.

Известно, что в ряде случаев опухоль почки способствует развитию артериальной гипертензии. Проведено исследование с целью оценки влияния истинной гипертензии, развившейся до выявления опухоли почки, на вероятность появления ПКР. Согласно полученным результатам, риск развития рака почки повышен у больных с гипертензионным анамнезом длительностью 5 лет и более. В ряде работ отмечено увеличение заболеваемости ПКР больных, страдающих сахарным диабетом. Однако показатели смертности от рака почки в данной группе аналогичны таковым в популяции. Тесная взаимосвязь между сахарным диабетом, ожирением и гипертензией затрудняет оценку истинного влияния каждого из этих заболеваний на частоту развития опухоли почки. Многие авторы связывают появление ПКР с использованием диуретических препаратов. Риск развития этой патологии у больных, получавших мочегонные средства, по различным показаниям составляет более 30%. Установлено, что препараты, содержащие амфетамин, в значительной степени увеличивают риск развития рака почки. Прием фенацетинсодержащих анальгетических препаратов увеличивает вероятность заболевания опухолью почки.

Не доказано увеличение частоты заболеваемости раком почки при мочекаменной болезни и у пациентов с кистами почек. Отмечен повышенный риск развития ПКР при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Установлена корреляция между частотой возникновения рака почки и употреблением мяса, растительных продуктов, а также маргарина и масла, однако достоверного влияния конкретных продуктов питания на заболеваемость ПКР не выявлено. Возможно, патогенетическое значение имеют не сами исходные продукты, а вещества, выделяющиеся при приготовлении пищи.

Доказанным канцерогенным эффектом обладают пиролизисные составляющие, в частности гетероциклические амины, вырабатываемые при высокотемпературной обработке мяса. Употребление овощей и фруктов, по данным большинства авторов, способствует снижению риска развития рака почки. ПКР — не профессиональное заболевание. Однако есть данные о повышенном риске развития данной патологии у людей, занятых в ткацком, резиново-каучуковом, бумажном производстве, имеющих контакт с промышленными красителями, нефтью и ее производными, промышленными ядохимикатами и солями тяжелых металлов.

Морфология рака почки

Выделяют четыре вида рака почки:

- ▶ светлоклеточный (60–85%);
- ▶ хромофильный (папиллярный; 7–14%);
- ▶ хромофобный (4–10%);
- ▶ рак собирательных протоков (2–5%).

Гистологические типы рака почки имеют характерные генетические особенности, обуславливающие различие морфологических признаков, разное клиническое течение и ответ на системную терапию.

Светлоклеточный рак характеризуется наличием делеции хромосомы 3p. Только в опухолях данного типа имеет место мутация гена фон Хиппеля–Линдау. Другие специфические генетические изменения при светлоклеточном ПКР — дупликация хромосомы 5q22 и делеции плеча хромосом 6q, 8p, 9p и 14q. Данный тип рака почки чаще характеризуется инфильтративным ростом с сосудистой инвазией, имеет более высокий метастатический потенциал и отличается худшей выживаемостью, чем при папиллярной и хромофобной формах. Прогрессирование опухолевого процесса при традиционном почечноклеточном раке ассоциировано с дополнительными генетическими альтерациями, такими как дупликация хромосомы 5q22 и делеция участков хромосом 6q23, 8p, 9p и 14q.

При папиллярной форме рака почки обычно выявляют комбинацию трисомий по 7, 17, 3q, 8, 12, 16 и 20 хромосомам, а также утрату Y-хромосомы. Папиллярный рак часто бывает двусторонним и мультифокальным. Эта форма рака ассоциирована с лучшей выживаемостью, чем светлоклеточный, но худшей, чем хромофобный тип опухоли.

Для хромофобного рака характерно уменьшение количества хромосом в сочетании с гетерозиготностью по хромосомам 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, X и гипоплоидным содержанием дезоксирибонуклеиновых кислот. Данная форма ПКР имеет низкий метастатический потенциал. Выживаемость больных с хромофобными опухолями выше, чем с папиллярной и светлоклеточной формами рака почки.

Хромофобный рак характеризуется крупными бледными клетками полигональной формы с заметными клеточными мембранами и составляет приблизительно 5% эпителиальных опухолей почки. Средний возраст больных приходится на шестой десяток жизни. Смертность составляет менее 10%. Хромофобный рак почки может быть спорадическим и наследственным. Как правило, опухоль солидная, округлой формы, дольчатого вида, светло-коричневого цвета. Большинство (86%) хромофобных опухолей выявляют в стадиях T1–T2, лишь в 10% случаев опухоль прорастает за пределы капсулы почки, и только в 4% вовлекается почечная вена. В немногочисленных случаях описаны лимфогенные и отдаленные метастазы (легкие, печень, поджелудочная железа). Опухоль представлена преимущественно солидными полями светлых крупных клеток, которые могут составлять тубулокистозные структуры или солидные гнезда в отечной строме. Сосуды в очаге хромофобного ПКР в основном среднего калибра в отличие от мелких синусоидных капилляров светлоклеточного рака.

Можно выделить два типа клеток хромофобной карциномы: крупные полигональные хромофобные клетки со светлой обильной цитоплазмой, отчетливыми клеточными стенками (напоминающими клеточную стенку растений) и более мелкие с меньшим количеством цитоплазмы. Сочетание этих типов клеток характеризует классический вариант хромофобного рака.

В клетках с эозинофильной цитоплазмой нередко можно обнаружить перинуклеарное просветление, которое считают диагностическим критерием. Наличие саркоматоидной дифференцировки и обширных очагов некроза связано с агрессивным ростом и метастазированием. Этим больным может быть показана адьювантная терапия. Хромофобный почечный рак имеет характерный иммуногистохимический профиль, позволяющий проводить дифференциальную диагностику с другими опухолями почки. Необходимо особо подчеркнуть, что данная опухоль не экспрессирует виментин. В хромофобной опухоли выявляют цитокератины AE1/AE3, CK-L и CK7. Все хромофобные опухоли демонстрируют положительную реакцию с антителами к E-кадгерину и отрицательную с N-кадгеринном в отличие от светлоклеточного рака. Кроме того, для этой опухоли почки характерна отрицательная реакция с антителами к RCC и CD10 в 100% случаев. Также надо отметить наличие положительной реакции с антителами к CD117 в большинстве случаев хромофобного почечноклеточного рака. Как правило, дифференциальную диагностику хромофобной опухоли необходимо проводить с онкоцитомой (с 1942 по 1985 г. эти опухоли относили к одной классификационной единице и считали доброкачественными).

Рак собирательных протоков — редкая опухоль. Специфические для данного типа опухоли генетические альтерации не выявлены. Эта опухоль очень агрессивная, с высоким метастатическим потенциалом. Рак собирательных протоков составляет менее 1% всех злокачественных опухолей почки. До 1998 г. описано около 200 случаев заболевания, средний возраст больных составлял около 55 лет, соотношение мужчин и женщин — 2:1. Рак собирательных трубочек чаще располагается в центральном сегменте почки, однако в большинстве случаев распространяется в сторону коркового вещества. Диаметр описанных опухолей — 2,5–12,0 см (в среднем — около 5 см). Опухоли имеют серовато-белый цвет и нечеткие границы, в некоторых случаях выявляют врастание в лоханку почки, иногда — инвазию почечной вены. Встречаются метастазы в регионарных лимфатических узлах, легких, печени, костях, надпочечниках. Опухоль представлена тубулярным или тубулопапиллярным компонентом с выраженной десмопластической реакцией стромы. Кроме того, могут встречаться папиллярные структуры, участки солидного строения, микрокисты, веретенноклеточный компонент. В том случае, если веретенноклеточный компонент составляет значимую часть опухоли, его следует расценивать как саркоматоидный рак в сочетании с раком протоков Беллини. Вблизи опухоли обычно располагается очаг хронического воспаления.

Четырехступенчатая система дифференцировки опухоли почки ВОЗ и Международного общества урологических патологов:

- ▶ степень дифференцировки I — ядрышки незаметны или отсутствуют при 400× увеличении;

- ▶ степень дифференцировки 2 — ядрышки видны при 400× увеличении и слабо различимы при 100× увеличении;
- ▶ степень дифференцировки 3 — ядрышки отчетливо видны при 100×;
- ▶ степень дифференцировки 4 — выраженный ядерный плеоморфизм, многоядерные гигантские клетки, наличие клеток с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой.

Нефрометрическая классификация опухолей почечной паренхимы

Оценка нефрометрических признаков на основании данных об анатомических особенностях опухоли, полученных с помощью методов предоперационной лучевой визуализации, позволяет унифицировать описание новообразований почечной паренхимы и их взаимосвязи с соседними структурами. Использование стандартизованных объективных и воспроизводимых шкал нивелирует вариабельность трактовки результатов визуализации разными специалистами. Нефрометрические показатели могут предсказать ожидаемую техническую сложность резекции почки и коррелируют с длительностью ишемии, операционным временем, объемом кровопотери, частотой осложнений и вероятностью перехода от резекции почки к радикальной нефрэктомии. Нефрометрические шкалы могут помочь в принятии клинических решений в отношении объема операции и хирургического доступа.

Шкала RENAL

Нефрометрическая шкала RENAL основана на оценке пяти радиологических анатомических характеристик:

- ▶ R (radius) — максимальный диаметр опухоли;
- ▶ E (exophytic/endophytic) — экзофитный или эндофитный рост опухоли;
- ▶ N (nearness) — близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее синусу;
- ▶ A (anterior — a; posterior — p; not anterior or posterior — x) — расположение опухоли по передней, задней или не по передней и не по задней поверхности почки;
- ▶ L (location) — расположение опухоли по отношению к полюсной линии.

Суффикс «hilar» (h) добавляют для описания опухолей, прилежащих к главной почечной артерии или вене.

Каждой переменной, кроме A, присваивают 1–3 балла, что дает в общей сложности 3 балла для наименее сложной и 12 баллов для наиболее сложной в отношении резекции почки опухоли. Общий нефрометрический индекс оценивают по сумме баллов для каждой переменной (например, 1+2+2+A+3) и дополняют аббревиатурой, соответствующей переднезаднему расположению новообразования (например, 8A).

Классификация сложности резекции почки по нефрометрическому индексу:

- ▶ низкая (индекс — 4–6);
- ▶ умеренная (индекс — 7–9);
- ▶ высокая (индекс — 10–12).

Шкала PADUA

Шкала PADUA (от англ. the preoperative aspects and dimensions used for an anatomical) состоит из шести оцениваемых по балльной системе параметров и индекса переднего или заднего расположения опухоли. Переменные включают:

- ▶ полюсную локализацию;
- ▶ экзофитный или эндофитный характер роста;
- ▶ отношение к краю почки;
- ▶ поражение почечного синуса;
- ▶ вовлечение собирательной системы;
- ▶ максимальный размер опухоли.

Индекс рассчитывают как сумму этих параметров. Минимальное значение этого индекса — 6 баллов; максимальное — 14 баллов. Резекция почки соответствует низкой технической сложности при индексе PADUA 6–7, умеренной — при индексе 8–9; высокой — при индексе 10–14. Степень сложности операции коррелирует с риском осложнений.

Хирургическая классификация

Предложено несколько хирургических классификаций.

Наиболее распространена система Novick, согласно которой:

- ▶ опухолевый тромб почечной вены, пролабирующий в нижнюю полую вену менее чем на 2 см, относят к I уровню;
- ▶ подпеченочный тромб — ко II уровню;
- ▶ внутрипеченочный тромбоз ниже диафрагмы — к III уровню;
- ▶ тромб, распространяющийся выше диафрагмы, — к IV уровню.

Прогностическая классификация Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC)

Для 670 пациентов с диссеминированным раком почки, получавших цитоклиновую иммунотерапию, были выделены факторы риска общей выживаемости:

- ▶ низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- ▶ время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
- ▶ уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- ▶ уровень кальция, скорректированный по концентрации сывороточного альбумина, выше верхней границы нормы;
- ▶ уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- ▶ хороший прогноз — 0 факторов риска;
- ▶ промежуточный — 1–2 фактора риска;
- ▶ плохой — 3 и более факторов риска.

В настоящее время данную шкалу для принятия клинических решений не применяют; ее приводят в рекомендациях только для облегчения трактовки результатов исследований, в которых была использована данная классификационная система.

Прогностическая классификация Консорциума международной базы данных метастатического рака почки (IMDC)

В 2009 г. было опубликовано исследование, включившее данные 645 пациентов с распространенным ПКР, получавших таргетную терапию. На основании анализа результатов лечения этой когорты пациентов были выделены факторы риска прогрессирования заболевания:

- ▶ низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- ▶ время от диагноза до лечения метастатической болезни < 1 года;
- ▶ уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- ▶ количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- ▶ количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
- ▶ уровень альбумина, скорректированный по концентрации сывороточного кальция, выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- ▶ хороший прогноз — 0 факторов риска;
- ▶ промежуточный — 1–2 фактора риска;
- ▶ плохой — 3 и более факторов риска.

Для определения оптимальной лечебной тактики при местнораспространенном неоперабельном и метастатическом ПКР необходима оценка группы прогноза IMDC.

Клиническая картина

Клиническая картина ПКР состоит из проявлений первичной опухоли, метастазов и паранеопластических симптомов.

На ранних стадиях рак почки обычно не вызывает жалоб. По мере роста первичная опухоль становится ощутимой и может вызвать боль и гематурию (классическая триада симптомов рака почки). Опухолевый венозный тромбоз левой почечной вены может вызвать развитие варикоцеле слева. Распространение опухоли по просвету нижней полой вены или наличие массивных метастазов в забрюшинных лимфатических узлах может быть связано с появлением отека нижних конечностей, сети расширенных подкожных вен на передней брюшной стенке («голова медузы»).

Симптомы метастазов зависят от их локализации: поражение легких, плевры, внутригрудных лимфатических узлов может привести к развитию кашля, кровохарканья, одышки; симптомы метастазов в кости — боль и патологические переломы; метастазы в печень часто сопровождаются гипертермией; метастазы в головной мозг проявляются церебральными и очаговыми неврологическими симптомами.

Рак почки характеризуется развитием клинических паранеопластических симптомов, таких как артериальная гипертензия и лихорадка.

Диагностика

Критерии установления диагноза:

- ▶ данные анамнеза;

- ▶ данные физикального обследования;
- ▶ данные лабораторных исследований;
- ▶ данные инструментальных исследований;
- ▶ данные патолого-анатомического исследования операционного материала.

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- ▶ обнаружении в почке новообразования, накапливающего контрастный препарат, с использованием методов инструментального обследования;
- ▶ верификации злокачественного новообразования по данным заключения патолого-анатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.

У пациентов с выявленными солидными новообразованиями почки, накапливающими контрастный препарат при оптимальном лучевом исследовании (КТ с контрастированием и/или МРТ с контрастированием), хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации.

Жалобы и анамнез

Рекомендовано тщательно собрать анамнез пациента с подозрением на злокачественное новообразование почек с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.

На ранних стадиях рак почки не вызывает у пациентов жалоб. По мере развития опухолевого процесса могут возникать жалобы на наличие опухоли в брюшной полости, самостоятельно обнаруживаемой пациентом, примеси крови в моче, боли в спине; артериальную гипертензию, повышение температуры тела, отек нижних конечностей, сеть вен под кожей живота, а у мужчин — подкожных вен мошонки, а также кашель, кровохарканье, одышка, боли в костях, переломы костей, головную боль, неврологические нарушения. Пациенты с впервые выявленными распространенными формами рака почки могут указывать на длительную (более года) историю таких жалоб.

Физикальное обследование

Рекомендовано проводить тщательное физикальное обследование пациента, включающее измерение температуры тела, артериального давления, оценку состояния подкожных вен передней брюшной стенки, мошонки (у мужчин) и нижних конечностей, отеков нижних конечностей, состояния периферических лимфатических узлов, наличия пальпируемой опухоли в проекции почки (с оценкой ее консистенции, болезненности и, возможно, подвижности).

Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек рекомендовано провести общеклинический анализ крови, подробный биохимический общетерапевтический анализ крови, включая определение уровня альбумина в крови, СОЭ, активности лактатдегидрогеназы, активности щелочной фосфатазы, исследование уровня ионизированного кальция в крови, уровня общего кальция в крови, оценку анемии, с целью выявления факторов,

которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики.

Наиболее частые лабораторные отклонения от нормы в общеклиническом анализе крови:

- ▶ снижение уровня гемоглобина (вследствие гематурии и/или паранеопластического токсико-анемического синдрома);
- ▶ повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов (у большинства часто из-за повышения уровня нейтрофилов) тромбоцитов;
- ▶ увеличение СОЭ (из-за паранеопластического синдрома, связанного с ПКР).

Наиболее частые лабораторные отклонения от нормы в биохимическом общетерапевтическом анализе крови:

- ▶ повышение уровней креатинина, мочевины, калия (из-за снижения функции почек за счет уменьшения объема функционирующей паренхимы при ПКР или опухолевого блока контралатеральной почечной вены);
- ▶ повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, в основном за счет не прямой фракции (из-за наличия опухолевого блока магистральных печеночных вен или развития метастазов в печени);
- ▶ повышение уровня щелочной фосфатазы (из-за развития метастазов в печени или костях);
- ▶ снижение уровней общего белка, альбумина (из-за катаболизма опухоли).

Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование почек рекомендовано выполнить коагулограмму (показательное исследование системы гемостаза: определение уровня протромбина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, D-димера), чтобы выявить факторы, которые могут повлиять на выбор лечебной тактики, методов диагностики и вторичной профилактики.

Пациентам с генерализованным ПКР рекомендована оценка уровней нейтрофилов и тромбоцитов в крови с целью определения группы прогноза и выбора тактики лечения, поскольку эти уровни служат предикторами клинического исхода заболевания. Также для определения группы прогноза и выбора тактики лечения у пациентов с генерализованным ПКР рекомендовано определение уровней альбумина, ионизированного кальция и общего кальция в крови.

Всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование почек рекомендовано выполнить общий клинический анализ мочи с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор значений тактики лечения — эритроцитурии (из-за кровотечения в просвет собирательной системы почки) или протеннурии (из-за гематурии, реже — амилоидоза, как проявления паранеопластического синдрома, связанного с ПКР).

Пациентам с опухолью почки, которая имеет инвазию в чашечковидную систему и/или расположена в области ворот почек, рекомендовано выполнить цитологический анализ мочи для выявления опухолевых клеток с целью дифференциальной диагностики почки с уротелиальной опухолью верхних мочевыводящих путей.

Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам при подозрении на ПКР рекомендовано выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Трансабдоминальное УЗИ — скрининговый метод. УЗИ позволяет выявить объемное образование почки, провести дифференциальную диагностику между кистозным образованием и солидной опухолью, оценить состояние почечной вены, нижней полой вены, зон регионарного метастазирования, второй почки, печени, поджелудочной железы.

УЗИ имеет низкую специфичность, поэтому результаты исследования должны быть подтверждены с использованием КТ.

Трансабдоминальное УЗИ можно использовать для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки.

Интраоперационное УЗИ можно использовать для выявления интрапаренхиматозных опухолей, а также дополнительных опухолей при планировании органосохраняющего лечения (резекция почки, абляция опухолей почки).

Вне зависимости от стадии заболевания рекомендовано выполнение трехфазной спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным болюсным контрастированием, в ряде случаев — с трехмерной реконструкцией изображений. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодосодержащих контрастирующих препаратов.

При выявлении противопоказаний к КТ с внутривенным контрастированием допустимо заменить ее на МРТ с внутривенным контрастированием.

КТ — стандарт диагностики ПКР. КТ позволяет оценить локализацию, размеры, количество опухолей почки, их синтопию с внутрипочечными структурами и окружающими органами, выявить и определить характеристики опухолевого венозного тромба, оценить состояние зон регионарного метастазирования, исключить метастатическое поражение органов брюшной полости. Толщина среза КТ должна составлять 5 мм или менее.

Новообразования почечной паренхимы описывают как солидные или кистозные. Для стратификации риска наличия и развития злокачественных новообразований при кистозных образованиях почки все выявленные в рамках КТ и МРТ кистозные образования почек рекомендовано классифицировать по классификации Босняка. Согласно этой классификации кистозные образования почки делят на пять категорий в зависимости от данных КТ и МРТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения. В этой классификации указан также способ лечения в зависимости от категории кисты.

- ▶ I — простая доброкачественная киста с тонкой стенкой. Не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется.
- ▶ II — доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления. Гомогенное гипоинтенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром < 3 см, с четкими границами, накапливающее контраст.

- ▶ II F — кисты, в которых может быть больше тонких септ. Возможно незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относят также расположенные полностью интратанально кистозные образования диаметром ≥ 3 см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие четко очерченные границы и повышенную плотность. Необходимо наблюдение больного. Иногда возможно злокачественное перерождение.
- ▶ III — кистозные образования с неровными утолщенными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление). Показано хирургическое иссечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50% случаев кисты III категории бывают злокачественными.
- ▶ IV — явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление. Рекомендовано хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования.

Протокол мультidetекторной КТ включает:

- ▶ неконтрастную фазу;
- ▶ кортикомедуллярную фазу (через 40 с после введения контрастного препарата);
- ▶ нефрографическую фазу (через 90 с после введения контрастного препарата);
- ▶ урографическую фазу (через 7 мин после введения контрастного препарата).

Контрастное усиление, соответствующее $>15-20$ единицам Хаунсфилда, считают наиболее значимым признаком, свидетельствующим о злокачественности новообразования почки; оно лучше всего определяется в нефрографической фазе. Кортикомедуллярную фазу используют для оценки артериальной системы, прежде всего количества почечных артерий и артерий, питающих новообразования. Урографическую фазу применяют для оценки синтопии опухоли с собирательной системой. Трехмерная КТ-реконструкция изображает анатомию сосудистой системы и паренхиматозного новообразования в формате, привычном для хирургов, и помогает планировать.

Пациентам с выявленными жидкостными образованиями в почках при наличии противопоказаний к КТ с контрастированием с целью дифференциальной диагностики кистозного ПКР из доброкачественных жидких образований рекомендовано проведение МРТ забрюшинного пространства (почек) и органов брюшной полости с контрастированием для дифференциальной диагностики.

Диагностика кистозного почечноклеточного рака из доброкачественных жидкостных образований. Диагностика и стадирование почечноклеточного рака

Эхокардиография рекомендована для уточнения верхней границы тромба у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени.

При наличии головки тромба в просвете правых камер сердца оценивают размер внутрисердечного компонента опухоли, его плотность, фиксацию к эндокарду, выпадение из правого предсердия в правый желудочек.

Пациентам с ПКР при наличии тромбоза наддиафрагмальной опухоли рекомендована интраоперационная чреспищеводная эхокардиография для улучшения качества контроля верхней границы тромба на этапах тромбэктомии.

Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР со стадией \geq С1b и/или Сп1 и/или с общими симптомами заболевания и/или с выявленной анемией и тромбозом рекомендовано пройти КТ грудной полости (в некоторых случаях — с внутривенным болюсным контрастированием) для оценки состояния органов грудной клетки и исключения метастатических очагов. Пациентам с ПКР на стадии С1a, Сп0, у которых нет общих симптомов заболевания, без анемии и тромбоза, рекомендовано ограничиться рентгенологическим исследованием грудной клетки, если оптимальный вариант лучевой диагностики нельзя провести в течение 4 нед после диагностики. КТ грудной клетки можно заменить рентгенологическим исследованием грудной клетки.

КТ органов грудной клетки — стандартный метод оценки состояния легких, плевры, а при использовании внутригрудного контрастирования — внутригрудных лимфатических узлов и сосудов. КТ позволяет выявить опухолевые поражения паренхимы легких, плевры, определить наличие плеврального выпота и тромбозов в просвете ветвей легочных артерий после тромбэмболии фрагментами опухолевого венозного тромба.

Диагностическая точность рентгенографии органов грудной клетки ниже, чем КТ органов грудной клетки.

Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР, имеющим нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку или билатеральное опухолевое поражение почек и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики, рекомендована сцинтиграфия почек (динамической нефросцинтиграфии).

Пациентам с ПКР и костной болью, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местнораспространенного или генерализованного ПКР (стадии С13a–Т4 и/или N1 и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета рекомендована сцинтиграфия костей всего тела (остеосцинтиграфии).

Пациентам с ПКР с повышенным накоплением радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии для подтверждения метастатического поражения костей рекомендована лучевая диагностика в оптимальном объеме — прицельная КТ и/или МРТ костей всего тела. Если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после выявления симптома повышенного накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии, КТ и/или МРТ допустимо заменить на прицельную рентгенографию кости.

Диагностическая точность КТ и/или МРТ в подтверждении метастатического поражения костей с повышенным накоплением радиофармпрепарата выше, чем у рентгенографии костей скелета.

Пациентам с ПКР, имеющим неврологические симптомы, рекомендована МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для подтверждения

метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано; в таких случаях исследование можно заменить на КТ с внутривенным контрастированием.

При невозможности выполнения МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (срок ожидания очереди на исследование — более 1 мес) допустимо выполнить КТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Не рекомендовано выполнение КТ головного мозга без контрастирования.

Перед эмболизацией почечной артерии у пациентов с ПКР рекомендовано проведение ангиографии сосудов почек непосредственно.

Не рекомендовано проведение ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), для рутинной диагностики и стадирования заболевания у пациентов с впервые выявленным ПКР. ПЭТ/КТ рекомендована как дополнительная опция обследования пациентов с рецидивом ПКР после лечения или с генерализованным ПКР.

Роль ПЭТ/КТ в диагностике ПКР и наблюдении за пациентами после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ/КТ в настоящее время не считают стандартным методом исследования. По сравнению с КТ с контрастированием, ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой имеет меньшую чувствительность в выявлении первичной опухоли ПКР, но большую чувствительность в выявлении отдаленных метастазов.

Другие диагностические исследования

Чрескожная биопсия почки рекомендована пациентам с генерализованным ПКР, кандидатам на малоинвазивное лечение паренхиматозных опухолей почек, кандидатам для последующего наблюдения, пациентам с множественными злокачественными опухолями для подтверждения диагноза. Для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки рекомендовано использовать трансабдоминальное УЗИ и/или КТ.

Для выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики рекомендовано провести морфологическое (цитологическое или патолого-анатомическое) исследование ткани опухоли почки. Объектом морфологического (цитологического и/или патолого-анатомического) исследования служит биоптат опухоли почки или метастаза ПКР или операционный материал. Для подтверждения диагноза можно использовать цитологические и/или гистологические методы.

Для определения стадии заболевания и прогноза рекомендовано провести патологическое исследование операционного материала со следующими характеристиками, отраженными в заключении:

- ▶ гистологический подтип опухоли (ВОЗ, 2016);
- ▶ степень дифференцировки (G) опухолевой ткани (ВОЗ, 2016);
- ▶ наличие саркоматоидной или рабдоидной дифференцировки;
- ▶ распространение опухоли за пределы почки;
- ▶ распространение опухоли за пределы фасции Герота;
- ▶ распространение опухоли на клетчатку почечного синуса;
- ▶ наличие опухолевых тромбов в мелких интратенальных сосудах (микроваскулярная инвазия);

- ▶ наличие опухолевых тромбов в сосудах с мышечной стенкой в почечном синусе и в почечной вене;
- ▶ распространение опухоли на надпочечник;
- ▶ исследование лимфатических узлов;
- ▶ статус краев резекции;
- ▶ данные дополнительных исследований (иммуногистохимическое типирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*);
- ▶ стадия по системе pTNM (2018).

Пациентам, страдающим раком почки, с ранним возрастом манифестации заболевания (моложе 50 лет), двусторонним или мультифокальным опухолевым поражением и/или при наличии семейного анамнеза рака почки рекомендована консультация врача-генетика для исключения болезни фон Хиппеля–Линдау, болезни Берта–Хога–Дьюба и других наследственных синдромов.

Лечение

Хирургические методы лечения

Органосохраняющая операция

Выполнение при локализованном раке почки органосохраняющей операции (резекции почки с опухолью) приводит к тем же онкологическим результатам, что и проведение радикального оперативного вмешательства (нефрэктомия).

Стандартные показания к проведению органосохраняющего оперативного лечения можно разделить на следующие группы.

- ▶ **Абсолютные показания:** единственная почка (анатомически или функционально).
- ▶ **Относительные показания:**
 - функционирующая контралатеральная почка, пораженная процессом, который может привести к ухудшению ее функций в будущем;
 - наследственные формы ПКР, при которых существует высокий риск образования опухоли в контралатеральной почке.
- ▶ **Элективные показания:** локализованный рак почки при наличии здоровой контралатеральной почки.

При наличии элективных показаний осуществление органосохраняющего оперативного лечения для опухолей, ограниченных по диаметру (T1a), приводит к достижению безрецидивных и отдаленных показателей выживаемости, сходных с теми, что наблюдают при выполнении радикального оперативного вмешательства.

Проведение резекции почки при более крупных опухолях (T1b) у тщательно отобранных пациентов оказалось эффективным и онкологически безопасным. Однако у части больных локализованным ПКР проведение органосохраняющей операции по ряду причин невозможно. К этим причинам относят:

- ▶ местнораспространенный рост опухоли;
- ▶ невозможность выполнения резекции из-за неблагоприятного расположения опухоли;
- ▶ выраженные интеркуррентные заболевания.

«Золотым стандартом» радикального лечения в таких ситуациях остается выполнение радикальной нефрэктомии, заключающееся в удалении почки с опухолью. Радикальное удаление первичной опухоли с помощью открытого или лапароскопического оперативного вмешательства дает обоснованные шансы на излечение.

Адреналэктомия

Проведение адреналэктомии не показано в следующих ситуациях:

- ▶ выявление при осуществлении предоперационного стадирования (КТ, МРТ) нормального надпочечника;
- ▶ отсутствие обнаруженных в ходе операции признаков узлов в надпочечнике, которые вызвали бы подозрения относительно наличия метастазов;
- ▶ отсутствие признаков непосредственной инвазии в надпочечник большой опухоли верхнего сегмента.

Лимфаденэктомия

Выполнение расширенной или радикальной диссекции лимфатических узлов, как оказалось, не способствует улучшению отдаленной выживаемости после осуществления нефрэктомии по поводу опухоли. Таким образом, в целях стадирования диссекция лимфатических узлов может быть ограничена областью почечных ворот (регионарные лимфатические узлы). Пациентам с пальпируемыми или увеличенными по данным КТ лимфатическими узлами для осуществления адекватного стадирования опухолевого процесса следует выполнять удаление пораженных лимфатических узлов.

Эмболизация

Отсутствуют какие-либо преимущества выполнения эмболизации перед проведением обычной нефрэктомии. У больных, которые не могут перенести операцию, или у тех, чье заболевание приняло неоперабельную форму, выполнение эмболизации позволяет уменьшить выраженность симптомов, например гематурии или болей в боку.

Осложнения

Частота осложнений при выполнении органосохраняющей операции несколько выше, но все еще вполне допустима по сравнению с таковой, отмеченной при осуществлении радикальной нефрэктомии.

Органосохраняющее оперативное лечение, выполненное по абсолютным, а не по элективным показаниям, сопровождается более высокой частотой развития осложнений и местных рецидивов, что можно объяснить большим размером опухолей.

Прогноз

У больных со спорадической одиночной опухолью почки с максимальным диаметром 4–5 см и здоровой контралатеральной почкой функционирование этого органа в долгосрочном плане лучше поддерживается при проведении органосохраняющего оперативного лечения, нежели радикальной нефрэктомии. Существуют убедительные указания на то, что вследствие лучшего сохранения функций почек органосохраняющее оперативное лечение в отличие от радикальной нефрэктомии приводит к улучшению выживаемости в целом. При полном удалении опухоли величина отступа от края резекции не влияет на вероят-

ность возникновения местного рецидива. Пациентам с начальными стадиями (T1) рака почки следует проводить органосохраняющее оперативное лечение. Выполнение радикальной нефрэктомии в данном случае больше не считают «золотым стандартом». Осуществление адреналэктомии не рекомендовано, если при выполнении предоперационной КТ выясняется, что надпочечники выглядят нормально, а при операции не обнаружено признаков, позволяющих заподозрить наличие метастазов в надпочечнике или непосредственную инвазию крупной опухоли верхнего полюса в надпочечник. Проведение расширенной лимфаденэктомии не способствует улучшению выживаемости пациентов с ПКР, следовательно, она должна быть ограничена необходимой для стадирования диссекцией пальпируемых и увеличенных лимфатических узлов. При наличии опухолевого тромба рак почки классифицируют как имеющий более высокую стадию; он характеризуется более высокой степенью клеточной анаплазии. Регионарные и отдаленные метастазы у больных с венозной инвазией встречаются в 2 раза чаще. Степень биологической агрессивности опухоли имеет большее прогностическое значение, чем краниальное распространение тромбоза нижней полой вены.

Органосохраняющие операции сопровождаются несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с радикальным оперативным вмешательством. Однако с онкологической точки зрения выполнение органосохраняющих операций служит радикальным методом лечения. Таким образом, при наличии соответствующих технических возможностей органосохраняющее оперативное вмешательство можно рассматривать как стандартный метод лечения при почечноклеточном раке в стадиях T1a–b. В долгосрочном плане проведение органосохраняющего лечения приводит к достижению лучших результатов в области сохранения функций почек, а также к меньшим показателям общей смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений.

Радикальная лапароскопическая нефрэктомия

Радикальная лапароскопическая нефрэктомия служит стандартным методом лечения больных с опухолями стадии T2 и меньшими новообразованиями в почках, которые не могут быть вылечены с помощью органосохраняющей операции. С момента своего внедрения лапароскопическая нефрэктомия стала общепризнанным методом лечения рака почки во всем мире. Вне зависимости от доступа, ретро- или трансперитонеального, лапароскопическое вмешательство должно соответствовать общепринятым принципам выполнения открытой онкологической операции.

Данные по долгосрочным результатам показывают, что полученные при проведении радикальной лапароскопической нефрэктомии показатели выживаемости без признаков рака эквивалентны тем, которых достигают при осуществлении открытой радикальной нефрэктомии. Выполнение радикальной лапароскопической нефрэктомии сопровождается развитием меньшего количества осложнений по сравнению с таковым, получаемым при осуществлении открытой хирургии, хотя этот вывод основан на небольшом количестве исследований, в которых использовали стандартизованную оценку качества жизни.

При наличии у хирурга достаточного опыта выполнение лапароскопической резекции почки служит альтернативой проведению открытой операции у определенной категории больных. Оптимальным показанием к осуществлению органосохраняющей лапароскопической операции считают наличие периферической опухоли относительно малых размеров. При проведении лапароскопической резекции время ишемии в ходе операции больше, чем таковое при открытой операции. Функционирование почек в долгосрочном плане зависит от того, сколько времени длилась ишемия в ходе операции. Лапароскопическая резекция почки при раке сопровождается несколько более высокой частотой развития осложнений по сравнению с таковой, достигаемой при проведении открытого оперативного вмешательства. Тем не менее полученные онкологические результаты в существующих сериях с ограниченным послеоперационным наблюдением, как выяснилось, сходны с теми, которых достигают при осуществлении открытых органосохраняющих операций. У больных с единственной почкой выполнение лапароскопической резекции приводит к длительной тепловой ишемии и более высокой частоте развития осложнений. Таким больным может потребоваться проведение временного или постоянного диализа.

Робот-ассистированная резекция почки

Робот-ассистированная резекция почки — новая технология, которая в настоящее время пока только проходит оценку.

Оперативное лечение метастатического рака почки (паллиативная нефрэктомия)

Циторедуктивная (паллиативная) нефрэктомия не приводит к излечению от рака. У большинства пациентов с метастазами почечноклеточного рака нефрэктомия носит паллиативный характер, поэтому им необходимо проведение дальнейшего системного лечения. В метаанализе двух рандомизированных исследований по сравнению результатов проведения нефрэктомии в сочетании с иммунотерапией и результатов только иммунотерапии было показано, что у больных, перенесших удаление пораженной опухолью почки, выживаемость на длительных сроках лучше. Нефрэктомия в сочетании с назначением интерферона α способствует повышению выживаемости у больных метастатическим раком почки, находящихся в удовлетворительном общем состоянии. В настоящее время существуют лишь ограниченные данные относительно ценности использования циторедуктивной нефрэктомии в сочетании с таргетной терапией.

Чрескожные методы

Предложенные альтернативы оперативному лечению ПКР включают чрескожные малоинвазивные процедуры, выполняемые под контролем средств визуализации, такие как чрескожная радиочастотная абляция, криоабляция, микроволновая и лазерная абляция, а также абляция сфокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности. Плюсы данных методов заключаются в меньшей травматичности, возможности амбулаторного режима лечения и терапии у пациентов группы высокого хирургического риска.

Показания для применения минимально инвазивных методов:

- ▶ небольшие случайно обнаруженные новообразования в корковом веществе почек у пожилых пациентов;

- ▶ генетическая предрасположенность больных к развитию множественных опухолей;
- ▶ выявление у пациента двусторонних опухолей;
- ▶ наличие у больного единственной почки и высокий риск полной потери функции почки вследствие оперативного удаления опухоли.

Противопоказания к проведению указанных выше процедур:

- ▶ ожидаемый срок жизни < 1 года;
- ▶ наличие многочисленных метастазов;
- ▶ малые шансы на успех лечения вследствие размера или расположения опухоли.

В целом аблятивные чрескожные вмешательства не рекомендуют проводить при опухолях диаметром > 3 см или расположенных в области ворот почки, центральной собирательной системы или проксимального отдела мочеточника.

Абсолютные противопоказания:

- ▶ наличие необратимых коагулопатий;
- ▶ тяжелое общее состояние (например, сепсис).

Перед применением аблятивных методов необходимо выполнить предварительную биопсию для выяснения гистологического характера новообразования почки.

По сравнению с радиочастотной абляцией криоабляцию чаще осуществляют лапароскопически. Лапароскопический метод более эффективен, но при нем чаще возникают осложнения.

Проведение повторной абляции в основном необходимо при радиочастотной абляции. При проведении радиочастотной абляции частота местного рецидива опухоли значительно выше.

Показатели специфической выживаемости, полученные при осуществлении криотерапии и радиочастотной абляции, хуже, чем те же показатели, достигнутые в результате выполнения резекции почки.

Системная терапия при метастатическом почечноклеточном раке

Химиотерапия

Поскольку рак почки развивается из проксимальных канальцев собирательной системы, для клеток данной опухоли характерен высокий уровень экспрессии гликопротеина Р (белка множественной лекарственной устойчивости), что служит причиной резистентности этого вида рака к большинству химиопрепаратов.

Адьювантная терапия

Существующие данные свидетельствуют о том, что адьювантная вакцинация антигенами собственной опухоли может способствовать снижению риска возникновения рецидива после выполнения нефрэктомии в подгруппе больных раком почки стадии Т3, однако необходимо проведение дальнейших исследований влияния данной терапии на общую выживаемость. Применение прогностических алгоритмов, возможно, позволит выявить пациентов, у которых адьювантная вакцинация окажется наиболее эффективным методом лечения.

Проведение адъювантной терапии цитокинами пациентам после выполнения у них нефрэктомии не способствует улучшению выживаемости последних. Вне рамок клинических исследований проведение адъювантной терапии после осуществления радикального хирургического лечения рака почки.

Иммунотерапия

Иммунотерапия — лечение, направленное на стимуляцию собственного иммунитета пациента для борьбы с опухолевыми клетками. При метастатическом процессе иммунотерапию можно применять в комбинации с антиангиогенными лекарствами.

Первые схемы в лечении метастатического ПКР:

- ▶ интерферон альфа в монорежиме и в сочетании с бевацизумабом;
- ▶ интерлейкин-2.

Интерлейкин-2 применяют для лечения рака почки с метастазами с 1985 г.; частота получения ответа при его использовании — 7–27%. Оптимальная схема лечения интерлейкином-2 на сегодняшний день пока не установлена, однако назначение высоких доз препарата в болюсном режиме способствует достижению длительных (>10 лет) полных ответов у некоторых больных метастатическим раком почки.

Ответ на иммунотерапию отмечают только у пациентов со светлоклеточным почечноклеточным раком:

Побочные эффекты при терапии интерлейкином-2 значительно более выражены, чем при лечении интерфероном альфа.

У некоторых больных использование интерлейкина-2 в высоких дозах позволяет добиться длительного полного ответа.

У ограниченного количества больных с хорошим прогнозом возможно применение интерлейкина-2 в качестве средства монотерапии.

Таргетная терапия

Ингибиторы ангиогенеза

Последние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию многих новых препаратов, используемых для лечения метастатического ПКР. В процессе канцерогенеза при спорадическом ПКР происходит накопление фактора, индуцируемого гипоксией, вследствие инактивации гена фон Хиппеля—Линдау, приводящее к гиперэкспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста, каждый из которых участвует в активации неоангиогенеза. Данный процесс играет важную роль в развитии и прогрессировании ПКР.

В лечении метастатического рака почки применяются следующие таргетные препараты:

- ▶ сорафениб (Нексавар®);
- ▶ сунитиниб (Сутент®);
- ▶ бевацизумаб (Авастин®) в комбинации с интерфероном альфа;
- ▶ пазопаниб (Вотриент®);
- ▶ темсиrolimus (Торизел®);
- ▶ эверолимус (Афинитор®);

- ▶ акситиниб;
- ▶ кабозантиниб;
- ▶ ниволумаб;
- ▶ денватиниб;
- ▶ пембролизумаб.

Особенности наблюдения

У пациентов с небольшими новообразованиями в почках, находящихся под тщательным наблюдением, как выяснилось, отсутствует корреляция между местным ростом опухоли и повышенным риском метастазирования. Как краткосрочные, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что эта стратегия подходит для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках, которые при необходимости затем можно подвергнуть лечению при прогрессировании заболевания.

Глава 19

РАК

ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяют все больше внимания как за рубежом, так и в России.

По величине прироста РПЖ вышел на первое ранговое место, что объясняется выявлением большого количества бессимптомных форм заболевания в связи с внедрением в повседневную практику диагностики опухолевого маркера — ПСА.

В возрасте 60–70 лет у 40% мужчин имеется микроскопический РПЖ. В связи с особенностями клинического течения опухоль может долгие годы не сказываться на самочувствии больного. Только в 10% случаев латентная форма РПЖ переходит в клинически значимую и приводит к смерти лишь 3–5% больных. Отмечены существенные различия в частоте заболеваемости в разных географических регионах и этнических группах. За последние годы уменьшилась частота местнораспространенных и диссеминированных опухолей и повысилась доля клинически локализованного РПЖ.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологических заболеваний. Так, по данным Национального института рака США с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108%, а среди чернокожих американцев — на 102%.

Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Как мы уже писали, наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая — у китайцев, проживающих в Китае.

Помимо расовых особенностей, факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, вдвое выше, чем в популяции; если болели двое родственников или более, риск заболевания РПЖ возрастает в 5–11 раз. Заболеваемость белых американцев в возрасте до 65 лет — 44 на 100 тыс. человек, а в возрасте 65–74 лет — 900 на 100 тыс. Риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения.

Факторы риска

Этиология РПЖ неизвестна, однако выявлено влияние ряда факторов на риск развития опухоли данной локализации. Отмечено увеличение частоты заболеваемости РПЖ у мужчин пожилого и старческого возраста. Многие исследователи поддерживают гормональную гипотезу развития РПЖ. В ряде работ отмечена роль генетической предрасположенности к данному заболеванию. Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния на риск развития РПЖ различных факторов, таких как повышенное потребление животных жиров, воздействие кадмия, инфекционных факторов, не выявили их достоверной связи с заболеваемостью.

Морфология рака предстательной железы

Наиболее распространенная гистологическая форма опухолей предстательной железы — аденокарцинома.

Согласно морфологической классификации выделяют следующие типы опухолей предстательной железы.

- ▶ Аденокарцинома:
 - мелкоацинарная;
 - крупноацинарная;
 - криброзная;
 - папиллярная;
 - солидно-трабекулярная;
 - эндометриоидная;
 - железисто-кистозная;
 - слизееобразующая.
- ▶ Переходно-клеточный рак.
- ▶ Плоскоклеточный рак.

В 70% случаев рак развивается в периферической, в 20% — в переходной, в 10% — в центральной зоне железы.

С целью стандартизации интерпретации морфологической картины данной опухоли, а также определения тактики лечения и прогноза заболевания широко применяют гистологическую шкалу Глисона, основанную на определении степени дифференцировки железистых структур опухоли и сопоставимую со значением степени клеточной анаплазии.

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по пятибалльной шкале: 1 балл — наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — низкодифференцированная опухоль. Поскольку опухоли предстательной железы имеют, как правило, неоднородную морфологическую структуру, принято выделять наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по распространенности градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму, или индекс, Глисона (от 2 до 10 баллов). При пункционной биопсии рекомендуют обязательно учитывать наихудшую степень дифференцировки опухоли, даже если она присутствует в <5% биопсийного

материала. Гистопатологическая классификация степени дифференцировки РПЖ по шкале Глисона представлена в табл. 19.1.

Таблица 19.1. Гистопатологическая градация (дифференцировка по шкале Глисона)

Градация дифференцировки	Индекс Глисона	Шкала Глисона
1	<6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4; 3+5; 5+3
5	9 или 10	4+5; 5+4; 5+5

Клиническая картина

Симптомокомплекс рака предстательной железы имеет множество различных проявлений, тем не менее, он связан с двумя основными проявлениями болезни. Во-первых, симптомы обструкции мочевого пузыря (учащенное и затрудненное мочеиспускание, вялая струя и т.д.); во-вторых, симптомы болезни, вызванные распространением опухоли (гематурия и боль). Условно симптомы рака предстательной железы можно разделить на характерные для ограниченного заболевания и для местнораспространенного опухолевого процесса.

Симптомы обструкции мочевого пузыря при раке предстательной железы встречаются довольно часто. Это связано с тем, что основной контингент больных встречается в возрасте за 60 лет и нередко у них имеется сопутствующая доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Выраженность симптомов обструкции (вялая струя, затрудненное мочеиспускание и т.д.) напрямую связана со степенью сдавления опухолью мочеиспускательного канала. Сама по себе обструкция мочевого пузыря может вызвать и сопутствующую симптоматику — повторяющиеся воспаления мочевых путей, которые могут проявляться также болезненным частым мочеиспусканием. В зависимости от величины сдавления может возникнуть хроническая задержка мочи. Чем больше сдавление, тем выраженнее симптомы обструкции.

Симптомы раздражения мочевых путей (учащенное мочеиспускание, невозможность сдержать мочеиспускание) возникают в результате нестабильности самого детрузора в результате обструкции. Все описанные симптомы могут быть вызваны вовлечением в опухолевый процесс тазовых нервов и области треугольника.

Симптомы ограниченного и местнораспространенного рака предстательной железы. Симптомы обструкции мочевыводящих путей, как было отмечено выше, встречаются довольно часто и обычно сопровождаются рядом других проявлений болезни. Так, при прорастании опухолью простатической части уретры возникает гематурия и болезненное мочеиспускание. В том же случае, если в опухолевый процесс вовлекается сфинктер мочеиспускательного канала, развивается недержание мочи. В подобной ситуации врачу необходимо дифференцировать недержание мочи из-за хронической задержки и переполнения мочевого пузыря с опухолевым поражением сфинктера. При хронической

задержке все симптомы возможно устранить при помощи трансуретральной резекции предстательной железы.

Прорастание опухоли в окружающие ткани может вовлечь и сосудисто-нервный пучок, проходящий вдоль боковой поверхности простаты, что в свою очередь может сказаться на потенции больного. Вовлечение в опухолевый процесс промежуточного или надлобкового нерва чаще всего вызывает боли в промежности. Этот возможный вариант возникновения болей необходимо учитывать, когда речь идет о подозрении на простатит.

Местнораспространенный рак предстательной железы может прорасти в дистальный отдел прямой кишки и сдавить ее просвет. В подобных случаях заболевание будет проявляться запорами, тенезмами, кровотечениями, выведением слизи из прямой кишки, вплоть до толстокишечной непроходимости.

Диссеминированный рак предстательной железы. Появление отдаленных метастазов рака предстательной железы меняет и клиническое проявление болезни.

Основной симптом, который заставляет больного обращаться к врачу, — это боли, которые появляются при метастазах в кости. Локализация болей обычно соответствует локализации метастазов, за исключением конечностей, где боли могут быть проводниковыми — из-за сдавления нервных корешков при метастатическом поражении позвоночника. Боли имеют тенденцию постепенно усиливаться. Особенно резкие боли возникают при патологических переломах, например шейки бедра. Метастазы в позвоночнике могут привести к сдавлению спинного мозга, что, в свою очередь, может вызвать параплегия.

У некоторых больных клинические проявления заболевания определяются метастазами в лимфатические узлы. На первых порах увеличиваются заирательные и внутренние подвздошные лимфатические узлы, которые по мере роста опухоли вовлекают в процесс окружающие органы и ткани — уретру, мочевой пузырь, мочеточники. Соответственно и клиническое проявление болезни определяется степенью вовлечения перечисленных органов в опухолевое поражение. Например, сдавление или прорастание мочеточников может вызвать обструкцию мочеточников, что, в свою очередь, может привести к анурии. Диссеминация опухоли может привести к поражению практически любой группы лимфатических узлов: шейных, паховых, надключичных, подвздошных и т.д. Состояние больного постепенно ухудшается, наступает кахексия, дизурия, кровотечения. В начальных стадиях рак предстательной железы практически клинически не проявляется, и его выявляют обычно случайно, после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии простаты, либо после морфологического изучения материала, полученного после надлобкового удаления узлов по поводу доброкачественной гиперплазии. Примерно у 5–10% мужчин после названных операций выявляется рак.

Диагностика

Первичная диагностика и последующее стадирование РПЖ основаны на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении.

Обследование, выполняемое с целью диагностики заболевания, включает:

- ▶ сбор анамнеза (в том числе семейного анамнеза);
- ▶ определение уровня ПСА в сыворотке крови;
- ▶ пальцевое ректальное исследование;
- ▶ МРТ предстательной железы;
- ▶ биопсию предстательной железы под контролем трансректального УЗИ с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.

Обследование, выполняемое с целью стадирования заболевания, включает:

- ▶ УЗИ органов брюшной полости и малого таза, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием — по показаниям;
- ▶ радиоизотопное исследование скелета + рентгенографию зон накопления радиофармпрепарата (кроме больных с низким риском);
- ▶ рентгенографию органов грудной клетки — по показаниям.

Окончательный диагноз устанавливают на основании данных пункционной биопсии предстательной железы и гистологического исследования.

К основным методам диагностики РПЖ относят пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА сыворотки крови и трансректальное УЗИ. Диагноз ставят по присутствию аденокарциномы в операционном материале, столбиках биопсии предстательной железы или цитологическом заключении после аспирационной тонкоигольной биопсии. Патоморфологическое исследование также позволяет стадировать опухоли.

Популяционный, или массовый, скрининг — обследование бессимптомных мужчин группы риска, которое обычно составляет часть исследования и инициируется исследователем. Напротив, ранняя диагностика или случайное обнаружение включает находки для отдельного случая, которые инициированы скринируемым человеком (больным) и/или его врачом.

Пальцевое ректальное исследование

Большинство раковых опухолевых образований предстательной железы расположены в периферической зоне и их можно выявить при пальцевом ректальном исследовании, когда их объем составляет около 0,2 мл и более. Подозрения, возникшие при пальцевом ректальном исследовании, служат абсолютным показанием к биопсии предстательной железы. Около 18% всех больных РПЖ определяют только на основании подозрительных изменений при пальцевом ректальном исследовании независимо от уровня ПСА (уровень доказательства — 2a). Положительная прогностическая ценность у больных с подозрительной картиной при пальцевом ректальном исследовании и уровнем ПСА более 2 нг/мл составляет 5–30%.

Простатоспецифический антиген

При подозрении на РПЖ рекомендовано определение ПСА в крови.

ПСА — калликреинподобная сериновая протеаза, секретлируемая эпителиальными клетками предстательной железы. Это не опухолеспецифический.

а органоспецифический маркер, поэтому уровень ПСА в сыворотке может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также при хроническом простатите. Острая задержка мочеспуска, биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Средним нормальным уровнем ПСА считают 2,5 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркера:

- ▶ в 40–49 лет — 0–2,5 нг/мл;
- ▶ в 50–59 лет — 0–3,5 нг/мл;
- ▶ в 60–69 лет — 0–4,5 нг/мл;
- ▶ в 70–79 лет — 0–6,5 нг/мл.

Терапия финастеридом доброкачественной гиперплазии предстательной железы приводит к снижению концентрации ПСА; при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл. При уровне ПСА 2,5–10,0 нг/мл у большинства пациентов (75%) диагностируют доброкачественную гиперплазию предстательной железы; при уровне ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с концентрацией ПСА в сыворотке 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ.

Определение уровня ПСА революционизировало диагностику РПЖ. Уровень ПСА как независимый маркер — лучший предиктор РПЖ, чем подозрительные находки при пальцевом ректальном исследовании и трансректальном УЗИ.

Существует много различных коммерческих тест-систем для измерения ПСА, но согласованных международных стандартов не существует. Уровень ПСА — непрерывный параметр: чем выше значение, тем более вероятно существование РПЖ. Это означает, что не существует принятых универсальных верхних границ референсных значений. Установлено, что, несмотря на низкий уровень ПСА в сыворотке, у многих мужчин выявляют латентный РПЖ; это наблюдение было подтверждено в недавнем американском исследовании по профилактике РПЖ.

В табл. 19.2 и 19.3 отражена вероятность выявления РПЖ при различных уровнях ПСА в сыворотке крови на основании данных обследования 2950 мужчин из группы плацебо и с низкими значениями уровня ПСА.

Таблица 19.2. Группы риска рака предстательной железы (для стадии T1–4N0M0)

Риск	Описание
Низкий	T1–T2a, индекс Глисона <7, уровень ПСА <10 нг/мл
Промежуточный	T2b–T2c или индекс Глисона >7 или уровень ПСА = 10–20 нг/мл
Высокий	T3–4 или индекс Глисона около 8 или уровень ПСА >20 нг/мл

Таблица 19.3. Риск рака предстательной железы при низком уровне простатспецифического антигена

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %
0–0,5	6,6
0,6–1	10,1
1,1–2	17,0
2,1–3	23,9
3,1–4	26,9

Соотношение уровней свободного и общего простатспецифического антигена

Соотношение уровней свободного и общего ПСА интенсивно изучали и широко применяли в клинической практике для дифференциального диагноза доброкачественной гиперплазии предстательной железы и РПЖ, а также для стратификации риска РПЖ у мужчин с уровнем ПСА в пределах 4–10 нг/мл и отсутствием пальпируемых образований при пальцевом ректальном исследовании. В проспективном мультицентровом исследовании РПЖ был выявлен при биопсии у 56% мужчин с соотношением свободного и общего ПСА <0,1 и только у 8% мужчин — с соотношением свободного и общего ПСА >0,25. Тем не менее данное соотношение следует использовать с осторожностью, так как на его значение могут влиять несколько клинических и методологических факторов. Например, свободный ПСА нестабилен при температуре 4 °С и при комнатной температуре. Кроме того, характеристики анализа могут варьировать, а сопутствующая доброкачественная гиперплазия предстательной железы и большие размеры предстательной железы могут приводить к эффекту «разведения». Следует отметить, что соотношение уровней свободного и общего ПСА не имеет клинического значения при уровне ПСА >10 нг/мл и при мониторинге больных с выявленным РПЖ.

Скорость увеличения и время удвоения уровня простатспецифического антигена

Существуют два показателя, характеризующие изменение уровня ПСА во времени:

- ▶ скорость увеличения ПСА — абсолютный ежегодный прирост уровня ПСА в сыворотке крови (в нанограммах на миллилитр в год);
- ▶ время удвоения ПСА — экспоненциальный рост уровня ПСА в сыворотке крови с течением времени; отражает его относительное изменение.

Эти два показателя могут иметь прогностическую роль у больных РПЖ, которым уже проведено лечение. Однако их ограниченно используют и при диагностике РПЖ из-за нескольких нерешенных проблем, включая фоновые состояния (общий объем предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), учитывая интервал между определениями уровня ПСА, а также увеличение или уменьшение этих показателей с течением времени. Проспективные исследования показали, что определение скорости увеличения ПСА и времени удвоения ПСА не дает никакой дополнительной информации по сравнению с простым определением уровня ПСА.

Трансректальное ультразвуковое исследование

Классическая картина наличия гипоэхогенного участка в периферийной зоне предстательной железы встречается не всегда. Трансректальное УЗИ в режиме «серой шкалы» не позволяет обнаруживать участки РПЖ с высокой надежностью. Замена традиционной систематической биопсии направленной биопсией из подозрительных областей непродуктивна. Однако дополнительная биопсия подозрительных областей может оказаться полезной.

Биопсия предстательной железы

Первичная биопсия

Показания к биопсии предстательной железы — уровень ПСА и/или подозрения на наличие РПЖ, появившиеся при пальцевом ректальном исследовании. Также необходимо учитывать возраст больного, потенциальные сопутствующие заболевания (индекс Американского общества анестезиологов — ASA; индекс коморбидности Чарльсон), а также возможные осложнения процедуры.

Впервые выявленный уровень ПСА не должен приводить к немедленной биопсии. Уровень ПСА следует определить повторно через несколько недель на том же самом аппарате при стандартных условиях (т.е. при отсутствии накануне взятия анализа эякуляции и манипуляций на железе, катетеризации мочевого пузыря, цистоскопии, трансуретральной резекции предстательной железы и инфекции мочевых путей), в той же самой диагностической лаборатории, с использованием того же самого метода.

Повторная биопсия

К основным показаниям относят растущий и/или постоянно повышенный уровень ПСА, подозрительные результаты пальцевого ректального исследования и атипическую малую ацинарную пролиферацию, выявленную при первичной биопсии. Оптимальные временные промежутки выполнения повторной биопсии не определены и зависят от гистологического результата первоначальной биопсии (наличия атипической малой ацинарной пролиферации) и постоянного подозрения на РПЖ (высокий или значительно повышенный уровень ПСА, подозрительная картина при пальцевом ректальном исследовании, семейный анамнез). Чем позже выполнена повторная биопсия, тем выше процент выявленного РПЖ. Простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени больше не считают абсолютным показанием для повторной биопсии. Повторную биопсию выполняют на основании других клинических параметров, таких как результаты пальцевого ректального исследования и уровень ПСА. Если простатическая интраэпителиальная неоплазия определена в нескольких биоптатах, это должно стать причиной для ранней повторной биопсии.

Сатурационная биопсия

Частота РПЖ, обнаруженного при повторной сатурационной биопсии, составляет 30–43% и зависит от числа биопсийных столбиков, полученных во время предыдущих биопсий. В некоторых ситуациях сатурационную

биопсию можно выполнять промежностным доступом. Это позволяет обнаружить до 38% дополнительных случаев РПЖ. Один из недостатков — высокая частота (10%) задержки мочеиспускания (3D-стереотаксическая биопсия).

Зоны взятия образцов и количество точек

При первичной биопсии зоны взятия образцов должны располагаться как можно более латерально и кзади в периферических отделах предстательной железы.

Дополнительные образцы необходимо получить из подозрительных областей при трансректальном УЗИ или пальцевом ректальном исследовании, при этом точки их взятия выбирают индивидуально.

Секстантную биопсию более не считают адекватной. При объеме предстательной железы 30–40 мл необходимо брать по крайней мере восемь биопсийных столбиков. Увеличение числа столбиков более 12 не приносит существенных дополнительных преимуществ (уровень доказательства — 1a). Британское исследование по диагностике и лечению РПЖ рекомендовало выполнение биопсии в 10 точках.

Диагностическая трансуретральная резекция предстательной железы

Использование диагностической трансуретральной резекции предстательной железы вместо повторной биопсии имеет малое значение, а процент обнаружения РПЖ составляет не более 8, что делает ее плохим инструментом для диагностики РПЖ.

Биопсия семенного пузырька

Показания для биопсии семенного пузырька в настоящее время еще не определены. При уровне ПСА >15–20 нг/мл биопсия семенного пузырька полезна только в случае, если результат окажет решающее влияние на лечение, т.е. исключит радикальное удаление предстательной железы или радикальную лучевую терапию вследствие вовлечения семенных пузырьков в опухолевый процесс. При уровне ПСА >15–20 нг/л вероятность выявления опухоли в семенном пузырьке составляет около 20–25%.

Биопсия переходной зоны

Биопсия переходной зоны во время первичной биопсии обеспечивает очень низкий процент выявления РПЖ, ее следует выполнять при повторной биопсии.

Антибиотики

В настоящее время используют пероральные или внутривенные антибиотики. Оптимальные дозы и время лечения варьируют.

Местная анестезия

На современном этапе используют перипростатическую блокаду, выполненную под контролем УЗИ. Не имеет значения, где будет находиться депо анестетика — в области верхушки или основания предстательной железы. Интра-ректальные инстилляции местного анестетика менее желательны в сравнении с перипростатической блокадой.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия не так эффективна, как биопсия под контролем трансректального УЗИ, преимущественно из-за отсутствия патоморфологов, специализирующихся на цитологии. Более того, биопсия под контролем трансректального УЗИ предоставляет больше информации о распространенности опухоли.

Осложнения

Частота осложнений невысока (табл. 19.4). К незначительным осложнениям относят макрогематурию и гемоспермию. О серьезных инфекциях после биопсии сообщают в <1% случаев. Увеличение числа выполненных биопсий за последнее время не увеличило частоту серьезных осложнений, требующих лечения.

Таблица 19.4. Количество осложнений биопсии

Осложнение	Распространенность, %
Гемоспермия	37,4
Кровотечение из уретры, мочевого пузыря (>1 сут)	14,5
Лихорадка	0,8
Уросепсис	0,3
Кровотечение из прямой кишки	2,2
Задержка мочеиспускания	0,2

**Морфологическое исследование
пункционных биоптатов предстательной железы****Макроскопическое исследование и обработка**

Пункционные биоптаты предстательной железы, взятые из различных участков, обычно следует посылать в патоморфологическое отделение в отдельных пробирках и обрабатывать в отдельных контейнерах. Перед обработкой записывают количество столбиков в пробирке и длину каждого образца. Существует значительная корреляция между длиной биопсийного столбика предстательной железы в гистологическом препарате и относительным количеством (в процентах) выявленного РПЖ. Для достижения оптимального уплощения и выравнивания индивидуальных столбиков помещают максимум три столбика в блок и используют губки или бумагу для удержания столбиков вытянутыми и ровными. Для оптимизации обнаружения маленьких очагов опухоли блоки должны быть нарезаны на трех уровнях. Это может помочь, если промежуточные участки ткани уже зафиксированы в блоке, однако в некоторых случаях дополнительно необходима иммуногистохимия.

Микроскопическое исследование и составление заключения

Диагноз РПЖ основан на гистологическом исследовании. Однако иммуногистохимическое исследование также может быть полезным. При подозрении на образование железистой ткани используют вспомогательные методики окра-

ски материала (например, окрашивание базальных клеток) и оценку дополнительных (более глубоких) срезов. Для подозрительных очагов в биопсийном материале диагностическую неуверенность можно решить внутриведомственной консультацией и получением стороннего мнения от внешнего учреждения. При составлении гистологического заключения по биопсии предстательной железы используют краткую ясную терминологию и избегают следующих терминов: «атипия», «атипичные железы» или «возможно злокачественный».

При составлении гистологического заключения по биопсии предстательной железы используют следующие диагностические термины (по Van der Kwast, 2003).

- ▶ Доброкачественно/отрицательно по наличию злокачественности. Если допустимо, включайте описание (например, атрофия). Хроническое воспаление также может быть добавлено (дополнительно).
- ▶ Активное воспаление, отрицательное по наличию злокачественности.
- ▶ Атипичная аденоматозная гиперплазия/аденоз, нет данных по злокачественности.
- ▶ Гранулематозное воспаление, отрицательное по наличию злокачественности.
- ▶ Высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия, отрицательная по наличию аденокарциномы.
- ▶ Высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия с нетипичными железами, подозрительными по наличию аденокарциномы.
- ▶ Участок атипичных желез, подозрительных по наличию аденокарциномы.
- ▶ Аденокарцинома.

Для каждого участка биопсии указывают пропорцию положительных столбиков с аденокарциномой и количество баллов по Глисон, используя систему, принятую в 2005 г. Согласно текущему международному соглашению, оценка (модифицированная) по Глисону раковых образований, обнаруженных при биопсии предстательной железы, состоит из оценки доминирующего (наиболее часто встречаемого) компонента опухоли и наиболее злокачественного компонента независимо от его распространения (без 5% правила). Когда опухоль в значительной степени состоит из клеток IV/V степени градации, определение малой доли (<5% аденокарциномы) градации 2 или 3 балла по Глисону следует игнорировать. Сумму 4 балла по шкале Глисона и менее не следует указывать в заключении при биопсии предстательной железы. Необходимо сообщать о наличии высокой простатической интраэпителиальной неоплазии и экстрапростатического распространения. В дополнение к информации для каждого столбца биопсии следует указать совокупный балл Глисона, основанный на отдельных образцах биопсии. Также обычно сообщают о наличии периневральной инвазии, даже если есть противоречие в отношении ее полезности в качестве предиктора неблагоприятного течения болезни. Доля (в процентах) или длина (в миллиметрах) опухолевого поражения в столбцах биопсии коррелирует с объемом опухоли, экстрапростатическим распространением и прогнозом после радикальной простатэктомии (РПЭ) и поэтому ее следует указывать. Общая длина (в миллиметрах) и процент опухолевых поражений в биопсийном материале имеют одинаковое прогностическое значение.

Степень распространения одиночного небольшого поражения-аденокарциномы, расположенного только в одной колонке биопсии, следует точно описать (например, <1 мм или <1%), так как это может быть показанием для выбора терапии. Согласно некоторым исследованиям, обнаружение аденокарциномы <3 мм в одной биопсии с оценкой по шкале Глисона 5–6 можно считать клинически незначимым РПЖ. Биопсия предстательной железы, патологический материал которой не содержит железистой ткани предстательной железы, может быть признана неадекватной для диагностики, за исключением постановки биопсии.

В недавнем исследовании оценивали изменения в прогностических группах по стандартной и модифицированной шкале Глисона. Оценку проводили на основании 172 тонкоигольных биопсий предстательной железы пациентов, которым впоследствии была выполнена РПЭ. По шкале Глисона были выделены четыре прогностические группы: 2–4, 5–6, 7 и 8–10 баллов. Чтобы проверить различительную способность модифицированной шкалы, время до биохимии сравнивали в каждой прогностической группе в соответствии со старой и модифицированной шкалой Глисона. Наибольшее влияние на рекомендации по шкале Глисона Международного общества урологической патоморфологии оказал вторичный образец, у которого был самый низкий процент соответствия, и поэтому он был изменен в сторону более высокой прогностической группы Глисона. Сорок шесть (26,7%) из 172 пациентов, которые изменили свою прогностическую группу Глисона на более высокую, имели более высокие предоперационные уровни ПСА, более частые опухоли, положительный хирургический край и более частую патологическую стадию. В этой серии пересмотр оценки по шкале Глисона выявил больше больных агрессивной прогностической группы с оценкой по шкале Глисона 8–10 баллов, у которых после РПЭ время без биохимического прогрессирования было значительно короче ($\log \text{rank } p = 0,011$). Полученные данные подтвердили, что рекомендации Международного общества урологических патоморфологов полезны и что они усовершенствовали стандартную шкалу по Глисон.

Гистологическое исследование образцов после радикальной простатэктомии

Обработка образцов после радикальной простатэктомии

Гистологическое исследование образцов после РПЭ предоставляет необходимую информацию о патоморфологической стадии, степени дифференцировки и состоянии хирургического края. Массу и размер образцов регистрируют перед парафинизацией в процессе гистологической обработки. Для лучшей оценки локализации, мультифокальности и гетерогенности рака рекомендовано образцы после РПЭ парафинизировать полностью.

Однако в целях снижения стоимости в качестве стандартного метода используют частичную парафинизацию, особенно для препаратов большого размера (>60 г). Самым приемлемым методом считают полную парафинизацию задней (дорсальной) части предстательной железы в комплексе с переднемедиальными левой и правой поверхностями. По сравнению с методом полной парафинизации с помощью частичной парафинизации диагностируют 98% раковых

образований предстательной железы с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 баллов и проводят точное стадирование в 96% случаев.

После доставки препарата в гистологическую лабораторию весь образец окрашивают чернилами для оценки хирургического края. До проведения нарезки образец фиксируют в буферизованном формалине, поскольку нарезка вызывает деформацию ткани. Должной фиксации достигают погружением образцов после РПЭ в фиксирующий раствор на несколько дней. Фиксация может быть улучшена введением формалина с использованием шприцов 21 калибра, обеспечивающих более гомогенную фиксацию и изготовление срезов после 24 ч. После фиксации верхушку удаляют и рассекают сагиттальными или радиальными разрезами; метод тонкой нарезки не рекомендован. Сагиттальная нарезка шейки мочевого пузыря — факультативная методика. Оставшуюся часть материала после РПЭ нарезают в поперечном направлении с 3–4-миллиметровым шагом и перпендикулярно к задней поверхности. Получившиеся блоки ткани можно парафинизировать и обрабатывать как целые, так и после квадратной нарезки. Обработка целого блока тканей обеспечивает лучшую топографическую визуализацию рака и более быстрое гистологическое исследование. Однако это более трудоемкая и более дорогостоящая методика, требующая специализированного оборудования и персонала. Хотя нарезка целого блока тканей может быть необходима для исследования, ее преимущества не перевешивают ее неудобств для рутинного применения.

Краткие рекомендации.

- ▶ Предпочтительна полная парафинизация материала после РПЭ и нарезка (обычно квадратами) или обработка целого блока тканей.
- ▶ Всю поверхность образцов после РПЭ перед нарезкой необходимо окрасить чернилами для оценки состояния хирургического края.
- ▶ Верхушку необходимо исследовать отдельно с использованием конусного метода с сагиттальной или радиальной нарезкой.

Составление заключения об образцах после радикальной простатэктомии

Гистологическое заключение предоставляет ценную информацию о прогностических параметрах, важных для принятия клинических решений.

Гистологическое заключение включает:

- ▶ типирование (>95% РПЖ представлено обычными — ацинарными — аденокарциномами);
- ▶ оценку по шкале Глисона;
- ▶ стадирование и состояние хирургического края;
- ▶ по возможности местоположение, протяженность и сторону экстрапростатического распространения или инвазии семенных пузырьков, местоположение и протяженность положительных хирургических краев;
- ▶ дополнительную информацию по мультифокальности, диаметру доминирующей опухоли и зональному местоположению (переходная зона, периферическая зона, передняя поверхность) доминирующей опухоли.

Рекомендовано совокупность данной информации предоставлять в виде сводного отчета или перечня данных для каждого образца после РПЭ. Сводный отчет о хирургических образцах приводит к более прозрачному и полному патоморфологическому заключению.

Оценка по шкале Глисона

Степень дифференцировки обычных простатических аденокарцином с использованием (модифицированной) шкалы Глисона — сильный прогностический фактор клинического поведения опухолевого процесса и ответа на лечение. Именно поэтому оценка по шкале Глисона — один из параметров, включенных в номограммы, предсказывающие риск развития рецидива после РПЭ.

Объем рака предстательной железы

Прогностическая ценность определения объема РПЖ в материале после РПЭ сомнительна, что подтверждается несколькими спорными противоречивыми исследованиями, демонстрирующими или опровергающими ее независимое прогностическое значение. Однако объем РПЖ 0,5 мл остается важным параметром в диагностике клинически незначимого РПЖ. Кроме того, продолжающееся усовершенствование методов визуализации предстательной железы позволяет проводить более точные измерения объема опухоли перед хирургическим лечением. Исходя из этого, можно порекомендовать по возможности указывать в миллиметрах наибольшие размеры доминирующего опухолевого узла.

Другие факторы

Согласно утверждениям Коллегии американских патоморфологов, дополнительные потенциальные биомаркеры, такие как перинеуральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, микрососудистая плотность, округлость ядра, структура хроматина, другие карнометрические факторы, маркеры пролиферации, производные ПСА и другие факторы (онкогены, гены-супрессоры опухоли, гены апоптоза и т.д.), недостаточно изучены, чтобы иметь дополнительное прогностическое значение и клиническую применимость вне стандартной клинической практики.

Лечение

Отсроченное лечение

Существуют большие различия между показателями заболеваемости и смертности от РПЖ: в США в 2007 г. отмечено 218 900 новых случаев РПЖ и только 27 050 смертей.

В результате нескольких аутопсийных исследований умерших по различным причинам пожилых мужчин было показано, что, несмотря на то что в 60–70% случаев был выявлен РПЖ, большая часть этих опухолей не прогрессирует. При жизни РПЖ диагностируют только у 15–20% мужчин, при этом риск смерти от него составляет всего 3%.

Доля небольших локализованных высокодифференцированных опухолей предстательной железы возрастает в основном благодаря ПСА-скринингу и многоточковой биопсии предстательной железы. Эти данные позволяют предположить, что большинство мужчин с локализованной формой РПЖ фак-

тически не получают преимуществ от оперативного лечения. С целью снижения риска неоправданного лечения в таких группах пациентов предложены два варианта консервативной тактики ведения.

- ▶ **Выжидательная тактика**, также известная как «отсроченное лечение», или «посимптомная терапия». Этот термин был предложен в так называемую эру пре-ПСА-скрининга (до 1990 г.) и означает консервативное ведение (отказ от немедленного лечения и наблюдение) РПЖ до развития местного или системного прогрессирования, после чего больному назначали паллиативное лечение (трансуретральную резекцию предстательной железы или другие процедуры восстановления проходимости мочеполювых путей, гормональную терапию или лучевую терапию как паллиативное лечение метастатического процесса).
- ▶ **Активное наблюдение**. Это новый термин для консервативного ведения РПЖ, принятый в прошлом десятилетии. Он обозначает решение не лечить больного немедленно, а тщательно наблюдать за ним и назначать лечение при заранее определенных параметрах (их пороговых значениях), характеризующих прогрессию (время удвоения уровня ПСА и гистопатологические факторы при повторной биопсии). В этих случаях тактика ведения подразумевает в том числе и радикальное лечение.
- ▶ **Показания к применению отсроченного лечения.**
- ▶ При предположительно локализованном РПЖ (Nx—0M0).
 - Стадия T1a: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. У молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет рекомендовано проводить повторно анализ ПСА, трансректальное УЗИ и биопсию предстательной железы (уровень достоверности — 2a).
 - Стадия T1b—T2b: высоко- и умеренно дифференцированные опухоли. У бессимптомных больных с ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет (уровень достоверности — 2a).

Отсроченное лечение необязательно.

- ▶ При предположительно локализованном РПЖ (Nx—0M0).
 - Информированные больные со стадией T1b—T2b с высокодифференцированным РПЖ (или 2—4 балла по шкале Глисона) и ожидаемой продолжительностью жизни 10—15 лет.
 - Все больные, желающие избежать побочных эффектов лечения.
 - Информированные больные без симптомов с высоким уровнем ПСА, у кого проведение радикального лечения маловероятно (уровень достоверности — 3).
- ▶ При местнораспространенном РПЖ (стадия T3—T4).
 - Асимптомные больные с высоко- или умеренно дифференцированным РПЖ и короткой ожидаемой продолжительностью жизни (уровень достоверности — 3).
 - Уровень ПСА <50 нг/мл, а время удвоения ПСА >12 мес (уровень достоверности — 1).
- ▶ При генерализованном РПЖ (M1).
 - Больные без каких-либо симптомов и возможности тщательного наблюдения (уровень достоверности — 4).

Хирургические методы лечения

Хирургическое лечение РПЖ — РПЭ, которая заключается в удалении всей предстательной железы между уретрой и мочевым пузырем с резекцией обоих семенных пузырьков. У мужчин с локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более цель РПЭ независимо от оперативного доступа — полное излечение (эрадикация) заболевания. Ограничений по возрасту для РПЭ не существует. Пациенту нельзя отказывать в этой операции только в связи с возрастом. Действительно, увеличение числа сопутствующих заболеваний с возрастом значительно повышает риск смерти от причин, не связанных с РПЖ.

При консультации больных по вопросу об операции первостепенным фактором служит ожидаемая продолжительность жизни.

РПЭ впервые выполнил в начале XX в. Young с использованием промежностного доступа, тогда как Memmelaaг и Millin впервые осуществили РПЭ через позадилонный доступ. В 1982 г. Walsh и Donker описали анатомию заднего венозного комплекса и сосудисто-нервных пучков. Это привело к значительному снижению кровопотери, улучшению удержания мочи и потенции.

В настоящее время РПЭ — единственный метод лечения локализованного РПЖ, который продемонстрировал преимущество в выживаемости по сравнению с консервативным лечением пациентов в проспективном рандомизированном исследовании. Хирургический профессионализм снижает частоту осложнений и увеличивает частоту излечения от рака. Позадилонный доступ выполняют чаще, поскольку он позволяет одновременно оценить состояние тазовых лимфатических узлов, что является преимуществом по сравнению с промежностным доступом. Можно предположить, что при промежностной РПЭ позитивный хирургический край может иметь место чаще, чем при позадилонном доступе, однако подтверждений этому нет. В течение прошедших 5–10 лет несколько европейских центров приобрели значительный опыт проведения лапароскопической РПЭ. Недавно была разработана робот-ассистированная лапароскопическая РПЭ. Есть основания полагать, что лапароскопическая, робот-ассистированная и промежностная РПЭ приводят к меньшему числу осложнений, чем позадилонная операция, но данные рандомизированных исследований еще не доступны. Функциональные и краткосрочные онкологические результаты лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ считают сопоставимыми с результатами операций, выполненных открытым доступом, в центрах, обладающих большим хирургическим опытом, однако данные об отдаленных онкологических результатах до сих пор не доступны.

Локализованный рак предстательной железы низкого риска

К РПЖ низкого риска относят локализованные опухоли при следующих условиях: стадия T1–T2a; индекс Глисона — 2–6 баллов; уровень ПСА < 10 нг/мл.

Стадия рака предстательной железы T1a–T1b

РПЖ T1a стадии — опухоль, обнаруженная случайно при гистологическом исследовании, составляющая 5% или менее резецированной ткани предстательной железы (трансуретральная резекция предстательной железы или открытая аденомэктомия).

При стадии T1b РПЖ поражено >5% ткани.

Недавнее шведское исследование на основании данных регистра у 23 288 мужчин со случайно обнаруженным РПЖ, выявленным при трансуретральной резекции предстательной железы или открытой энуклеации аденомы, показало, что 10-летняя специфическая смертность от РПЖ составила 26,6%. Подробной информации об уровне ПСА или индексе Глисона предоставлено не было. Также не приведено подробных данных о количестве случаев РПЖ стадии T1a или T1b.

Несмотря на то, что риск прогрессирования нелеченого РПЖ стадии T1a через 5 лет составляет только 5%, такой рак может прогрессировать в 50% случаев через 10–13 лет. Таким образом, у более молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни 15 лет и более заболевание имеет реальный шанс прогрессирования. Также можно предложить выполнение РПЭ, если сумма баллов по шкале Глисона составляет >6.

В то же время у большинства пациентов с опухолями стадии T1b прогрессирование заболевания ожидается через 5 лет, и в этом случае часто оправдано агрессивное лечение. Пациентам с РПЖ стадии T1b предлагают выполнение РПЭ, если ожидаемая продолжительность их жизни составляет 10 лет и более.

Отсюда следует, что очень важно различать опухоли стадий T1a и T1b. Систематические биопсии оставшейся предстательной железы могут быть полезными для выявления сопутствующего рака периферической зоны или для более точного определения стадии опухоли. Проведение РПЭ может быть весьма затруднено после тщательной трансуретральной резекции предстательной железы, если резидуальной ткани предстательной железы практически не осталось.

Стадии рака предстательной железы T1c и T2a

Клинически не проявляющаяся опухоль, выявленная при биопсии, выполненной в связи с повышенным уровнем ПСА (стадия T1c), стала наиболее распространенным видом РПЖ.

Дифференцировать клинически незначимый и потенциально летальный РПЖ у каждого конкретного пациента достаточно сложно. Большинство сообщений, однако, обращает внимание на тот факт, что опухоли стадии T1c в большинстве своем клинически значимы и не должны оставаться без лечения, так как до 30% опухолей клинической стадии T1c при послеоперационном патоморфологическом исследовании — местнораспространенный процесс. Доля клинически незначимых опухолей колеблется между 11 и 16%. Увеличение числа столбиков, получаемых при биопсии, может привести к риску выявления большего числа клинически незначимых опухолей, однако недавнее исследование показало, что увеличение числа биоптатов до 12 не повышает количество выявляемых незначимых опухолей.

Основная проблема — выявление тех опухолей, при которых нет необходимости в выполнении РПЭ. Данные биопсии и индекс свободного ПСА помогают в прогнозировании незначимого заболевания. Таблицы Партинна также могут быть весьма полезными для лучшего отбора пациентов, требующих хирургического лечения, поскольку они предоставляют возможность оценить вероятность той или иной окончательной патоморфологической стадии. Другие

авторы предлагали учитывать информацию, полученную при биопсии, такую как количество или процентный показатель пораженных биоптатов. Если поражен один или небольшое количество биоптатов и процентный показатель инвазии в одном биоптате ограничен, в данном случае более вероятен шанс обнаружения незначимого РПЖ, конечно, если степень поражения по шкале Глисона низкая. Может быть целесообразным наблюдение за некоторыми пациентами, у которых опухоли наиболее вероятно клинически незначимы.

Однако в целом РПЭ следует рекомендовать пациентам с опухолями стадии T1c с учетом того факта, что у большинства этих людей будут обнаружены клинически значимые опухоли. Пациентам со стадией T2a с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет необходимо предложить РПЭ, хотя у 35–55% из них при отсутствии лечения прогрессирование заболевания будет выявлено только через 5 лет.

Если при РПЖ стадии T2 низкой степени злокачественности предполагается выжидательная тактика, следует помнить о том, что дооперационная оценка степени дифференцировки опухоли с помощью тонкоигольной биопсии часто бывает ненадежной.

Согласно эмпирическому правилу, расширенная лимфаденэктомия не является необходимой при локализованном РПЖ с низким риском, так как риск наличия позитивных лимфатических узлов не превышает 7%. Ограниченную диссекцию лимфатических узлов более проводить не следует, так как можно пропустить по крайней мере половину пораженных.

Локализованный рак предстательной железы промежуточного риска

К РПЖ промежуточного риска относят локализованные опухоли при следующих условиях: стадия C2b–T2c или индекс Глисона 7 или уровень ПСА 10–20 нг/мл.

РПЭ — один из рекомендованных стандартных методов лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

В тех случаях, когда при послеоперационном морфологическом исследовании опухоль ограничена в пределах капсулы, отмечен очень хороший прогноз по выздоровлению от заболевания. Тактику динамического наблюдения применяли у некоторых больных РПЖ промежуточного риска, но, когда опухоль пальпируема или визуализируема и, в то же время, локализуется внутри капсулы предстательной железы, клиническое прогрессирование ожидается в большинстве случаев. Среднее время до прогрессирования у нелеченых больных на стадии T2 составляет 6–10 лет. РПЖ стадии T2b–T2c, все еще оставаясь локализованным, вовлекает более половины одной доли или обе доли предстательной железы и прогрессирует у более чем 70% больных в течение 5 лет. Эти данные подтверждены результатами большого рандомизированного исследования по сравнению РПЭ и динамического наблюдения, в которое преимущественно были включены больные РПЖ на стадии T2; это исследование показало существенное снижение опухольспецифичной смертности в группе РПЖ.

Полное хирургическое удаление предстательной железы — отличный вариант, и, если операцию проводит опытный хирург, последующее качество

жизни пациента остается удовлетворительным. Низкая частота выявления опухолевого роста по линии резекции у хирургов, имеющих большой объем выполненных вмешательств, подтверждает, что опыт и тщательное внимание к хирургическим деталям могут снизить частоту позитивного хирургического края и увеличить радикализм РПЭ.

Как правило, выполнение расширенной тазовой лимфодиссекции не показано, если риск лимфогенного метастазирования не превышает 7%. Во всех остальных случаях такую лимфодиссекцию следует выполнять, поскольку при расширенной лимфаденэктомии риск пропустить и не удалить метастатические лимфатические узлы минимален. Ограниченную диссекцию лимфатических узлов выполнять не следует, так как при этом можно пропустить по крайней мере половину пораженных лимфатических узлов.

Локализованный рак предстательной железы высокого риска

К РПЖ высокого риска относят локализованные опухоли при следующих условиях: стадия Т3а или индекс Глисона 8–10 или уровень ПСА >20 нг/мл.

Широкое применение ПСА-диагностики привело к значительной миграции стадии и степени дифференцировки РПЖ, в настоящее время клинически локализованное заболевание диагностируют у >90% мужчин. Несмотря на тенденцию к преобладанию РПЖ низкого риска, 20–35% пациентов с впервые диагностированным РПЖ все еще относят к группе высокого риска на основании уровня ПСА >20 нг/мл или индексу Глисона >8 или клинически местной распространенности процесса. Консенсуса относительно оптимального лечения мужчин с РПЖ высокого риска в настоящее время не достигнуто.

Местнораспространенный рак предстательной железы: стадия Т3а

Рак стадии Т3а — опухоль, которая перфорировала капсулу предстательной железы. В прошлом местнораспространенный РПЖ встречался приблизительно в 40% всех клинически диагностированных опухолей. Эти цифры сейчас ниже, хотя выбор метода лечения заболевания на данной стадии остается спорным. Хирургическое лечение РПЖ клинической стадии Т3 традиционно считали нежелательным, в основном из-за повышенного риска выявления позитивного хирургического края и метастазов в лимфатических узлах и/или системного прогрессирования.

Несколько рандомизированных исследований, посвященных сравнению лучевой терапии в комбинации с гормональной депривацией и изолированной лучевой терапии, показали явное превосходство комбинированного лечения. Однако не проведено исследований, показывающих, что такой подход превосходит результаты РПЭ. Другая проблема — «контаминация» вследствие дополнительного применения либо адъювантной лучевой терапии, либо немедленного или отсроченного гормонального лечения в большинстве исследований, изучающих эффективность лечения РПЖ клинической стадии Т3. В последние годы возобновился интерес к хирургическому лечению местнораспространенного РПЖ и были опубликованы результаты нескольких исследований, включающих ретроспективные серии наблюдений. Хотя данные до сих пор противоречивы, все более очевидно, что хирургическое лечение занимает важное место в терапии местнораспространенной формы заболевания.

Рак предстательной железы высокой степени злокачественности

К РПЖ высокой степени злокачественности относят опухоли с индексом Глисона 8–10.

Хотя большинство низкодифференцированных опухолей распространяется за пределы предстательной железы, частота локализованного РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 составляет 26–31%. Пациенты с опухолями высокой степени злокачественности в пределах предстательной железы по данным послеоперационного патоморфологического обследования все же имеют хороший прогноз при выполнении РПЭ. Более того, у 1/3 пациентов с индексом Глисона ≥ 8 в действительности могут быть опухоли с индексом Глисона ≤ 7 с лучшим прогнозом. Уровень ПСА и количество позитивных биоптатов могут помочь в отборе больных РПЖ с высокой степенью злокачественности, которые наиболее вероятно могут получить выгоду от выполнения РПЭ.

Рак предстательной железы с уровнем простатоспецифического антигена >20 нг/мл

Yosserowitch и соавт. описали результаты РПЭ, примененной в качестве монотерапии у мужчин с уровнем ПСА >20 нг/мл в группе с преимущественно клинически локализованными опухолями, и выявили биохимический рецидив у 44 и 53% через 5 и 10 лет соответственно. D'Amico и соавт. выявили, что у мужчин с уровнем ПСА >20 нг/мл имеется риск биохимического рецидива, равный 50% через 5 лет после РПЭ. Tiguel и соавт. представили данные о результатах РПЭ в идентичной группе больных с безрецидивной выживаемостью 65% через 5 лет после РПЭ. Позднее Inman и соавт. описали отдаленные результаты РПЭ с мультимодальной адъювантной терапией у мужчин с уровнем ПСА ≥ 50 нг/мл. Частота выживаемости без прогрессирования через 10 лет составила 83 и 74% при уровне ПСА 50–99 нг/мл и ≥ 100 нг/мл соответственно, тогда как опухолево-специфическая выживаемость составила 87%. Эти результаты свидетельствуют в пользу агрессивного лечения РПЖ в качестве начального шага.

Как правило, радикальную лимфаденэктомию следует выполнять всем больным РПЖ группы высокого риска, так как риск метастатического поражения лимфатических узлов составляет 15–40%. Проведение ограниченной лимфаденэктомии не рекомендовано, так как можно пропустить по крайней мере половину пораженных лимфатических узлов.

Локализованный рак предстательной железы очень высокого риска

К РПЖ высокого риска относят локализованные опухоли при следующих условиях: стадия T3b–T4n0 или любая T, N1.

Стадия T3b–T4N0

Больные РПЖ с очень высоким риском при отсутствии лечения имеют высокую вероятность прогрессирования заболевания и смерти от рака. В лечении пациентов с очень высоким риском существуют две специфические проблемы: необходимость локального контроля, а также лечения микроскопических метастазов, которые с большой вероятностью уже имеют место, но не выявляются до прогрессирования заболевания. Таким образом, оптимальный подход к лечению часто будет включать различные методы лечения. Точные комбинации, время и интенсивность лечения продолжают активно обсуждать. Решение по выбору лечебной тактики следует выносить после обсуждения

многодисциплинарной командой (включая урологов, онкологов, радиологов и патоморфологов) всех методов лечения и после рассмотрения пациентом соотношения преимуществ и побочных эффектов каждого вида терапии с учетом его индивидуальных предпочтений.

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке малого таза и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ может считать целесообразным первым шагом в лечении пациентов с малым объемом опухоли.

Любая стадия T, N1

Показание к проведению РПЭ при всех ранее описанных стадиях предполагает отсутствие вовлечения лимфатических узлов. Заболевание с позитивными лимфатическими узлами (N+) в большинстве случаев сопровождается системным прогрессированием процесса, и у всех пациентов с выраженным вовлечением лимфатических узлов в конце концов лечение бывает неэффективно. Тем не менее показано, что комбинация РПЭ и одновременного гормонального лечения позволяет достичь 80% 10-летней опухольспецифической выживаемости. В то же время спорным остается вопрос, будут ли такие же результаты при самостоятельной гормональной терапии. Большинство урологов не выполняют РПЭ при N+ или отказываются от удаления предстательной железы, если при срочном исследовании удаленных лимфатических узлов выявляют их опухолевое поражение. Следует также отметить, что послеоперационное патоморфологическое исследование после РПЭ может выявить микроскопическое поражение лимфатических узлов.

Частота прогрессирования РПЖ после РПЭ ниже у больных с меньшим числом позитивных лимфатических узлов и у пациентов с только микроскопической инвазией. У больных с клинически выявленной стадией N+ обычно отмечают выраженное метастатическое поражение лимфатических узлов, в связи с чем им часто проводят только гормональное лечение. Пациентам с выявленной после РПЭ стадией pN+ можно рекомендовать адъювантную гормональную терапию, но всегда следует сопоставлять пользу от ее проведения с побочными эффектами долговременной гормонотерапии. Именно поэтому в отдельных случаях наблюдение с мониторингом уровня ПСА и гормональное лечение в случае повышения уровня ПСА считают приемлемым подходом.

Расширенная лимфаденэктомия

Наиболее точный метод установления стадии в отношении вовлечения лимфатических узлов — расширенная лимфаденэктомия. Эта процедура включает удаление клетчатки с лимфатическими узлами из области, ограниченной спереди наружной подвздошной веной, латеральной боковой стенкой малого таза, медиальной стенкой мочевого пузыря, сзади — дном малого таза, дистально — связкой Купера, проксимально — внутренней подвздошной артерией. В последние годы повысился интерес к расширенной лимфаденэктомии, но остаются противоречивые мнения относительно показаний к ее выполнению, объема этой операции, ее терапевтической роли и осложнений.

Показания к выполнению и объем расширенной лимфаденэктомии

Хотя расширенная лимфаденэктомия предоставляет важную информацию для прогноза (количество вовлеченных лимфатических узлов, объем опухоли,

перфорация капсулы), которую невозможно получить с помощью других процедур. консенсус относительно показаний к выполнению расширенной лимфаденэктомии и необходимого объема процедуры до сих пор не достигнут. При принятии решения многие врачи используют номограммы, основанные на дооперационных данных о биохимических маркерах и результатах биопсии. Согласно этим номограммам, пациенты с уровнем ПСА < 10 нг/мл и индексом Глисона < 7 имеют низкий риск метастазов в лимфатические узлы, поэтому расширенная лимфаденэктомия может быть для них бесполезна. Однако большинство из этих номограмм основаны на результатах выполнения ограниченной лимфаденэктомии (обтураторная ямка и по ходу наружной подвздошной вены) и, вероятно, приводят к недооценке частоты лимфогенного метастазирования.

Лимфографические исследования показали, что отток из предстательной железы происходит не только в лимфатические узлы запирающей ямки и по ходу наружной подвздошной вены, но и в лимфатический коллектор области внутренней подвздошной вены и в пресакральные лимфатические узлы. При проведении расширенной лимфаденэктомии удаляют все лимфатические узлы в этих анатомических областях, что приводит к увеличению числа удаленных лимфатических узлов (в среднем 20) по сравнению с ограниченной лимфаденэктомией (в среднем 8–10 лимфатических узлов). У пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл и индексом Глисона ≥ 7 частота метастатического поражения лимфатических узлов составляет 25%. В различных исследованиях показано, что 19–35% позитивных лимфатических узлов обнаруживают за пределами границ ограниченной лимфодиссекции.

Терапевтическая роль расширенной лимфаденэктомии

В группе больных с ограниченным числом лимфогенных метастазов расширенная лимфаденэктомия, помимо определения стадии опухолевого процесса, может выполнять терапевтическую функцию. Для того чтобы расширенная лимфаденэктомия была эффективной, необходимо удалить в среднем 20 лимфатических узлов. В некоторых случаях число удаленных при расширенной лимфаденэктомии лимфатических узлов достоверно коррелировало с временем до прогрессирования процесса. В настоящее время, однако, метастазы в лимфатических узлах считают системным проявлением РПЖ, ухудшающим прогноз заболевания, в связи с чем рекомендовано назначение системной терапии.

Осложнения

Расширенная лимфаденэктомия — хирургическая процедура, которая способствует увеличению осложнений лечения РПЖ. При сравнении ограниченной и расширенной лимфаденэктомии некоторыми авторами описано трехкратное увеличение частоты осложнений. Осложнения включали лимфоцеле, лимфостаз, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Однако другие авторы сообщали о более приемлемой частоте осложнений.

Краткая характеристика расширенной лимфаденэктомии

- ▶ Расширенная лимфаденэктомия может играть роль в лечении РПЖ у пациентов определенной подгруппы.
- ▶ Количество удаленных лимфатических узлов коррелирует со временем до прогрессирования заболевания.

- ▶ Сопутствующие осложнения следует сопоставлять с терапевтическим эффектом, решение следует принимать на основании анализа каждого конкретного случая.

Радикальная простатэктомия

При локализованном РПЖ высокого риска РПЭ считают целесообразным вариантом лечения у пациентов с РПЖ стадии Т3а, с 8–10 баллами по шкале Глисона или с уровнем ПСА >20 нг/мл.

При выполнении РПЭ необходимо провести расширенную тазовую лимфаденэктомию, так как вовлечение лимфатических узлов встречается часто.

Пациентов следует проинформировать о вероятности мультимодального лечения. В случае неблагоприятных прогностических факторов (позитивный хирургический край, экстракапсулярное распространение, инвазия в семенные пузырьки) может быть целесообразным проведение адъювантной лучевой терапии после восстановления больного.

Недавно Thompson и соавт. сообщили о результатах исследования, включающего 431 мужчину с РПЖ Т3N0M0, перенесшего РПЭ. Пациентов случайным образом разделили на две группы: пациенты, получающие адъювантную лучевую терапию в дозе 60–64 Гр, и пациенты, находящиеся под наблюдением. Безметастатическая выживаемость и общая выживаемость были значительно лучше при проведении лучевой терапии. В случае обнаружения позитивных лимфатических узлов при заключительном патоморфологическом исследовании можно рассмотреть вопрос о проведении адъювантной антиандрогенной терапии.

Messing и соавт. изучили роль немедленной антиандрогенной терапии по сравнению с тактикой наблюдения у пациентов с позитивными лимфатическими узлами, обнаруженными при первичной операции. При медиане наблюдения 11,9 года у больных, получавших немедленную антиандрогенную терапию, отмечали существенное увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами, за которыми только наблюдали.

Неоадъювантная гормональная терапия и радикальная простатэктомия

Неоадъювантная, или первоначальная, терапия — терапия, проводимая перед радикальным местным лечением (например, перед хирургической операцией или лучевой терапией). Поскольку РПЖ — андрогензависимая опухоль, неоадъювантную гормональную терапию считают в этом случае привлекательной концепцией лечения. Попытки уменьшить размер предстательной железы перед РПЭ были впервые описаны Valletti еще в 1944 г.

В недавнем Кокрейновском обзоре и метаанализе была изучена роль неоадъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинации с РПЭ. У больных, включенных в анализ, преимущественно наблюдали локализованный РПЖ стадий Т1 и Т2 низкой и промежуточной степени злокачественности; у большинства пациентов сумма Глисона была <7 баллов, а уровень ПСА <20 нг/мл. В Кокрейновском обзоре были сделаны следующие наблюдения.

- ▶ Неоадъювантная гормональная терапия с последующей РПЭ не приводит к увеличению общей выживаемости по сравнению с РПЭ без предшествующей гормонотерапии (относительный риск — 1,11; 95%-й доверительный интервал — 0,67–1,85).

- ▶ Неoadъювантная гормональная терапия с последующей РПЭ не приводит к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ без предшествующей гормонотерапии (относительный риск — 1,24; 95%-й доверительный интервал — 0,97–1,57).
- ▶ Неoadъювантная гормональная терапия перед РПЭ существенно улучшает послеоперационные патоморфологические показатели, такие как частота локализованных опухолей, патоморфологическое «снижение стадии», позитивный хирургический край и частота вовлечения лимфатических узлов.
- ▶ Адъювантная ГТ после РПЭ у больных РПЖ является эффективным методом профилактики развития прогрессирования заболевания. При выявлении после операции метастазов в лимфатических узлах длительная адъювантная ГТ является стандартным методом лечения, позволяющим увеличить общую выживаемость пациентов.

При этом исследование, проведенное Группой по изучению РПЖ ранних стадий, не было включено в этот Кокрейновский обзор. Третье обновление данных этого крупного рандомизированного исследования по применению бикалутамида в дозе 150 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии при локализованном или местнораспространенном РПЖ было опубликовано в ноябре 2005 г. Медиана последующего наблюдения составила 7,2 года. В группе РПЭ было отмечено существенное улучшение выживаемости без прогрессирования.

Это улучшение было статистически значимым только в группе местнораспространенного РПЖ (относительный риск — 0,75; 95%-й доверительный интервал — 0,61–0,91). В группе РПЭ значимого улучшения общей выживаемости не было ни в группе с локализованным, ни в группе с местнораспространенным РПЖ. В группе с выжидательной тактикой наблюдали тенденцию к улучшению общей выживаемости в группе динамического наблюдения у больных с локализованной формой заболевания (относительный риск — 1,16; 95%-й доверительный интервал — 0,99–1,37).

Краткая характеристика неoadъювантного и адъювантного гормонального лечения и радикальной простатэктомии

- ▶ Неoadъювантная гормональная терапия перед РПЭ не приводит к увеличению общей выживаемости.
- ▶ Неoadъювантная гормональная терапия перед РПЭ не приводит к увеличению безрецидивной выживаемости.
- ▶ Неoadъювантная гормональная терапия перед РПЭ существенно улучшает патоморфологические показатели, такие как частота локализованных опухолей, патоморфологическое «снижение стадии», позитивный хирургический край и частота вовлечения лимфатических узлов.
- ▶ Адъювантная гормональная терапия после РПЭ не имеет преимуществ в выживаемости в течение 10 лет.
- ▶ Адъювантная гормональная терапия после РПЭ: расчетные показатели общего эффекта были намного более статистически значимыми ($p < 0,00001$) и свидетельствовали в пользу группы, получавшей гормональную терапию.

Осложнения и функциональные результаты

Послеоперационные осложнения РПЭ перечислены в табл. 19.5. Смертность составляет 0–1,5%; мочевые свищи встречаются у 1,2–4% пациентов;

недержание мочи, сохраняющееся более года, — у 7,7% пациентов. У мужчин, подвергающихся РПЭ, частота послеоперационных и поздних мочевых осложнений значительно снижалась, если процедуру проводили в стационаре с большим объемом вмешательств или если процедуру проводил хирург, выполняющий большое количество таких процедур. Эректильная дисфункция развивалась почти у всех пациентов, но на ранних стадиях заболевания можно применять нервосберегающую технику. Больные, которым выполняют нервосберегающие операции, могут иметь больший риск развития местного рецидива заболевания, и их следует отбирать очень тщательно.

Таблица 19.5. Осложнения радикальной простатэктомии

Осложнения	Доля, %
Интраоперационная смертность	0,0–2,1
Массивное кровотечение	1,0–11,5
Ранение прямой кишки	0,0–5,4
Тромбоз глубоких вен	0,0–8,3
Эмболия легочной артерии	0,8–7,7
Лимфоцеле	1,0–3,0
Мочевой свищ	0,3–15,4
Легкое недержание мочи	4,0–50,0
Выраженное недержание мочи	0,0–15,4
Импотенция	29,0–100,0
Стриктура шейки мочевого пузыря	0,5–14,6
Стриктура мочеточников	0,0–0,7
Стриктура уретры	2,0–9,0

Краткая характеристика показаний к проведению нервосберегающей операции

Нервосберегающую РПЭ можно без опасений выполнять у большинства мужчин, подвергающихся РПЭ. За последнее десятилетие стал очевидным значительный сдвиг в сторону выявления менее распространенных опухолей. Еще более важно то, что возраст мужчин на момент постановки диагноза стал меньше, и они в большей степени заинтересованы в сохранении сексуальной функции. Тем не менее несомненные противопоказания к выполнению нервосберегающей РПЭ имеются у больных с высоким риском экстракапсулярной инвазии (любая cT3, cT2c), с индексом Глисона >7 по данным биопсии или более чем одним биопсийным столбиком с индексом Глисона >6 на ipsilateralной стороне. В принятии решения могут помочь таблицы Партина.

При любых сомнениях относительно возможности оставления резидуальной опухоли хирург должен удалить сосудисто-нервный пучок. С другой стороны, при принятии такого решения может помочь срочное интраоперационное гистологическое исследование. Перед хирургическим вмешательством пациента следует проинформировать о риске, связанном с нервосберегающей операцией, возможностях хирурга и вероятности того, что для обеспечения адекватно-

го контроля рака нервные пучки могут быть резецированы, несмотря на любой дооперационный оптимизм в пользу возможности их сохранения. Раннее назначение интракавернозной инъекционной терапии может стимулировать восстановление потенции, а для подтверждения значимости трансплантации икроножного нерва необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований. Наконец, остается противоречивым вопрос о раннем использовании ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для ускорения восстановления эректильной функции. Недавнее исследование показало отсутствие положительного эффекта ежедневного раннего применения варденафила по сравнению с применением варденафила «по требованию» в послеоперационном периоде.

Лучевая терапия

Как и радикальная простатэктомия, лучевая терапия — радикальный метод лечения локализованного рака простаты.

При местнораспространенном раке простаты лучевую терапию проводят с целью повышения выживаемости пациентов и чаще сочетают с гормональной терапией.

Цель лучевой терапии — достижение наиболее точной терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани простаты при минимальном радиационном воздействии на окружающие органы и ткани. Варианты лучевой терапии.

- ▶ Дистанционная лучевая терапия.
 - Фотонная:
 - стандартная (конвенциальная);
 - 3D-конформная;
 - лучевая терапия с модуляцией интенсивности.
 - Корпускулярная:
 - протонная (высокоэнергетические протоны);
 - нейтронная (быстрые нейтроны).
 - Внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):
 - временная;
 - постоянная.
- ▶ Сочетанная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространенный вариант лучевой терапии РПЖ — дистанционное фотонное облучение.

Показания к дистанционной лучевой терапии:

- ▶ локализованный РПЖ (T1a–T2cN0M0);
- ▶ местнораспространенный РПЖ (T3–T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).

Противопоказания к дистанционной лучевой терапии.

- ▶ Абсолютные:
 - предшествующее облучение малого таза;
 - острый воспалительный процесс прямой кишки;
 - постоянный уретральный катетер;
 - ожирение IV степени.

▶ **Относительные:**

- сниженная емкость мочевого пузыря;
- хроническая диарея;
- инфравезикальная обструкция, требующая надлобковой цистостомии;
- язвенный колит в стадии ремиссии.

Преимущества дистанционной лучевой терапии:

- ▶ возможно полное излечение;
- ▶ нет необходимости в хирургическом лечении;
- ▶ лечение можно проводить амбулаторно.

Недостатки дистанционной лучевой терапии:

- ▶ длительное лечение (1,5–2 мес);
- ▶ трудности в оценке эффективности лечения;
- ▶ невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- ▶ неизлечиваемость сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
- ▶ возможные осложнения;
- ▶ у определенной категории больных лучевая терапия может быть не нужна.

Для стандартной (традиционной) лучевой терапии рекомендовано использовать методы планирования, при которых предстательную железу и семенные пузырьки идентифицируют на основе анатомической структуры окружающих органов (костные структуры, контрастирующий мочевой пузырь и прямая кишка).

Облучение рекомендовано проводить с четырех полей. Суммарная очаговая доза на предстательную железу должна составлять 65–70 Гр, на тазовые лимфатические узлы — 45–50 Гр; суточная доза облучения — 1,8–2,0 Гр.

При низком риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение краевых зон не рекомендовано.

Для получения доз облучения >72 Гр рекомендовано использовать конформную лучевую терапию или лучевую терапию с модуляцией интенсивности. Если необходимо применить дозы ≥ 78 Гр, рекомендовано использовать технику лучевой терапии с визуальным контролем.

У пациентов с РПЖ низкого риска рекомендовано использовать облучение в дозе 75,6–79,2 Гр в стандартном режиме фракционирования (с сопутствующим облучением семенных пузырьков или без него). У пациентов со средним или высоким риском эффективной считают дозу 81 Гр, поскольку более низкие дозы радиации связаны с худшими показателями выживаемости.

Факторы, влияющие на эффективность лучевой терапии локализованного РПЖ:

- ▶ уровень ПСА;
- ▶ степень дифференцировки опухоли;
- ▶ клиническая стадия РПЖ;
- ▶ суммарная очаговая доза.

Повышение суммарной очаговой дозы, подводимой к предстательной железе, приводит к улучшению результатов лучевого лечения РПЖ. В четырех рандомизированных исследованиях, включавших 1465 больных локализованным РПЖ, увеличение дозы облучения >66 Гр приводило к снижению смертности от РПЖ на 29% по сравнению с пациентами, получившими дозу <66 Гр.

В другом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших дозу ≥ 72 Гр, составила 87% по сравнению с 55% в группе больных, получивших дозу < 72 Гр.

Повышение суммарной очаговой дозы при проведении конвенциональной лучевой терапии неизбежно ведет к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевой терапии с одновременным снижением радиационных осложнений разработана методика 3D-конформной лучевой терапии, при которой клинический объем облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы. Методика 3D-конформного облучения предусматривает проведение ряда мероприятий:

- ▶ иммобилизацию больного с помощью специальных устройств;
- ▶ топометрию на компьютерном томографе;
- ▶ 3D-планирование;
- ▶ применение многолепестковых сложных коллиматоров;
- ▶ применение компьютерной системы анализа и слежения за распределением доз.

Применение конформной лучевой терапии позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку. Так, объем прямой кишки, на который попадает доза 66 Гр и выше, составляет 33,7% при конформном облучении и 62,7% при конвенциональном, а объем мочевого пузыря — соответственно 22,0% и 50,5%.

Осложнения дистанционной лучевой терапии:

- ▶ недержание мочи — 0–1,4%;
- ▶ эректильная дисфункция — 55–67%;
- ▶ диарея — 1,4–7,7%;
- ▶ стриктуры уретры — 2,6–11,0%;
- ▶ гематурия — 2,6–10,8%;
- ▶ постоянная гематурия — 1,0–2,7%;
- ▶ ректальное кровотечение — 2,6–14,9%;
- ▶ постоянное ректальное кровотечение — 0–2,7%.

Более современные методики лучевой терапии — лучевая терапия с модуляцией интенсивности и лучевая терапия с визуальным контролем.

Рецидивом РПЖ после проведенной лучевой терапии по определению Американского общества радиологической онкологии принято считать три последовательных повышения уровня ПСА после минимального уровня маркера, достигнутого по окончании лучевой терапии.

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии РПЖ применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения применяют изотоп ^{192}Ir , после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высоко-

дозную брахитерапию используют при местнораспространенном РПЖ (Т3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением.

При локализованном РПЖ чаще применяют постоянную брахитерапию, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные зерна (гранулы) ^{125}I (период полураспада — 60 сут) или ^{103}Pd (период полураспада — 17 сут). Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую суммарную очаговую дозу к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении дистанционной лучевой терапии. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ^{125}I составляет 140–160 Гр; при имплантации ^{103}Pd — 115–120 Гр.

Показания к брахитерапии:

- ▶ опухоли T1c–T2b;
- ▶ уровень ПСА <10 нг/мл;
- ▶ дифференцировка <7 баллов по шкале Глисона;
- ▶ объем предстательной железы <50 см³.

Противопоказания к брахитерапии:

- ▶ опухоли с плохим прогнозом;
- ▶ предшествующая трансуретральная резекция предстательной железы (относительное противопоказание);
- ▶ выраженная дизурия, инфравезикальная обструкция (относительное противопоказание).

Преимущества брахитерапии:

- ▶ однократная амбулаторная процедура;
- ▶ онкологические результаты не уступают таковым при оперативном лечении у больных с хорошим или промежуточным прогнозом;
- ▶ низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей трансуретральной резекцией предстательной железы);
- ▶ потенция сохраняется у большинства больных.

Недостатки брахитерапии:

- ▶ необходима анестезия;
- ▶ нерадикальный метод лечения при экстрапростатической инвазии (необходимо тщательное стадирование);
- ▶ необходим отбор больных (объем предстательной железы <50 см³, а также при выраженных расстройствах мочеиспускания — при сумме баллов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы >20);
- ▶ не определен риск позднего недержания мочи;
- ▶ возможна острая задержка мочеиспускания.

Брахитерапия рекомендована пациентам с местнораспространенным РПЖ в комбинации с дистанционным облучением.

3D-конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности или без нее рекомендована даже у молодых пациентов с локализованным РПЖ стадии T1c–T2cN0M0, которые отказались от хирургического лечения.

Для пациентов с высоким риском рекомендована долгосрочная андрогендепривационная терапия до или во время дистанционной лучевой терапии, так как это улучшает показатели общей выживаемости.

Пациентам с местнораспространенным РПЖ (Т3–4, N0M0), которым достаточно дистанционной лучевой терапии, рекомендовано лечение по схеме «дистанционная лучевая терапия + долгосрочная андрогендепривационная терапия»; использование одной только андрогендепривационной терапии в этом случае считают нецелесообразным.

При стадии сТ1–Т2а, индексе Глисона <7 (или 3+4), уровне ПСА <10 нг/мл, объеме предстательной железы <50 мл, без предыдущей трансуретральной резекции предстательной железы и с низким показателем по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы рекомендована трансперинеальная интерстициальная брахитерапия с установкой постоянных источников.

Ранняя послеоперационная дистанционная лучевая терапия рекомендована после РПЭ, поскольку она может улучшить биохимические показатели и показатель имплантатов и может быть альтернативным методом лечения для пациентов с РПЖ с патоморфологической стадией Т4N0M0 R+. При этом наибольший эффект достигается у пациентов с положительным хирургическим краем.

Пациентам с патоморфологической стадией опухоли Т2–3N0M0 «спасительная» дистанционная лучевая терапия рекомендована в случае сохраняющегося повышенного уровня ПСА или биохимического рецидива, но до повышения уровня ПСА до 0,5 нг/мл.

Для улучшения показателей общей выживаемости у пациентов с местнораспространенным РПЖ стадии Т3–4N0M0 и общим состоянием по шкале ВОЗ, соответствующим 0–2 баллам, рекомендована комбинация сопутствующей и адъювантной гормональной терапии общей продолжительностью 3 года в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Короткий курс гормональной терапии рекомендован до и во время проведения дистанционной лучевой терапии, что благоприятно влияет на показатель общей выживаемости у пациентов с местнораспространенным РПЖ стадии Т2с–Т3N0–X и индексом Глисона 2–6.

Дистанционная лучевая терапия на область таза и длительный курс ранней адъювантной гормональной терапии рекомендованы пациентам с РПЖ группы очень высокого риска стадии рN1M0 без тяжелых сопутствующих заболеваний, что улучшает биохимические показатели, показатели общей выживаемости, частоты рецидивов, метастазирования.

Адъювантную гормональную терапию после дистанционной лучевой терапии или брахитерапии в группе пациентов высокого риска необходимо проводить в течение минимум 2–3 лет после облучения. Такая терапия достоверно улучшает безрецидивную выживаемость больных, а также достоверно улучшает общую выживаемость у больных с плохим прогнозом (с местнораспространенной опухолью стадии Т3–Т4, индексом Глисона 7–10).

При развитии рецидива заболевания после лучевой терапии рекомендовано следовать положениям, представленным в табл. 19.6.

Таблица 19.6. Рекомендации по терапии рецидива после лучевой терапии у больных раком предстательной железы

Рекомендации	Уровень достоверности
У тщательно отобранных, информированных больных с верифицированным местным рецидивом после лучевого лечения и отсутствием признаков генерализации заболевания можно провести «спасительную» простатэктомию. Показаниями могут быть: – уровень ПСА <10 нг/мл; – время удвоения уровня ПСА >12 мес; – индекс Глисона <7; – наличие верифицированного рецидива после низкодозной брахитерапии	3
У больных с наличием противопоказаний к хирургическому лечению можно применить методики криоабляции, высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука или интерстициальной брахитерапии	3
У больных при подозрении на генерализацию заболевания для снижения риска появления отдаленных метастазов рекомендована немедленная гормональная терапия	1b
Не рекомендовано рутинное использование андрогендепривационной терапии у пациентов с биохимическим рецидивом и асимптомным течением болезни, а также у больных с временем удвоения уровня ПСА >12 мес	3

Минимально инвазивные методы лечения рака предстательной железы

К минимально инвазивным методам лечения РПЖ относят криоабляцию простаты и абляцию предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука. Первый метод хорошо изучен, его используют как альтернативный метод терапии РПЖ, в то время как возможности второго метода пока продолжают изучать.

При принятии решения о выполнении абляции предстательной железы с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука рекомендовано обсудить с пациентом отсутствие результатов сравнительных исследований с длительным (более 10 лет) периодом наблюдения.

Гормональная терапия

Гормонотерапия как самостоятельный вариант лечения РПЖ рекомендована с паллиативной целью, но гормональные препараты могут быть показаны в сочетании с радикальным оперативным или лучевым лечением как комбинированная противоопухолевая терапия.

В основе действия гормональной терапии лежит снижение концентрации тестостерона в клетках предстательной железы, что можно реализовать двумя путями:

- ▶ подавлением секреции андрогенов яичками (при этом снижается концентрация сывороточного тестостерона);
- ▶ конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (при этом снижается внутриклеточная концентрация тестостерона, уровень сывороточного тестостерона не снижается).

Методы гормональной терапии:

- ▶ двусторонняя орхидэктомия;
- ▶ терапия агонистами фактора, высвобождающего лютеинизирующий гормон (известного как «лютеинизирующий гормон-рилизинг фактор», ЛГРФ);
- ▶ терапия антагонистами ЛГРФ;
- ▶ эстрогенотерапия;
- ▶ максимальная (комбинированная) андрогенная блокада;
- ▶ монотерапия антиандрогенами.

Противопоказания для различных видов гормональной терапии представлены в табл. 19.7.

Таблица 19.7. Противопоказания для различных видов гормональной терапии

Вид терапии	Противопоказания
Двусторонняя орхидэктомия	Отрицательный психологический настрой пациента в отношении возможности подвергнуться хирургической кастрации
Терапия эстрогенами	Наличие сердечно-сосудистых заболеваний
Монотерапия агонистами ЛГРФ	Пациенты с метастатическим РПЖ с высоким риском развития эффекта «вспышки»
Терапия антиандрогенами	В качестве первичной терапии локализованного РПЖ

Кастрация рекомендована пациентам, имеющим показания к операции.

Кастрация — стандартный и рекомендованный метод лечения с высоким уровнем достоверности доказательств (1), несмотря на то, что рандомизированные контролируемые исследования не проводили.

Показания для кастрации.

- ▶ Стадия M1, наличие симптомов заболевания. Преимущества: снижение симптомов и риска возможных серьезных осложнений распространенного рака (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточников, висцеральные метастазы).
- ▶ Стадия M1, без симптомов заболевания. Преимущества: ранняя кастрация замедляет прогрессирование симптомов и предотвращает серьезные осложнения, связанные с прогрессией РПЖ (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1b).

Если основная цель — выживаемость, для хорошо информированных пациентов приемлемым вариантом может быть протокол активного клинического наблюдения (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1b).

Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия рекомендована в качестве основного способа («золотой стандарт») гормональной терапии РПЖ, с которым сравнивают остальные методы эндокринного лечения.

Преимущества хирургической кастрации:

- ▶ быстрое снижение концентрации тестостерона в сыворотке (концентрация тестостерона снижается на 95% в течение 3–12 ч);

- ▶ технически несложная операция;
- ▶ относительно низкая стоимость лечения.

Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80–85% больных с первично выявленным гормонально чувствительным РПЖ.

Основные побочные эффекты и осложнения хирургической кастрации:

- ▶ эректильная дисфункция;
- ▶ приливы;
- ▶ остеопороз;
- ▶ мышечная атрофия;
- ▶ нарушения липидного обмена;
- ▶ гинекомастия;
- ▶ нервно-психические расстройства.

Побочные эффекты двусторонней орхидэктомии существенно ухудшают качество жизни больных РПЖ. Кроме того, хирургическая кастрация не позволяет проводить у больного интермиттирующую андрогенную блокаду.

Показания к хирургической кастрации:

- ▶ локализованный РПЖ (T1–2N0M0) — при невозможности проведения радикального лечения;
- ▶ местнораспространенный РПЖ (T3–4N0M0) — в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- ▶ метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Агонисты фактора, высвобождающего лютеинизирующий гормон

Назначение синтетических агонистов/антагонистов нативного гипоталамического ЛГРФ (медикаментозная кастрация) рекомендовано при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод эффективен в той же мере, что и хирургическая кастрация.

В основе механизма действия агонистов ЛГРФ лежит десенсибилизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРФ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-е сутки (синдром «вспышки») с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21–28-е сутки. Для профилактики синдрома «вспышки» у больных метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРФ и в течение первой недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРФ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРФ:

- ▶ локализованный РПЖ (T1–2N0M0) — при невозможности или отказе пациента от радикального лечения (как при наличии, так и при отсутствии симптомов, при времени удвоения уровня ПСА менее 12 мес и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;

- ▶ местнораспространенный РПЖ (Т3–4N0M0) — в качестве самостоятельного лечения или неoadъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
- ▶ метастатический РПЖ (Т1–4N1M0, N1–4N0M1).

В настоящее время для лечения РПЖ рекомендованы следующие агонисты ЛГРФ.

- ▶ Гозерелин по 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 сут или по 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес. Лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-тюбике, готов к употреблению.
- ▶ Лейпрорелин по 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или по 22,5 мг 1 раз в 3 мес или по 45 мг 1 раз в 6 мес. Лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- ▶ Трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или по 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 мес. Лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- ▶ Бусерелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут. Лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — I).

Лечение агонистами ЛГРФ проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРФ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады пока обсуждается.

Антагонисты фактора, высвобождающего лютеинизирующий гормон

В отличие от агонистов ЛГРФ, антагонисты конкурентно связываются с рецепторами ЛГРФ в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки». Многие антагонисты ЛГРФ прошлого поколения вызывали развитие тяжелых гистаминопосредованных побочных эффектов. До недавнего времени не существовало депо-форм этих лекарственных препаратов.

Дегареликс — наиболее изученный антагонист ЛГРФ для подкожного введения; его вводят 1 раз в месяц.

По данным результатов крупного рандомизированного исследования (n=610), стандартная доза дегареликса должна составлять 240 мг в первый месяц; в последующих инъекциях — по 80 мг ежемесячно. Основной специфический побочный эффект дегареликса — боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

Назначение антагонистов ЛГРФ рекомендовано при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

Антиандрогены

К антиандрогенам относят глюкокортикоидные («стероидные») и неглюкокортикоидные («нестероидные») лекарственные препараты.

Назначение антиандрогенов рекомендовано при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

В основе механизма действия глюкокортикоидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках предстательной железы, но и центральное прогестиноподобное действие, что приводит к снижению сывороточной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и ЛГРФ. К глюкокортикоидным антиандрогенам относят ципротерон, мегестрол и хлормединон.

Побочные эффекты глюкокортикоидных антиандрогенов:

- ▶ сердечно-сосудистые осложнения;
- ▶ снижение потенции и либидо;
- ▶ гинекомастия и болезненность грудных желез;
- ▶ гастроинтестинальные расстройства.

Ципротерон чаще назначают в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРФ (в том числе для профилактики синдрома «вспышки») в дозе 100–150 мг перорально ежедневно; в виде монотерапии — по 250–300 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии ципротерон имеет равную эффективность с диэтилстильбэстролом и флутамидом.

Для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с метастатическим РПЖ, которые получают аналоги ЛГРФ, рекомендован короткий курс антиандрогенной терапии. Необходимо начать лечение одновременно, т.е. в день первого приема аналога ЛГРФ, или осуществлять прием в течение 7 сут до первой инъекции ЛГРФ. Продолжительность лечения — 3 нед. Длительный курс антиандрогенной терапии рекомендован у тщательно отобранных и мотивированных пациентов с низким уровнем ПСА.

Механизм действия неглюкокортикоидных (чистых) антиандрогенов связан с конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами и их ингибированием. При применении таких антиандрогенов в режиме монотерапии концентрация сывороточного тестостерона возрастает. К неглюкокортикоидным антиандрогенным препаратам относят бикалутамид, флутамид, нилутамид.

Показания к назначению антиандрогенов:

- ▶ локализованный РПЖ (T1–2N0M0) — при невозможности проведения радикального лечения;
- ▶ местнораспространенный РПЖ (T3–4N0M0) — в качестве самостоятельного лечения или в качестве адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- ▶ метастатический РПЖ (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Флутамид назначают по 250 мг 3 раза в сутки перорально. Препарат применяют в режиме максимальной андрогенной блокады, реже — в режиме монотерапии.

Побочные эффекты флутамида:

- ▶ гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота, рвота);
- ▶ гинекомастия;
- ▶ нарушения функции печени;
- ▶ снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед; в дальнейшем — в дозе 150 мг/сут. Препарат применяют в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией.

Побочные эффекты нилутамида:

- ▶ гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, нарушение аппетита);
- ▶ нарушения аккомодации;
- ▶ интерстициальный легочный синдром;
- ▶ анемия;
- ▶ нарушения функции печени.

Бикалутамид в режиме максимальной андрогенной блокады назначают в дозе 50 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии препарат назначают в дозе 150 мг/сут. При сравнении монотерапии бикалутамида в дозе 150 мг с хирургической или медикаментозной кастрацией отмечена одинаковая эффективность данных схем лечения у больных с местнораспространенным РПЖ (M0) и преимущество кастрации в отношении выживаемости у больных с метастатическим РПЖ (M1). При этом качество жизни и сексуальная функция при терапии бикалутамидом в дозе 150 мг достоверно лучше (уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2).

Побочные эффекты бикалутамида:

- ▶ гинекомастия;
- ▶ болезненность грудных желез;
- ▶ гастроинтестинальные расстройства (редко).

Гормональные препараты других классов

Кетоконазол — противогрибковый препарат, угнетающий синтез андрогенов надпочечников. Его применяют в качестве второй линии гормональной терапии метастатического РПЖ на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Кетоконазол назначают перорально в дозе 400 мг 3 раза в сутки.

Аминоглутетимид также ингибирует продукцию андрогенов надпочечниками за счет блокирования цитохрома P450. Препарат назначают при рефрактерности к основным гормональным препаратам.

Интермиттирующее лечение

Рекомендовано проведение интермиттирующего лечения.

Лечение метастатического рака предстательной железы

Гормоночувствительный рак предстательной железы

Всех больных с впервые установленным метастатическим РПЖ можно условно разделить на две подгруппы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

- ▶ Незначительная распространенность процесса: отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее четырех метастазов в костях).
- ▶ Значительная распространенность процесса: наличие висцеральных метастазов и/или множественные (>4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз — вне костей таза или позвоночника.

Незначительная распространенность процесса

Для данной группы больных в качестве первой линии лечения рекомендована андрогенная депривация (хирургическая или медикаментозная кастрация).

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двусторонней орхиэктомии или двусторонней энуклеации паренхимы яичек.

Медикаментозную кастрацию осуществляют с помощью аналогов или антагонистов ЛРГФ (гормона, высвобождающего гонадотропин).

Для лечения РПЖ используют следующие аналоги гонадотропин-рилизинг гормона:

- ▶ гозерелин (по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 сут или по 10,8 мг подкожно 1 раз в 84 сут);
- ▶ трипторелин (по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или по 11,25 мг внутримышечно 1 раз в 84 сут);
- ▶ лейпрорелин (по 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или 22,5 мг 1 раз в 84 сут);
- ▶ бусерелин (по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут).

Для предотвращения синдрома «вспышки» одновременно с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона проводят индукционную терапию антиандрогенами в течение первых 2–4 нед. К группе антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона относят дегареликс, который вводят подкожно в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в месяц.

Антиандрогены можно использовать как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами гонадотропин-рилизинг гормона, т.е. в виде максимальной андрогенной блокады. Монотерапия неглюкокортикоидными антиандрогенами, в частности бикалутамидом в дозе 150 мг/сут, уступает по своей эффективности кастрационной терапии: различия в медиане общей продолжительности жизни статистически значимы и составляют 6 нед. Тем не менее данный подход может обсуждаться у пациентов, стремящихся как можно дольше сохранить сексуальную функцию и лучшее качество жизни. В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии при большей частоте побочных эффектов.

Интермиттирующая андрогенная блокада, по данным ряда исследований, не обладает преимуществами по сравнению с непрерывным режимом в отношении времени до прогрессирования или общей выживаемости. Тем не менее интермиттирующая андрогенная блокада позволяет снизить частоту побочных эффектов и уменьшить стоимость лечения. При проведении интермиттирующей андрогенной блокады следует использовать только препараты, снижающие тестостерон ниже кастрационного уровня. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 мес. Пациент должен строго соблюдать режим лечения. Критерием перевода больного на интермиттирующую андрогенную блокаду после индукционного курса кастрационной терапии служит достижение уровня ПСА <4 нг/мл при метастатическом РПЖ.

и 0,5 нг/мл при рецидиве РПЖ. При интермиттирующей андрогенной блокаде необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3–6 мес. Уровень ПСА следует контролировать с одной и той же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения уровня ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться). Лечение необходимо возобновить либо в случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл — при отсутствии метастазов; 10–15 нг/мл — при метастатическом РПЖ) (табл. 19.8). В этом случае проводят такой же курс в течение как минимум 3–6 мес. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации.

Таблица 19.8. Рекомендуемая лекарственная терапия рака предстательной железы

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Гозерелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 сут или по 10,8 мг 1 раз в 84 сут. Бусерелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут. Лейпрорелин по 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или по 22,5 мг 1 раз в 84 сут. Трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 сут или 11,25 мг 1 раз в 84 сут
Антиандрогены	Бикалутамид* по 50 мг/сут или по 150 мг/сут внутрь однократно. Флутамид по 250 мг 3 раза в сутки каждые 8 ч. Ципротерон по 100 мг 2–3 раза в сутки
Другие антагонисты гормонов и родственные соединения	Абиратерон по 1000 мг/сут внутрь однократно в комбинации с глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 10 мг/сут внутрь однократно). Энзалутамид* по 160 мг/сут внутрь однократно
Химиопрепараты	Доцетаксел* по 75 мг/м ² внутривенно 1 раз в 3 нед (в комбинации с преднизолоном по 10 мг/сут внутрь однократно). Кабазитаксел* по 20 мг/м ² внутривенно 1 раз в 3 нед (в комбинации с преднизолоном по 10 мг/сут внутрь однократно). Митоксантрон* по 10 мг/м ² внутривенно каждые 3 нед (в комбинации с преднизолоном по 10 мг/сут внутрь однократно)

* Лечение проводят на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

При прогрессировании процесса на фоне хирургической или медикаментозной кастрации такие гормональные манипуляции, как добавление или увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение глюкокортикоидов, кетоконазола, использование эстрогенов (гексэстрол), позволяют у отдельных больных на короткое время достигнуть снижения уровня ПСА, но существенно не улучшают выживаемость. Применение эстрогенов ассоциируется с высоким риском осложнений. Данные варианты терапии в настоящее время не рекомендованы к клиническому использованию.

Значительная распространенность процесса

В качестве первой линии терапии рекомендованы следующие варианты лечения.

- ▶ Комбинированная химиогормонотерапия (при отсутствии противопоказаний): доцетаксел по 75 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед (до 6 курсов) в комбинации с андрогенной депривацией (до прогрессирования). Частота фебрильной нейтропении на фоне лечения может достигать 8% и требует тщательного наблюдения за больным и мониторинга показателей крови.
- ▶ Комбинированная гормональная терапия: андрогенная депривация в комбинации с абиратероном в дозе 1000 мг/сут (+преднизолон по 10 мг/сут) ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Данные подходы существенно увеличивают время до прогрессирования и повышают общую выживаемость больных.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, о чем свидетельствуют рост уровня ПСА и клинические признаки прогрессирования (увеличение существующих или появление новых метастатических очагов), несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/мл). Больным кастрационно-резистентным РПЖ рекомендованы химиотерапия или гормональная терапия на фоне продолжающейся андрогенной депривации.

Первичный кастрационно-резистентный рак предстательной железы на фоне кастрационной терапии

У больных, не получавших ранее комбинированную гормональную терапию (андрогенная депривация + абиратерон) или химиогормонотерапию (андрогенная депривация + доцетаксел) по поводу гормоночувствительного РПЖ, возможны следующие варианты лечения:

- ▶ химиотерапия доцетакселом;
- ▶ гормональная терапия абиратероном или энзалутамидом;
- ▶ радионуклидная терапия ²²³Ra (при метастазах в костях и при отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжения кастрационной терапии.

Гормональную терапию используют только у больных с минимальными симптомами метастатического процесса, потенциальной гормоночувствительностью (продолжительность предшествующей андрогенной депривации — более 12 мес) и с отсутствием висцеральных метастазов. Абиратерон — ингибитор CYP17, блокирующий биосинтез андрогенов. Его назначают в дозе 1000 мг/сут внутрь в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут внутрь ежедневно.

Энзалутамид — ингибитор андрогеновых рецепторов: связываясь с ними, он блокирует их транслокацию и дальнейшее связывание с ДНК в ядре опухолевых клеток. Его назначают в дозе 160 мг/сут, преднизолон в этом случае не нужен.

Доцетаксел можно использовать у пациентов с первичным кастрационно-резистентным РПЖ вне зависимости от потенциальной гормональной чувствительности при отсутствии противопоказаний к химиотерапии. Его назначают в дозе 75 мг/м² внутривенно в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут на фоне продолжающейся андрогенной депривации; интервал между

введениями — 3 нед. длительность лечения — до 10 курсов (при отсутствии прогрессирования) или до непереносимой токсичности.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании после доцетаксела

При кастрационно-резистентном РПЖ, прогрессирующем после доцетаксела, возможные варианты, которые продемонстрировали эффективность в рандомизированных исследованиях, — назначение кабазитаксела, энзалутамида, абиратерона или ^{223}Ra .

Кабазитаксел (производное таксанов) назначают в дозе 20 мг/м² 1 раз в 3 нед в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Использование кабазитаксела в дозе 20 мг/м² не приводит к снижению эффективности терапии, но значительно улучшает переносимость лечения. Предклинические и клинические данные показывают, что между доцетакселом и кабазитакселом отсутствует полная перекрестная резистентность.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы при прогрессировании после химиогормонотерапии

Больным, получавшим ранее химиогормонотерапию (андрогенная депривация в комбинации с доцетакселом) по поводу гормоночувствительного РПЖ, при развитии кастрационно-резистентного РПЖ возможно назначение абиратерона, энзалутамида, кабазитаксела или терапия с использованием ^{223}Ra . Оптимальная последовательность назначения этих вариантов лечения не определена.

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы с изолированным поражением костей

У больных кастрационно-резистентным РПЖ с изолированными метастазами в костях (без висцеральных метастазов) возможна терапия радиомодифицирующим препаратом ^{223}Ra (шесть инъекций по 55 кБк/кг каждые 4 нед). Показанием для начала такой терапии служит обнаружение трех и более метастатических очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или при ПЭТ с Na^{18}F .

^{223}Ra — α -излучающий радионуклид, в основе механизма действия которого лежит способность конкурентно замещать кальций и образовывать комплексное соединение с гидроксиапатитами костной ткани, что обеспечивает избирательное воздействие на зоны патологически усиленного минерального метаболизма (метастатические очаги в костях). Данная терапия существенно (на 6 мес) увеличивает время до развития осложнений со стороны костной системы, увеличивает общую выживаемость, уменьшает интенсивность болевого синдрома, обладает минимальной миелотоксичностью. С данным препаратом необходимо работать в соответствии с нормами радиационной безопасности в специализированном лечебном учреждении. Применение других радиофармпрепаратов, основанных на β -эмиттерах (самария ^{153}Sm оксабифор, стронция хлорид ^{89}Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома. Влияние данных препаратов на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных в рандомизированных исследованиях не изучали.

Метастатическое поражение костей скелета

При метастатическом поражении костей скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендовано назначение остеомодифицирующих агентов, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. — бисфосфонатов и деносумаба.

Добавление золедроновой кислоты к химиотерапии с целью профилактики костных осложнений способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломов, потребности в паллиативной лучевой терапии, компрессии спинного мозга), но не увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость.

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело, ингибирующее RANK-лиганд (регулятор активности остеокластов). Деносумаб применяют в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед.

Паллиативная лучевая терапия в режиме одной фракции (8 Гр за одну фракцию) — высокоэффективный метод купирования боли и уменьшения риска патологического перелома в облучаемом объеме.

Глава 20

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

20.1. ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Саркомы костей — гетерогенная группа злокачественных заболеваний с различными клиническим течением, ответом на лечение и прогнозом.

Среди всех злокачественных новообразований человека частота опухолей костей невелика. В возникновении злокачественных новообразований костей не последнее место отводится наследственным факторам. Отмечено повышение частоты заболеваний саркомами костей с генетически детерминированной патологией, наследственной двусторонней ретинобластомой, болезнью Педжета и синдромом Ли—Фромени. Часть больных костными саркомами ранее получали лучевую терапию по поводу различных заболеваний (костные кисты, лимфомы). Необходимо отметить также повышение риска развития остеосаркомы (химиоиндуцированные опухоли) у людей, получавших ранее химиотерапию алкилирующими соединениями и антрациклинами.

Чаще всего первичные опухоли костей встречаются у людей молодого и среднего возраста. В основном саркомами поражаются длинные трубчатые кости и кости таза. Для сарком костей характерен бимодальный тип распределения возрастной кривой с первым подъемом в 10–20 лет и вторым подъемом после 50–60 лет.

Морфология опухолей костей

В нашей стране и за рубежом предложено множество классификаций опухолей костей. Во всем мире используют две основные классификации — ВОЗ и Института патологии министерства вооруженных сил США. В основе этих классификаций лежит патогенетический принцип. Все основные виды и подвиды сохраняются в обеих классификациях.

Классификация ВОЗ (2020).

▶ Опухоли хрящевой ткани:

- хондросаркома II, III степени дифференцировки;
- первичная центральная хондросаркома;
- вторичная центральная хондросаркома;
- вторичная периферическая хондросаркома;
- периостальная хондросаркома;
- дедифференцированная;
- мезенхимальная;
- светлоклеточная.

- ▶ Опухоли костной ткани:
 - центральная остеосаркома низкой степени злокачественности;
 - обычная остеосаркома;
 - хондробластическая остеосаркома;
 - фибробластная остеосаркома;
 - остеобластическая остеосаркома;
 - телеангиэктатическая остеосаркома;
 - мелкоклеточная остеосаркома;
 - вторичная остеосаркома;
 - паростеальная остеосаркома;
 - остеосаркома надкостницы;
 - поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности.
- ▶ Остеокластические гигантоклеточные опухоли:
 - злокачественная гигантоклеточная опухоль кости.
- ▶ Нотохордальные опухоли:
 - хордома.
- ▶ Сосудистые опухоли:
 - эпителиоидная гемангиоэндотелиома;
 - ангиосаркома.

Гистологическая картина остеогенной саркомы отличается выраженным полиморфизмом с преобладанием при некоторых формах полиморфноклеточных или веретенноклеточных элементов и наличием большого количества митозов. Постоянный признак — наличие новообразованных остеонидных структур (от отдельных бесформенных полей остеоида до значительных очагов примитивного костеобразования). Также встречается хондробластический вариант остеогенной саркомы, который бывает трудно отличить от низкодифференцированной формы хондросаркомы. В большинстве случаев имеется сочетание двух и более клеточных типов.

Морфологическая картина саркомы Юинга представлена однотипными округлыми клетками, что отличает ее от злокачественной лимфомы. Иногда клетки расположены в виде «псевдорозеток», правильная сеть аргирофильных волокон отсутствует, нередко имеются полости, ограниченные непосредственно опухолевыми клетками, содержащие кровь. Практически 100% клеток саркомы Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолей экспрессируют на своих мембранах поверхностный гликопротеин p30/32MIC2 (CD99), являющийся продуктом онкогена *MIC2*. Определение его экспрессии считают убедительным подтверждением клинико-рентгенологического диагноза саркомы Юинга. Кроме того, для клеток саркомы Юинга и Р примитивных нейроэктодермальных опухолей характерна экспрессия виментина.

Злокачественная лимфома кости составляет около 7% злокачественных опухолей кости. Чаще всего это В-клеточная лимфома, экспрессирующая CD20. Морфологическая диагностика злокачественной лимфомы кости не представляет особых трудностей. Характер клеток, некоторый их полиморфизм, особенности расположения аргирофильных волокон, оплетающих не только

группы клеток, но и отдельные клетки, достаточно известны. В менее дифференцированных ретикулоклеточных саркомах аргирофильные сплетения могут быть развиты слабо и не образовывать характерное сплетение вокруг отдельных клеток.

При хондросаркоме выявляют атипические хрящевые клетки различной степени дифференцировки. Центральная хондросаркома (типичная, классическая) может быть первичной и вторичной (возникающей на фоне таких доброкачественных предшественников, как остеохондрома, хондроматоз или энхондрома, а также при болезни Олье и синдроме Маффуччи). Периферическая (periosteальная) хондросаркома развивается не в костномозговой полости, а на поверхности кости. Дедифференцированная хондросаркома — хондросаркома с дополнительным мезенхимальным компонентом. Основными клеточными элементами злокачественной фиброзной гистиоцитомы, выявляемыми как при световой, так и при электронной микроскопии, являются гистиоцитоподобные и фибробластоподобные клетки, среди которых могут встречаться многоядерные и ксантомные клетки, а также блуждающие клетки стромы.

Озлокачествленная гигантоклеточная опухоль может быть первичной и вторичной (при ранее имевшемся доброкачественном процессе, чаще после лучевой терапии доброкачественного аналога). Синоним — дедифференцированная гигантоклеточная опухоль. Встречается с частотой менее 1% от всех гигантоклеточных опухолей.

Клиническая картина

Остеогенная саркома — одна из наиболее частых и чрезвычайно злокачественных опухолей костей. По данным разных авторов, остеогенная саркома составляет около 60% всех злокачественных опухолей костей. Наиболее часто заболевание возникает во втором, реже — в третьем десятилетии жизни; редко — в более старшем возрасте. У мужчин встречается несколько чаще, чем у женщин. Выраженный болевой синдром появляется на самых ранних стадиях заболевания. Боли усиливаются по ночам с неизменной тенденцией к усилению. Локализуется опухоль чаще всего в метафизах длинных трубчатых костей, наиболее часто — в области коленного сустава (около 80% остеогенных сарком), реже — в костях таза и других костях. При осмотре выявляют увеличение объема (окружности) конечности над опухолью, усиление сосудистого рисунка, локальную гипертермию, атрофию мышц ниже уровня поражения. Часто ограничены движения в близлежащем суставе. Нередки патологические переломы.

Саркома Юинга — злокачественная опухоль костномозгового происхождения. Впервые описана Д. Юингом (J. Ewing) в 1921 г. как диффузная эндотелиома кости. В настоящее время данную опухоль рассматривают в качестве одного из представителей большой группы родственных злокачественных новообразований, характеризующихся высокоагрессивным течением, способностью

поражать кости и мягкие ткани, а также наличием ряда тканеспецифических маркеров. Помимо саркомы Юинга к данному семейству относят периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли, в том числе примитивные нейроэктодермальные опухоли костей, и экстраоссальную саркому Юинга. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Довольно часто встречается в детском возрасте (10–14 лет). Белые дети и подростки в сравнении с выходцами из Азии и Африки болеют чаще. Опухоль локализуется преимущественно в диафизах длинных трубчатых костей, может также локализоваться в плоских и коротких трубчатых костях. Чаще, чем при остеогенной саркоме, в процесс вовлекаются плоские кости (кости таза, лопатка, ребра и др.). Характерно быстрое начало. Один из первых симптомов саркомы Юинга — выраженный болевой синдром. Боли носят периодический и даже волнообразный характер, не так постоянны, как при остеогенной саркоме. Как правило, между появлением болевого синдрома и выявлением опухоли проходит 6–12 мес. Доминирующим и наиболее важным признаком саркомы Юинга служит выявление опухоли; обнаружить этот признак удается часто уже при первичном осмотре.

Злокачественная лимфома кости сходна с саркомой Юинга, но имеет существенные отличия. Она встречается реже, обычно в возрасте 30–40 лет. Практически не встречается в детском возрасте. Мужчины болеют в два с лишним раза чаще женщин. Более чем в 80% случаев злокачественных лимфом кости локализуется в длинных трубчатых костях нижних конечностей. Нередко поражаются также подвздошные кости, позвонки, лопатка, кости черепа, ребра. Заболевание обычно начинается с болей средней интенсивности, усиливающихся по ночам, нередко перемежающегося характера: боли могут локализоваться в суставах. Характерно нарушение функции близлежащего сустава с ограничением движений, возможно наличие выпота в суставе (реактивный синовит), который нередко рассасывается самостоятельно.

Хондросаркома составляет около 10% всех первичных злокачественных опухолей костей: она встречается в 2 раза чаще опухоли Юинга и в 2 раза реже остеогенной саркомы. Возникает в любом возрасте, но характерен средний возраст (40–50 лет). Мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще женщин. У детей встречается крайне редко. Первичная хондросаркома часто локализуется в костях таза, ребрах, бедре и плече; к редким ее локализациям можно отнести пальцы кисти, стопы.

Параоссальная (юстакортикальная) остеогенная саркома встречается редко. Заболевание начинается с опухолевидного образования в области метафиза пораженной кости; в течение нескольких лет опухоль медленно увеличивается. Такое сравнительно спокойное по клиническим проявлениям течение процесса приводит к тому, что больные обращаются к врачу через 2–3 года и даже через 5 лет с момента обнаружения у себя опухоли, когда она, достигнув значительных размеров, вызывает боли или нарушает функцию близлежащего сустава.

Фибросаркома кости — опухоль, встречающаяся крайне редко (1–4% всех случаев костных опухолей). Наиболее часто она развивается в возрасте 20–40 лет. До 70% случаев составляет локализация в костях, формирующих коленный сустав.

Недифференцированная плеоморфная саркома кости высокой степени злокачественности (в прошлом — злокачественная фиброзная гистиоцитома) составляет менее 1% всех злокачественных костных опухолей. Значительно чаще недифференцированная плеоморфная саркома кости высокой степени злокачественности встречается среди первичных злокачественных опухолей мягких тканей. Основными ее симптомами служат боли и опухолевидное образование.

Вторичные злокачественные опухоли костей скелета (метастатические) могут встречаться при различных злокачественных новообразованиях. Наиболее часто они развиваются при РМЖ, РЩЖ, РПЖ, саркоме Юинга, раке почки, легкого, шейки и тела матки.

Основным клиническим признаком опухолей костей служит **триада симптомов**:

- ▶ боль;
- ▶ опухолевидное образование;
- ▶ нарушение функции в ближайшем суставе.

Для первичных злокачественных опухолей костей характерны упорные, прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо и лишь на короткое время купируются анальгетиками. Боль служит, как правило, первым признаком большинства первичных опухолей костей. Затем появляется опухолевидное образование (пальпируемая опухоль), нарушается функция в ближайшем суставе. При некоторых злокачественных новообразованиях (саркома Юинга) вначале возникает опухоль, а позже присоединяется болевой синдром.

Клиническая картина саркомы Юинга напоминает остеомиелит. Повышается температура тела (почти у половины больных), иногда до 38–39 °С, усиливается сосудистый рисунок над опухолью, появляется болезненность при пальпации, увеличивается объем конечности, иногда развивается гиперемия; возможна атрофия мышц. Нередки патологические переломы. Часто выявляют умеренный лейкоцитоз. Симптомы этого заболевания обычно нарастают, но наряду с быстрым и даже молниеносным течением у одних больных у других отмечается более спокойное и длительное течение. Иногда бывает волнообразное течение с периодами обострений и непродолжительными ремиссиями.

Клинические проявления хондросаркомы зависят от особенностей морфологического строения. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный (в течение нескольких лет) анамнез с малой выраженностью симптомов. Опухоли могут достигать больших размеров. Хондросаркома склонна к рецидивам. Основными клиническими проявлениями заболевания служат боли, опухолевидное образование. Боли постоянные, с прогрессирующим нарастанием интенсивности. Наблюдается расширение сети подкожных вен, локальную гипертермию, нарушение функции близлежащего сустава.

Больные с фибросаркомой кости жалуются на боли средней интенсивности, медленно прогрессирующие, усиливающиеся к ночи. Боли имеют локальный характер, купируются опиоидными анальгетиками. Длительность заболевания до обращения больного к врачу — более 6 мес (медленное течение). Часто определяют изменение контура крупного сустава или наличие опухолевидного образования, неподвижного относительно кости. Могут встречаться патологические переломы.

Диагностика

Диагностика опухолей костей представляет определенные трудности из-за схожести клинических симптомов при доброкачественных новообразованиях, воспалительных процессах. Травма в анамнезе у пациентов со злокачественными новообразованиями костей также может вести к неправильной трактовке клинических симптомов. Именно поэтому для правильной постановки диагноза необходимо учитывать не только клинические данные (локализацию опухоли, темп роста, плотность, подвижность, нарушение функции в ближайшем суставе), но и результаты рентгенологического и морфологического методов исследования.

«Сигналы тревоги»

Один из ведущих симптомов злокачественных новообразований костей — боль. Характер боли — постоянная тенденция к усилению болевого синдрома — один из важных признаков, который должен насторожить врача.

Наличие опухоли (мягкотканного компонента) — второй ведущий симптом опухолей костей. Следует обратить внимание на размеры опухоли, ее плотность, подвижность. Для злокачественных опухолей скелета характерно наличие плотного, неподвижного, безболезненного новообразования, увеличивающегося в размерах. Злокачественные опухоли отличаются быстрыми темпами роста. Доброкачественные опухоли растут медленно, иногда в течение нескольких лет. Следует обратить внимание на то, что больные часто указывают на наличие травмы в анамнезе, что может обусловить неправильный диагноз.

Третий симптом, который почти всегда встречается у пациентов с первичными опухолями костей, — нарушение функции ближайшего сустава.

Основные рентгенологические симптомы

Важнейший метод диагностики — рентгенологическое исследование, которое начинают с рентгенографии в двух стандартных проекциях. Важные признаки — локализация очага деструкции в пределах кости, истончение или разрушение кортикального слоя, наличие зоны склероза вокруг очага деструкции, характер и выраженность периостальной реакции. В целом типичная рентгенологическая картина большинства злокачественных опухолей костей может быть представлена одиночными или множественными очагами литической, склеротической или смешанной деструкции с нечеткими контурами, разрушением кортикального слоя и выходом процесса в мягкие ткани, образованием периостального козырька и формированием различной периостальной реакции: спикуловидной, линейной однослойной, «луковичной». Периоститы зачастую отсутствуют в эпифизах и в таких костях, как таранная, пяточная и другие губчатые кости, которые практически не имеют камбиального слоя надкостницы.

Некоторым больным проводят дополнительные и специальные исследования (ангиографию, МРТ, КТ).

Для остеогенной саркомы характерно наличие очага деструкции кости без четких контуров. Отсутствует зона склероза вокруг очага деструкции. Кортикальный слой кости разрушен. Сравнительно рано выявляют выход опухоли в окружающие мягкие ткани. По характеру деструкции различают три формы остеогенной саркомы:

- ▶ остеолитическая — бесструктурный очаг разрушения кости;
- ▶ остеобластическая — очаг деструкции с участками склероза и уплотнения;
- ▶ смешанная — сочетание участков остеолитической и остеопластической форм.

Во всех случаях очаг деструкции не имеет четких контуров. Характерна периостальная реакция в виде козырька Кодмана (треугольника Кодмана) или спикулообразного (игольчатого) периостита.

В экстраоссальном компоненте опухоли возможны участки оссификации (патологическое костеобразование). На ранних стадиях заболевания опухоль может проявляться центрально или эксцентрически расположенным литическим очагом деструкции небольших размеров, с нечеткостью контуров кортикального слоя на ограниченном протяжении. Деструкция быстро нарастает, и уже через 2—3 нед заметны описанные выше типичные рентгенологические симптомы. Патологические переломы чаще встречаются при литических формах. Характерно гематогенное метастазирование в легкие.

Рентгенологическая картина саркомы Юинга характеризуется мелкоочаговой деструкцией диафизарного и метадиафизарного отделов кости, без четких контуров, с отсутствием зоны склероза. Характерны разволокнение кортикального слоя (интракортикальная деструкция), слоистый периостит. При значительных размерах опухоли возможно разрушение кортикального слоя с появлением игольчатого периостита. В динамике в период ремиссии возможна ассимиляция «луковичного» периостита. При локализации в плоских костях помимо мелкоочаговой деструкции возможно реактивное костеобразование без четких контуров.

У злокачественной лимфомы кости нет патогномоничных рентгенологических признаков. В начальных фазах развития рентгенодиагностика злокачественной лимфомы кости весьма затруднительна. Реакция периоста встречается редко и не имеет каких-либо характерных особенностей. Чаще всего проявляется в виде мелкоочаговой деструкции в эпиметафизарных отделах длинных трубчатых костей. Кроме остеолитических возможны остеопластические очаги деструкции. В динамике — увеличение очагов деструкции в размерах, истончение и разволокнение кортикального слоя с наличием слоистых периостальных наложений. Возможны истончение и вздутие кортикального слоя. При больших размерах очага деструкции возможно разрушение кортикального слоя с появлением экстраоссального компонента опухоли.

Хондросаркома рентгенологически характеризуется наличием центрально или эксцентрически расположенного очага деструкции остеолитического характера, чаще больших размеров, с нечеткими контурами и отсутствием зоны склероза. Характерны участки обызвествления в проекции очага деструкции кости. При эксцентрическом расположении опухоли или при увеличении раз-

меров центрально расположенной хондросаркомы видны истончение, вздутие и разрушение кортикального слоя с проявлением экстраоссального компонента опухоли с участками обызвествления. Возможны слоистые и бахромчатые периостальные наслоения. Различают центральную (из внутренних отделов кости) и периферическую (из поверхностных слоев кости) хондросаркому, растущую в окружающие мягкие ткани.

У больных фиброзной гистиоцитомой на рентгенограммах выявляют центрально или эксцентрично расположенный очаг деструкции, чаще литического типа. Часто заметно разрушение кортикального слоя.

Радиоизотопная диагностика

Радиоизотопную диагностику достаточно широко используют у больных с первичными опухолями костей. Сцинтиграфия костей скелета — высокочувствительный диагностический метод, он позволяет уточнить не только расположение первичного очага, но, что более важно, и распространенность опухолевого процесса. Принцип диагностики состоит в том, что в очаге поражения изменяется фиксация препарата (в зависимости от выраженности реактивного костеобразования). Чаще наблюдают повышенную фиксацию радиофармацевтических препаратов в участке кости, пораженном опухолью. Важная биологическая особенность саркомы Юинга и ретикулосаркомы — их раннее метастазирование в легкие, а также в другие кости скелета. Именно поэтому для уточнения распространенности опухолевого процесса обязательно выполняют сцинтиграфию скелета (^{89}Sr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Применение сцинтиграфического метода у больных с первичными опухолями костей позволяет намного раньше рентгенологического метода выявить очаги метастатического поражения костей, до появления болевого синдрома. В настоящее время для стадирования и динамического наблюдения за пациентами, страдающими остеосаркомой, саркомой Юинга, злокачественной лимфомой кости, применяют метод ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. При хондросаркоме она не показана.

Морфологическое исследование

Клинико-рентгенологический диагноз обязательно необходимо подтвердить данными морфологического исследования. Морфологическая диагностика — определяющий метод при постановке диагноза и выборе метода лечения у больных со злокачественными новообразованиями костей. Для получения образца проводят аспирационную биопсию, трепан-биопсию или открытую биопсию опухоли. Наиболее оптимальной со всех точек зрения методикой биопсии считают открытую биопсию опухоли кости, поскольку только она позволяет наиболее достоверно осуществить забор материала для морфологического исследования.

В связи с редкостью данной патологии и пестротой гистологической картины, одного гистологического исследования недостаточно: его необходимо дополнить иммуногистохимическим исследованием, позволяющим точно определить гисто- и органогенез опухоли, а также наличие других важных рецепторов, для выбора тактики лечения, подбора таргетных препаратов

и определения прогноза заболевания. Иммуногистохимия играет важную роль в распознавании сарком костей и мягких тканей, лимфопролиферативных и метастатических поражений костей, их происхождения. В диагностике происхождения метастазов в кости таза важную роль играют промежуточные филаменты эпителиальной дифференцировки — цитokerатины, экспрессия которых отличается между эпителиальными тканями и обладает тканевой и органной специфичностью.

Лечение

В настоящее время стандартом лечения остеогенной саркомы считают комплексную терапию. Используют предоперационную (неoadъювантную) химиотерапию, хирургическое лечение и послеоперационную (адъювантную) химиотерапию. Лучевую терапию в лечении остеосаркомы не применяют.

Наиболее эффективные препараты для лечения остеосаркомы — препараты платины, антрациклины, ифосфамид, метотрексат в высоких дозах. При лечении остеосаркомы в качестве неoadъювантной терапии обычно используют двухкомпонентную схему неoadъювантной химиотерапии с включением доксорубицина и цисплатина. В случае неблагоприятного морфологического ответа используют альтернативные варианты терапии. Регионарная химиотерапия не улучшает результатов лечения. В настоящее время химиотерапия остеосаркомы достигла предела своих возможностей, а ее интенсификация не улучшает результатов.

В то же время в связи с использованием комбинированных методов лечения подходы к хирургическому лечению остеосаркомы изменились. На первый план выходит органосохраняющее лечение с использованием эндопротезирования. Калечащие операции (ампутации, экзартикуляции) не имеют преимуществ в выживаемости и проценте местных рецидивов в сравнении с органосохраняющим лечением. Однако при больших размерах опухоли применение калечащих операций — порой единственный способ радикального удаления опухоли. При локализации опухоли в длинных трубчатых костях и ее небольших размерах можно проводить органосохраняющие операции в виде резекции суставного конца с удалением половины диафиза кости или тотальное удаление длинной трубчатой кости с эндопротезированием. При опухолях с большим мягкотканым компонентом показана ампутация (экзартикуляция) на уровне расположенного выше сегмента конечности. Тактика лечения при метастатической остеосаркоме (чаще метастазы выявляются в легких): при хорошем ответе на проведение неoadъювантной химиотерапии возможна хирургическая тактика — метастазэктомия; химиотерапию проводят в режиме IE (ифосфамид, этопозид).

При классической хондросаркоме единственный метод лечения — хирургический. При отсутствии большого мягкотканого компонента опухоли показаны резекции суставных концов длинных трубчатых костей или их тотальное удаление с эндопротезированием дефекта; при локализации опухоли в лопатке и костях таза — межлопаточно-грудная и межподвздошно-брюшная резекции соответственно; при больших размерах опухоли — ампутация (экзартикуляция). Прогноз после радикальной операции при хондросаркоме благоприятный.

Лучевое лечение хондросарком дает лишь временный, паллиативный (обезболивающий) эффект. Химиотерапию при хондросаркоме не используют.

При мезенхимальной хондросаркоме тактика лечения следующая: хирургическое удаление опухоли и адьювантная химиотерапия. Дедифференцированная хондросаркома химиочувствительна, при ее лечении используют те же режимы, что и при лечении остеосаркомы.

Ранее для лечения саркомы Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолей применяли химиолучевую терапию. В настоящее время лучевой компонент терапии заменяют на хирургический. В ряде случаев это позволяет добиться лучших результатов. В состав стандартных схем химиотерапии для лечения пациентов с саркомой Юинга входят такие препараты, как винкристин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид, ифосфамид.

Злокачественная лимфома кости отличается высокой чувствительностью к лучевому воздействию и химиотерапии, что используют для ее лечения. Но нередко успешное лечение злокачественной лимфомы кости включает и радикальную операцию. Терапию злокачественной лимфомы кости проводят по протоколам для неходжкинских лимфом с включением таргетных препаратов, таких как ритуксимаб.

Основной метод лечения параоссальной саркомы — хирургическое вмешательство.

Фибросаркома не чувствительна к лучевой и химиотерапии; лечение хирургическое. При начальных стадиях опухоли показаны органосохраняющие операции: резекция суставного конца длинной трубчатой кости с эндопротезированием, межлопаточно-грудная или межподвздошно-брюшная резекция и др.; при больших размерах опухоли показаны ампутация и экзартикуляция. При недифференцированной плеоморфной саркоме кости высокой степени злокачественности показаны органосохраняющие операции — различные виды резекций пластикой или без пластики дефекта.

При множественных метастазах используют химиотерапию в качестве самостоятельного лечения.

Пятилетняя выживаемость больных остеогенной саркомой, которым проводили современное лечение, достигает 50%, а по данным некоторых зарубежных авторов — 70–80%. Результаты лечения ретикулоцеллюлярных сарком несравненно лучше, чем при остеогенной саркоме: 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, достигает более 60%. Пятилетняя выживаемость при хондросаркоме составляет около 70%, при фибросаркоме — около 75%. Опыт применения новых препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназ и ингибиторы mTOR, не продемонстрировал эффективности при опухолях костей.

Особенности наблюдения

Больные после терапии злокачественных новообразований костей должны активно наблюдаться у онколога на протяжении 5 лет. В течение первого года после окончания лечения проводят полное медицинское обследование с обязательной рентгенографией грудной клетки в двух проекциях (1 раз в 3 мес). В течение второго года обследование проводят 1 раз в 6 мес. В последующие три

года выполняют контрольные обследования 1 раз в год с обязательным рентгенологическим исследованием легких. При высокоагрессивных опухолях костей возможно применение ПЭТ-КТ для оценки эффективности проведенного лечения.

20.2. ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Под мягкими тканями конечностей и туловища подразумевают все анатомические образования, расположенные между кожей и костями скелета: подкожная жировая клетчатка, рыхлая жировая межмышечная прослойка, синовиальная ткань, поперечнополосатые и гладкие мышцы. Под опухолями мягких тканей, согласно определению комитета ВОЗ, понимают все неэпителиальные опухоли, за исключением новообразований ретикулоэндотелиальной системы. Злокачественные опухоли мягких тканей составляют около 1% всех злокачественных новообразований.

Морфология опухолей мягких тканей

Саркомы мягких тканей — группа гетерогенных злокачественных новообразований, различных по своему морфологическому строению и клиническому течению. Более чем в 50% случаев саркомы мягких тканей поражают конечности, в трети случаев — развиваются в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Последняя классификация ВОЗ от 2020 г. основана на морфологическом признаке и включает более 50 различных видов сарком мягких тканей. Наиболее часто встречаются злокачественная фиброзная гистиоцитома, липосаркома, лейомиосаркома. В клинической практике очень важно ориентироваться в основных рубриках новой классификации.

- ▶ Опухоли из жировой ткани (липосаркома).
- ▶ Фибробластические или миофибробластические опухоли (фибросаркома).
- ▶ Фиброгистиоцитарные опухоли (редко метастазирующие — плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль, гигантоклеточная опухоль мягких тканей).
- ▶ Опухоли из гладкомышечной ткани (лейомиосаркома).
- ▶ Перицитарные (периваскулярные) опухоли (злокачественная гломусная опухоль).
- ▶ Опухоли из скелетной мускулатуры (рабдомиосаркома).
- ▶ Сосудистые опухоли мягких тканей (ангиосаркома, эпителиоидная гемангиоэпителиома).
- ▶ Костно-хрящевые опухоли (мезенхимальная хондросаркома, экстраскелетная остеосаркома).
- ▶ Стромальные опухоли ЖКТ.
- ▶ Опухоли нервного ствола (злокачественная опухоль периферического нервного ствола).
- ▶ Опухоли неясной дифференцировки (саркомы: синовиальная, эпителиоидная, альвеолярная, светлоклеточная, экстраоссальная саркома Юинга, десмопластическая круглоклеточная).

- ▶ Недифференцированные или неклассифицируемые саркомы (веретеноклеточная, плеоморфная, круглоклеточная, эпителиоидная, неклассифицируемая).

Один из самых сложных разделов онкоморфологии — диагностика сарком мягких тканей. Это объясняется как трудностью разграничения отдельных подвидов опухолей внутри гистогенетически единой группы (опухоли жировой ткани, фибробластические или миофибробластические опухоли), так и сходным фенотипом разных по происхождению новообразований. Ниже описаны несколько морфологических типов сарком мягких тканей.

Синовиальная саркома макроскопически представлена опухолевым узлом от мягкоэластической до плотной консистенции. Синовиальная саркома довольно часто распространяется на кость и разрушает ее. На разрезе ткань опухоли белого или бело-розового цвета, с участками некроза, кровоизлияний, иногда с кистозными полостями и слизистым содержимым, напоминающим синовиальную жидкость. Различают два типа синовиальных сарком: волокнистую (напоминающую фибросаркому) и клеточную (железистоподобную). Железистоподобная форма имеет тенденцию к образованию папилломатозных выростов, проникающих в кистозные полости.

Липосаркома развивается в межмышечных межфасциальных или перипартикулярных тканях в виде отграниченных узлов разной величины и может достигать больших размеров. Липосаркома не имеет истинной капсулы, распространяется в межмышечном пространстве в виде опухолевой массы со множественными отростками, проникая в глубь пораженных тканей на значительное расстояние от основного опухолевого узла. Различают дифференцированную и недифференцированную формы липосаркомы. Дифференцированная липосаркома состоит из жировых клеток различной степени зрелости и участков миксоидной ткани с веретенообразными и звездообразными клетками. Эти опухоли определяют также как эмбриональный или миксоидный варианты липосаркомы. Недифференцированная липосаркома состоит из атипичных липобластов и миксоидных участков с гигантскими уродливыми клетками. Они отличаются высокой степенью злокачественности, упорно рецидивируют и часто дают отдаленные метастазы.

У **рабдомиосарком** выделяют четыре морфологических варианта.

- ▶ **Эмбриональный вариант.** Характеризуется миксоматозной стромой, в которой расположены округлые или веретенообразные клетки (атипичные саркобласты). Возникает, как правило, у детей и подростков, на голове и шее, чаще всего в мягких тканях орбиты.
- ▶ **Альвеолярный вариант.** Характеризуется соединительнотканными перегородками с опухолевыми клетками, примыкающими к этим перегородкам, и отсутствием в центре альвеол. Может возникнуть на любом участке тела у молодых людей. Бороздчатый (гроздевидный) вариант альвеолярной или эмбриональной рабдомиосаркомы отличается миксоматозом и выраженным отеком стромы. Как правило, встречается у детей; локализуется в тазу.
- ▶ **Полиморфно-клеточная рабдомиосаркома.** Встречается чаще других форм; развивается преимущественно на конечностях у людей старшего

возраста. При микроскопии обнаруживают веретенообразные, звездчатые, лентовидные, грушевидные с множественными ядрами клетки, что создает пестроту микроскопической картины.

► Смешанная рабдомиосаркома. Сочетает элементы микроскопических признаков форм, описанных выше.

Лейомиосаркома — плотная опухоль белесоватого цвета с выраженной волокнистостью, иногда окружена псевдокапсулой, но чаще четко не отграничена. Микроскопически опухоль состоит из вытянутых клеток с палочковидными ядрами и разной степенью атипичности клеточных элементов, образующих длинные или короткие пучки. При довольно специфической ориентации опухолевых клеток вокруг сосудов, как бы образующих продольный и циркулярный слои сосудистой стенки, опухоль определяют как ангиолейомиосаркому.

Ангиосаркома по строению соответствует кругло-, веретено- и даже полиморфноклеточным саркомам. Сосудистый генез опухоли определяется большим количеством сосудов и связанных с ними опухолевых клеток. Нередко в опухоли встречаются очаги некроза, кровоизлияния, кисты с кровянистым содержимым.

Фибросаркома макроскопически выглядит как хорошо очерченный опухолевый узел, желтовато-серого цвета на разрезе. Не имеет истинной капсулы. Различают высоко- и низкодифференцированные формы. Опухоль состоит из незрелых фибробластов веретенообразной формы, которые формируют переплетающиеся пучки. Ядра клеток удлиненные, с разной степенью выраженности полиморфизма, гиперхромии и числа митозов. При выраженной клеточной анаплазии опухоль классифицируют как низкодифференцированную.

Злокачественная шваннома (неврилеммома) макроскопически представлена инкапсулированным, нередко крупнобугристым узлом, появляющимся при поражении крупного нервного ствола; последний веретенообразно утолщен и неотделим от опухоли. В злокачественных невриномах встречается различная степень зрелости. При зрелых формах опухоль содержит волокнистые структуры и на разрезе желтовато-белого или сероватого цвета, блестящая, иногда желатинообразная. При микроскопии выявляют формы с вытянутыми гиперхромными ядрами и митозами. Клетки формируют пучки в разных направлениях.

Клиническая картина

В возникновении сарком мягких тканей играют роль наследственные синдромы, такие как нейрофиброматоз, синдромы Ли–Фромени (мутация гена *TP53*), Гарднера (дефект гена *APC*), Вернера (дефект гена *RECQL2*) и ретинобластома. Лимфангиосаркома может развиваться на фоне лимфедемы. Саркома Капоши связана с иммунодефицитным состоянием и часто встречается при синдроме приобретенного иммунодефицита.

Основным клиническим проявлением заболевания служит наличие опухоли в мягких тканях. Болевой синдром обусловлен тканевой принадлежностью, локализацией и размерами опухоли. В связи с тем, что саркомы мягких тканей на ранней стадии бессимптомны, более половины пациентов обращаются

к специалистам с большими по размерам опухолями, которые нередко уже прорастают в кость или нервные стволы.

Кожные покровы чаще вовлекаются в опухолевый процесс при больших, а иногда огромных размерах опухоли, вызывая в некоторых случаях нарушение целостности (изъязвление).

Консистенция опухоли чаще плотноэластическая, возможно, с участками размягчения; последние свидетельствуют о наличии распада опухолевой ткани на отдельных участках.

Большинство сарком мягких тканей обладают способностью к частому рецидивированию после радикальных операций. Метастазирование чаще всего происходит гематогенным путем. Лимфогенное метастазирование в регионарные и отдаленные лимфатические узлы встречается в 5% случаев. Лимфогенно метастазируют в основном синовиальная, круглоклеточная и светлоклеточная саркомы.

Синовиальная саркома (злокачественная синовиома) — одна из самых частых злокачественных опухолей мягких тканей. Развивается у людей любого возраста (редко у людей старше 50 лет) из синовиальных оболочек суставов, сухожильных влагалищ, фасций, нижних и верхних конечностей. Выявлению опухоли могут предшествовать боли, которые отличают синовиальную саркому от большинства других опухолей мягких тканей. В опухоли могут образовываться кистозные полости, и тогда она эластична; если в опухоли откладываются соли кальция, она становится плотной. Правильной постановке диагноза помогает локализация опухоли вблизи суставов или костей конечностей.

Липосаркома — мезенхимальная злокачественная опухоль из жировой ткани, представленная многочисленными вариантами и разновидностями. Липосаркома может быть множественной, развиваясь у одного больного одновременно или поэтапно в самых разных местах туловища и конечностей. Некоторые авторы относят первично-множественный вариант опухоли к системным заболеваниям, обозначая процесс как липобластоматоз. Липосаркома может развиваться в любой части тела, где есть жировая ткань, но чаще возникает на нижних конечностях (бедро), в области плечевого сустава, на ягодичной области; «излюбленной» локализацией считается также забрюшинное пространство. Распространенность увеличивается в старших возрастных группах. Липомы, как правило, превращаются в злокачественные крайне редко. Основным симптомом — пальпируемая опухоль. Границы опухоли пальпаторно четко определить не получается. Опухоль редко прорастает в кожу или кости. При дифференцированных формах опухоль растет медленно, иногда достигая значительных размеров, и только тогда больной ее обнаруживает. Склонна к рецидивам после хирургического вмешательства. Низкодифференцированные липосаркомы растут быстро и могут достигать больших размеров, метастазируют гематогенным путем, чаще всего в легкие, а также в печень и головной мозг. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы встречается редко. Окончательный диагноз устанавливают после биопсии и морфологического изучения удаленной опухоли.

Рабдомиосаркома — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов поперечнополосатой мускулатуры. По частоте возникновения занима-

ет 3–4 место среди всех злокачественных опухолей мягких тканей. Развивается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, в любом возрасте, но чаще у людей старше 40 лет. Рабдомиосаркома — самая распространенная злокачественная опухоль мягких тканей у детей. Характерная локализация опухоли — конечности, голова и шея, малый таз. Растет в толще мышцы в виде узла различной консистенции — от мягкой до плотной. Как и при других мягкотканых опухолях, основной признак рабдомиосаркомы — пальпируемая опухоль, локализуемая в мышцах, с нечеткими границами, плотноэластической консистенции, безболезненная, малоподвижная. Рост опухоли быстрый, не сопровождается болями и изъязвлением, распадом. Сеть подкожных вен расширена. Опухоль метастазирует в легкие, редко — в регионарные лимфатические узлы.

Фибросаркома — одна из частых злокачественных опухолей мягких тканей, которая формируется из незрелой волокнистой соединительной ткани. Может возникать на фоне нейрофиброматоза. Чаще всего локализуется в мышцах конечностей (бедро, плечо) или туловища. Развивается из межмышечных фасциальных образований. Как и другие опухоли мягких тканей, пальпируется в виде плотного, бугристого, малоболезненного и относительно подвижного узла округлой или овальной формы. Женщины болеют чаще мужчин. Как правило, заболевание встречается у людей среднего возраста, но возможно в любом возрасте. Опухоль растет сравнительно медленно, почти никогда не поражает кожу; может расти очень долго, иногда в течение нескольких лет, и достигать больших размеров. Началу заболевания может предшествовать травма. Опухоль отличается склонностью к частому рецидивированию. Каждый последующий рецидив сопровождается снижением дифференцировки опухолевых клеток и увеличением злокачественного потенциала опухоли. Метастазирует гематогенно, главным образом в легкие, редко — в регионарные лимфатические узлы.

Лейомиосаркома — редкая злокачественная опухоль гладкой мускулатуры, чаще возникающая в матке, изредка — в конечностях. Нередко локализуется вблизи сосудистого пучка. Растет опухоль в виде бугристого опухолевого узла плотной или плотноэластической консистенции, с нечеткими границами.

Злокачественная фиброзная гистиоцитома чаще локализуется в мягких тканях конечностей, туловища, реже — в забрюшинном пространстве. Развивается из межмышечных фасциальных образований. Как и другие опухоли мягких тканей, проявляется в виде пальпируемой опухоли, плотноэластической консистенции. При больших размерах присутствуют участки размягчения, что указывает на наличие некроза. Чаще встречается у мужчин (60–65%); заболевают, как правило, люди среднего возраста. Растет опухоль сравнительно медленно, но отличается скачкообразным ростом, что редко связывают с наличием в анамнезе травм или проведением ошибочного лечения (физиотерапевтические процедуры).

Ангиосаркома — общее название относительно редких злокачественных опухолей, развивающихся из элементов стенки кровеносных или лимфатических сосудов. В группу включают, в зависимости от особенностей гистологического строения, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиосаркому и саркому Капоши. Заболевание возникает одинаково часто у мужчин и жен-

шини в возрасте 40–50 лет; наиболее частая локализация — на конечностях. Клинически выявляют опухоль мягкоэластической консистенции, болезненную при пальпации, малоподвижную, локализованную в глубине мягких тканей. Опухоль растет быстрее, чем другие саркомы мягких тканей, склонна к изъязвлению и распаду. Характерно раннее гематогенное метастазирование в легкие.

Злокачественная невринома (нейрогенная саркома, злокачественная шваннома) — редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток шванновской оболочки периферических нервов (нейроэктодермального происхождения). Встречается преимущественно у людей среднего возраста, чаще на бедре, голени, предплечье, очень редко — на шее, голове. Поражение опухолью периферических нервов не всегда сопровождается выраженным болевым синдромом и другими неврологическими расстройствами, они возникают приблизительно у половины больных. При дифференцированных формах рост опухоли медленный. Быстрый рост опухоли обычно связан с ее выраженной анаплазией. К редким формам также относят эктопированные в мягкие ткани остеогенную саркому и хондросаркому, недифференцированную плеоморфную саркому кости высокой степени злокачественности.

Диагностика

Несмотря на наружную локализацию большинства опухолей мягких тканей, их диагностика представляет определенные трудности.

Объективное обследование включает осмотр, пальпацию опухоли, регионарных лимфатических узлов. «Сигналы тревоги»: основной симптом, на который следует обращать внимание, — пальпируемая опухоль. Злокачественные новообразования мягких тканей отличают быстрые темпы роста (в отличие от доброкачественных новообразований), отсутствие видимых границ опухоли, плотный характер большинства новообразований, быстрое появление болевого синдрома.

Обязательно проводят рентгенологическое и гистологическое исследование опухоли.

Решающая роль в диагностике сарком мягких тканей принадлежит лучевым методам диагностики. Рентгенографию выполняют в двух стандартных проекциях. На снимках видна интенсивная гомогенная тень опухоли. Метод информативен при плотных новообразованиях. На рентгенограмме определяют взаимоотношение мягкотканной опухоли с костью. Проводят дифференциальную диагностику между мягкотканной опухолью и мягкотканым компонентом костной опухоли. Длительный анамнез и быстрый рост опухоли могут привести к узурации кости или ко вторичной деструкции; чаще это встречается при синовиальной саркоме, рабдомиосаркоме, нейробластоме средостения.

Ангиография позволяет определить локализацию опухоли, характер ее кровоснабжения, связь с магистральными сосудами. Для синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы характерны наличие большого количества патологических сосудов в опухоли, диффузное распределение контрастного вещества в последней. На ангиограммах опухоль мягких тканей контурируется более четко, хоро-

шо выявляется соотношение опухоли с магистральными сосудами, что очень важно для хирургического лечения.

Рентгеновскую КТ и МРТ применяют для уточнения степени распространности процесса, связи новообразований мягких тканей с подлежащими костями, соотношения жизненно важных структур с последними. Особенно информативно данное исследование при локализации опухоли на туловище (врастание в грудную и брюшную стенку, связь с органами средостения, легкими, органами брюшной полости). Данная методика дает ценную информацию также при подозрении на проникновение опухоли в полость малого таза. МРТ в настоящее время — наиболее эффективный метод в диагностике опухолей мягких тканей. Основное преимущество МРТ — высокая тканевая контрастность.

Цитологический метод позволяет провести микроскопическое исследование клеточного материала, полученного из опухоли с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии. Метод позволяет дать заключение о характере поражения (воспаление, опухоль), типе опухолевого процесса (доброкачественный или злокачественный). Морфологическое исследование дает точную гистологическую характеристику опухоли (тип опухоли, степень ее злокачественности, степень посттерапевтических изменений после предоперационного лечения).

Дифференциальную диагностику проводят с хроническими воспалительными заболеваниями, туберкулезным поражением, сифилисом, посттравматическими гематомами и абсцессами, а также с доброкачественными новообразованиями мягких тканей.

Лечение

В настоящее время при лечении опухолей мягких тканей применяют хирургический, лучевой и химиотерапевтический методы и их комбинацию.

Хирургическое вмешательство — стандарт лечения местнораспространенных сарком мягких тканей низкой степени злокачественности и опухолей G2–3 размером до 5 см. Экстирпация опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности и зональности — стандарт хирургического вмешательства.

Границы резекции более 1 см считают достаточными, но край может быть меньше при наличии стойкого анатомического барьера, такого как мышечная фасция или надкостница, сухожильный конец мышцы (допустимым краем резекции в этих ситуациях считают 1,5–2 мм). Выполнение интраоперационной маркировки краев резекции позволяет объективно оценить качество оперативного вмешательства патоморфологом и определить необходимость послеоперационной лучевой терапии. Иссечение с «положительным краем» резекции (R1) требует проведения послеоперационной лучевой терапии.

Предоперационная химиотерапия позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, а также служит тестом чувствительности опухоли к лечению. Высокочувствительная к химиотерапии группа сарком мягких тканей требует проведения предоперационной химиотерапии во всех случаях T2G2–3.

Применение регионарной гипертермии в дополнение к системной химиотерапии обеспечивает преимущество в локальном контроле и безрецидивной выживаемости у больных с опухолями, умеренно чувствительными к химиотерапии. Изучение лечебного патоморфоза после- и предоперационной химиотерапии служит основанием для назначения адъювантной химиотерапии. При нерезектабельных опухолях, ограниченных конечностью, используют изолированную гипертермическую перфузию цитостатиками или регионарную гипертермию в сочетании с химиотерапией.

Основной метод лечения диссеминированных сарком мягких тканей — химиотерапия. Из цитостатиков чаще всего используют доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин. Также высокую эффективность в лечении местнораспространенных ангиосарком продемонстрировали таксаны. Трабектидин можно использовать во второй и последующих линиях химиотерапии синовиальной саркомы, примитивных нейроэктодермальных опухолей-сарком и лейомиосарком. Эрибулин можно использовать во второй и последующих линиях лечения липосарком. Также во второй линии для большинства гистологических подтипов (кроме липосарком и гастроинтестинальных стромальных опухолей) применяют пазопаниб. Доказана эффективность комбинации гемцитабин + доцетаксел во второй линии химиотерапии сарком мягких тканей.

Основной метод лечения забрюшинных сарком — хирургический. Только хирургический метод позволяет надеяться на выздоровление пациента. В большинстве случаев операции по поводу забрюшинных опухолей носят комбинированный характер. По данным некоторых клиник, до 40% операций сопровождаются различными видами резекций магистральных сосудов, часто удалением или частичной резекцией органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Прогноз при злокачественных опухолях мягких тканей зависит от многих факторов: типа опухоли, ее дифференцированности, стадии заболевания, чувствительности опухоли к лечению, радикальности проведенной операции и др.

Особенности наблюдения

После терапии злокачественных новообразований мягких тканей пациенты должны активно наблюдаться у онколога в течение 5 лет. Как и при злокачественных новообразованиях костей и суставов, в течение первого года после окончания лечения проводят полное медицинское обследование с обязательной рентгенографией грудной клетки в двух проекциях 1 раз в 3 мес; в течение второго года обследование проводят 1 раз в 6 мес. В последующем проводят контрольные обследования 1 раз в год с обязательным рентгенологическим исследованием легких.

Отдаленные результаты

Прогноз при синовиальной саркоме неблагоприятный, 5-летняя выживаемость составляет не более 40%; при липосаркоме прогноз зависит от дифференцировки опухоли, относительно благоприятный он при дифференцированных

формах. При радикальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость составляет около 70%. Для недифференцированных форм липосарком этот показатель не превышает 40%.

Прогноз после радикального лечения лейомиосаркомы относительно благоприятный, 5-летняя выживаемость составляет более 60%; при рабдомиосаркоме — сложный, 5-летняя выживаемость не выше 50%; при злокачественных шванномах — около 80%. Прогноз после радикального хирургического вмешательства при фибросаркоме благоприятный, 5-летняя выживаемость составляет около 70%.

Глава 21

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз, ходжкинская злокачественная лимфома) — моноклональная лимфоидная опухоль, состоящая из опухолевых клеток с характерным иммунофенотипом, располагающихся в неопуховом клеточном микроокружении.

Впервые лимфому Ходжкина описал в 1832 г. английский врач Т. Ходжкин, сообщивший о семи случаях заболевания, протекающего с увеличением лимфатических узлов и селезенки, лихорадкой, кахексией, неизменно заканчивающегося смертью больного. Само название «болезнь Ходжкина» впервые появилось в 1865 г. в работе Самуэля Вилкса «Cases of enlargement of lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks».

В 1875 г. И.А. Кутарев провел первые гистологические исследования удаленного при жизни затронутого заболеванием лимфатического узла. В 1890 г. русский исследователь С.Я. Березовский описал гистологическую картину лимфомы Ходжкина. Он установил наличие патогномоничных для лимфомы Ходжкина гигантских клеток. В 1897–1898 гг. венские патологоанатомы I. Paltauf, C. Sternberg и D. Reed описали полиморфно-клеточную гранулему с наличием гигантских многоядерных клеток, названных впоследствии клетками Березовского–Рид–Штернберга.

Природа клеток Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга длительное время оставалась неизвестной. Иммунофенотипирование не принесло каких-либо внятных результатов, так как данные клетки имеют особый уникальный паттерн тканеспецифических антигенов и составляют лишь незначительную часть опухолевой массы, что служит критическим препятствием для большинства методов анализа ДНК и РНК. Развитие метода полимеразной цепной реакции, совершенствование способов микродиссекции, а также получение культур клеток Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга позволили получить убедительные доказательства в отношении происхождения последних; оказалось, что данные клетки являются клональными и характеризуются перестройками иммуноглобулинов, безусловно указывающими на их В-клеточную принадлежность. Фактически работы по клональности представили окончательные доказательства опухолевой природы болезни Ходжкина; до середины 90-х годов XX в. данную патологию, называемую также лимфогранулематозом, многие специалисты рассматривали как необычную форму воспалительного процесса. Доказательство В-клеточного происхождения клеток Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга привело к замещению названия «болезнь Ходжкина» термином «лимфома Ходжки-

на». Следует оговориться, что в единичных случаях клетки Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга имеют не В-клеточную, а Т-клеточную принадлежность.

Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но первый пик заболеваемости отмечают в возрасте 15–35 лет, второй — в возрасте 50 лет и старше. Подобная бимодальная кривая отмечена в подавляющем большинстве регионов мира. При ранней форме болеют в равной степени часто люди обоего пола, при поздней форме среди больных преобладают мужчины. В возрастной группе 16–35 лет в России преобладают женщины. Жители городов заболевают приблизительно в 1,5 раза чаще, чем сельское население. В отличие от большинства злокачественных новообразований, для которых характерен постоянный рост заболеваемости, при лимфоме Ходжкина такая тенденция не прослеживается. Так, в европейских странах и США не отмечен рост заболеваемости. Однако максимальная частота характерна для благополучных стран. В развивающихся странах лимфома чаще встречается у детей. До пандемии COVID-19 заболеваемость лимфомой Ходжкина в РФ составляла около 2,3 на 100 000 населения.

Основной аргумент, выдвигаемый в пользу инфекционной природы лимфомы Ходжкина, основан на эпидемиологическом анализе частоты заболеваемости в разных регионах. Главный идентифицированный фактор риска лимфомы Ходжкина — инфицирование вирусом Эпштейна–Барр. Болезнь Ходжкина чаще регистрируют у людей, перенесших инфекционный мононуклеоз. Существенно, что вирус Эпштейна–Барр играет активную роль в патогенезе заболевания: его гены экспрессируются в клетках Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга, причем как минимум два вирусных белка принимают непосредственное участие в механизмах злокачественной трансформации. Тем не менее примерно 60% случаев лимфомы Ходжкина возникают без видимого участия вируса Эпштейна–Барр. Заболеваемость лимфомой Ходжкина несколько повышена среди лиц, страдающих тяжелыми формами иммунодефицита, в частности синдромом приобретенного иммунодефицита, врожденной недостаточностью иммунной системы, иммунными нарушениями, связанными с пересадкой органов, и т.д.

Производственные факторы не сопряжены с увеличением частоты данного заболевания. Отсутствуют достоверные сведения, демонстрирующие роль ионизирующей радиации в этиологии лимфогранулематоза. Не подтвердились отдельные наблюдения, свидетельствующие о взаимосвязи болезни Ходжкина с предшествующей тонзилэктомией.

Наследственная предрасположенность играет незначительную роль в общей структуре заболеваемости лимфомой Ходжкина. Тем не менее отдельные случаи выраженной семейной агрегации данной патологии неоднократно отмечены в литературе. Наиболее убедительные доказательства причастности индивидуального генетического фона к формированию риска лимфомы Ходжкина представлены близнецовыми исследованиями: установлено, что конкордантность по данной патологии достоверно повышена у однояйцевых, но не у разнояйцевых близнецов.

Инфекция в раннем детстве может привести к иммунизации без проявления признаков заболевания, в более поздние сроки — к развитию лимфомы Ходжкина.

Другая теория основана на вирусном поражении Т-лимфоцитов. Повышение спонтанной трансформации и появление гипербазофильных клеток в периферической крови могут служить признаком иммунной защиты сенсибилизированных лимфоцитов от генетически чужеродных, пораженных вирусом клеток. Аналогичным образом можно объяснить цитотоксическое действие лимфоцитов, полученных от пациентов с болезнью Ходжкина, на культивируемые клетки Березовского—Рид—Штернберга и сходную топографию этих клеток и лимфоцитов в организме. Циркулирующие иммунные комплексы с помощью антител адсорбируются преимущественно на этих клетках. Таким образом, феномен злокачественной трансформации фагоцитарной системы находится в центре внимания исследователей, однако вопрос о природе Т-клеточных нарушений остается открытым. Супрессорный эффект приписывают злокачественно трансформированным макрофагам.

Происхождение клеток Березовского—Рид—Штернберга окончательно не установлено. Некоторые авторы указывали, что злокачественные клетки при лимфогранулематозе могут происходить из моноцитарно-гистиоцитарно-макрофагального клона.

При лимфоме Ходжкина нарушается структура лимфатических узлов: соединительнотканые тяжи, разрастаясь непосредственно от капсулы, пронизывают ткань лимфатического узла, превращая его в гранулему. Клеточный состав представлен В-лимфоцитами на разных стадиях созревания, Т-лимфоцитами с фенотипом Т-хелперов и Т-супрессоров. При лимфоме Ходжкина особое диагностическое значение приобретает обнаружение одноядерных клеток Ходжкина, являющихся промежуточным звеном при трансформации в многоядерные клетки Березовского—Рид—Штернберга.

У 30% больных лимфогранулематозом отмечено изменение кариотипа. Отмечено также, что частота изменения кариотипа различна при разных гистологических вариантах лимфогранулематоза.

Морфология лимфогранулематоза

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливают только на основании гистологического исследования после биопсии лимфатического органа или узла. Доказательством наличия лимфомы Ходжкина считают обнаружение диагностических клеток Березовского—Рид—Штернберга.

В соответствии с Международной морфологической классификацией различают четыре классических варианта лимфомы Ходжкина:

- ▶ нодулярный склероз (типы 1 и 2);
- ▶ классический вариант, богатый лимфоцитами;
- ▶ смешанно-клеточный вариант;
- ▶ вариант лимфоидного истощения.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина (95% всех лимфом Ходжкина) характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембран-

ная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна–Барр (LMP1/EBER). Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует.

Дополнительный маркер, позволяющий отличить лимфому Ходжкина от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, — отсутствие экспрессии В-клеточного транскрипционного фактора B0B.1 (или слабая позитивная ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках). При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, вирус Эпштейна–Барр, если выполняли иммуногистохимическое исследование). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина.

Клиническая картина

Клиническое течение заболевания зависит от локализации первичного очага, степени вовлечения в процесс близлежащих органов и морфологического варианта заболевания.

Заболевание чаще начинается с увеличения одного или нескольких лимфатических узлов шейно-надключичной, подмышечной или паховой областей. При длительном анамнезе лимфатические узлы могут достигать огромных размеров, сливаться в конгломераты. При поражении лимфатических узлов средостения могут появляться одышка, кашель, одутловатость лица, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. При локализации процесса в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут появляться боли в животе и отек нижних конечностей.

Гистологическая структура лимфатического узла при реактивных лимфаденитах сохраняет нормальные элементы.

Помимо изложенного выше различают клиническую (CS) и патологическую (PS) стадии. Клиническую стадию устанавливают в результате подробного клинического обследования и биопсии лимфатического узла (или ткани). Патологическая стадия подразумевает морфологическое подтверждение каждой локализации поражения, установленной в результате применения хирургических процедур (биопсии костного мозга, печени, а также лапаротомии со спленэктомией).

Диагностика

Для выбора тактики лечения больных лимфомой Ходжкина используют группу прогностических факторов, обозначаемых как благоприятные и неблагоприятные.

К неблагоприятным прогностическим факторам относят:

- ▶ наличие массивных, диаметром более 5 см, лимфатических узлов, сливающихся в конгломераты;

- ▶ расширение тени средостения на рентгенограммах увеличенными лимфатическими узлами более чем на $1/3$ диаметра грудной клетки в самом широком ее месте (медиастинально-торакальный индекс $>0,35$);
- ▶ массивное поражение селезенки, поражение трех или более зон лимфатических узлов;
- ▶ СОЭ >30 мм/ч при стадии В и СОЭ >50 мм/ч при стадии А.

Ряд исследователей относят к неблагоприятным факторам возраст старше 40 лет, экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е, смешанноклеточный вариант и лимфоидное истощение. Наличие одного или нескольких из перечисленных выше признаков служит основанием для отнесения больного в группу с неблагоприятным прогнозом. Остальных пациентов, как и всех больных с I патологической стадией лимфогранулематоза, относят к группе с благоприятным прогнозом.

Факторы для определения международного прогностического индекса (каждый фактор = 1):

- ▶ концентрация альбумина <40 г/л;
- ▶ уровень гемоглобина $<10,5$ г/дл;
- ▶ мужской пол;
- ▶ возраст ≥ 45 лет;
- ▶ стадия IV;
- ▶ лейкоцитоз $\geq 15\ 000/\text{мм}^3$;
- ▶ лимфопения $<8\%$ при подсчете формулы крови или $<600/\text{мм}^3$;
- ▶ значение морфологического метода исследования.

Следует отметить определяющую роль морфологического исследования при лимфоме Ходжкина. Для постановки диагноза обязательна биопсия лимфоидной ткани. Цитологическая картина при лимфоме Ходжкина характеризуется клеточным полиморфизмом. В препарате видны лимфоциты, пролимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, плазматические клетки, одноядерные гигантские клетки Ходжкина, а также многоядерные гигантские клетки Березовского–Рид–Штернберга. Окончательный диагноз ставят только после гистологического исследования биопсированного лимфатического узла. При лимфогистиоцитарном варианте заметна пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов. Встречаются единичные клетки Березовского–Рид–Штернберга. При варианте нодулярного склероза видны коллагеновые тяжи, разделяющие лимфатические узлы на отдельные участки. При смешанноклеточном варианте рисунок лимфатического узла полностью стерт, местами имеется лимфоидная гиперплазия с лимфобластами, лимфоцитами. Синусы разрушены, есть очаги некроза, в поле зрения большое количество клеток Березовского–Рид–Штернберга. При варианте лимфоидного истощения в препарате видно небольшое количество лимфоцитов, но они могут и отсутствовать. Имеются диффузный склероз, соединительнотканые тяжи, большое количество клеток Березовского–Рид–Штернберга.

Перед началом лечения больного лимфомой Ходжкина необходимо полностью обследовать в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями. Правильно собранный анамнез

заболевания, характер лимфатических узлов, дополнительные методы диагностики с обязательной верификацией диагноза позволяют выявить опухолевую патологию на ранних стадиях заболевания. Для больных, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков доксорубин (Адрибластин быстрорастворимого*) и блеомицин (в схемах ABVD и BEACOPP), помимо стандартного обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем обязательно проводить исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при сниженной фракции выброса — 1–3 раза в процессе лечения и после его окончания.

Также по показаниям применяют эндоскопические методы диагностики (фиброгастроскопия, ларингоскопия, торакоскопия, лапароскопия). Диагностическую лапаротомию проводят больным, у которых по данным клинического обследования нельзя точно установить, имеется поражение селезенки или нет. Проводят лапаротомию со спленэктомией и гистологическим исследованием селезенки. При изолированном поражении лимфатических узлов средостения показана трансторакальная пункция или торакоскопия с биопсией лимфатических узлов.

Обязательные диагностические методы — рентгенография грудной клетки, КТ шеи, груди и брюшной полости, биопсия и аспирация костного мозга. ПЭТ применяют в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа. Стадирование проводят в соответствии с критериями классификации Ann Arbor, с учетом В-симптомов и других факторов риска. После стадирования пациента необходимо отнести в одну из следующих категорий:

- ▶ локализованная стадия;
- ▶ промежуточная стадия;
- ▶ распространенная стадия.

Дифференциальную диагностику лимфомы Ходжкина проводят с лимфаденитом и лимфаденопатией различной этиологии. Бактериальный лимфаденит возникает в ответ на инфекцию и может встречаться при различных заболеваниях, таких как синдром приобретенного иммунодефицита, туберкулез и др. Протозойный (при токсоплазмозе) и грибковый (при актиномикозе) лимфаденит встречается относительно редко. Возможна вирусная природа лимфаденитов при инфекционном мононуклеозе, гриппе, краснухе. Лимфаденит может быть локальным, чаще в области ворот инфекции (при гриппе, ангине), или генерализованным (при сепсисе).

Лечение

В течение нескольких десятилетий единственным методом лечения этой болезни было оперативное удаление пораженных лимфатических узлов. Но во второй половине XIX в. установилось мнение, что в результате оперативного вмешательства происходит генерализация опухолевого процесса, и лечение болезни было ограничено общеукрепляющими средствами. В 1901 г. W. Pusey (Чикаго, США) провел однократные облучения лимфатических узлов у двух больных лимфогранулематозом. В 1902 г. N. Senn использовал рентгеновские лучи в терапии лимфомы Ходжкина; через 4 года этот метод появился в России

(Решетцло Д.Ф., 1906). И только с начала 1940-х годов лучевая терапия была дополнена химиотерапией.

В качестве первого химиотерапевтического средства L. Coodman и соавт. (1946) предложили мустаргеналкилирующий препарат из группы хлорэтиламминов. В СССР с 1947 г. Л.Ф. Ларионов стал использовать аналог этого препарата — эмбихин. До начала 1960-х годов применение химиопрепаратов при лимфогранулематозе было нерегулярным и носило преимущественно исследовательский или паллиативный характер. Основным методом лечения лимфогранулематоза оставалась лучевая терапия. В начале 1960-х годов V. De Vita предложил новый курс полихимиотерапии — MOPP. При применении радикальной лучевой терапии в самостоятельном режиме СОД раньше доводили до 40 Гр за 4–6 нед, а в зонах профилактического облучения она составляла 30–60 Гр за 3–4 нед. Эта программа лечения была методом выбора только для больных с локальными (IA–IIA) патологическими стадиями лимфогранулематоза и благоприятными прогностическими факторами.

В последнее десятилетие наибольшее распространение получили различные комбинированные химиолучевые программы лечения.

Лечение классической лимфомы Ходжкина

Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом считают 2–4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (РОД — 2 Гр, 5 дней в неделю). Предпочтение следует отдавать четырем циклам ABVD, за исключением тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более двух зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и повышенного СОЭ. Вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ.

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением считают 4–6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD в сочетании с лучевой терапией в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.

В группе соматически сохраненных больных моложе 50 лет существует возможность применения более интенсивного лечения, которое включает два цикла BEACOPP-эскалированный+2 цикла ABVD с последующей лучевой терапией в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. При применении этой программы лечения было показано увеличение 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения. Однако данные о поздней токсичности в настоящее время отсутствуют. Имеются только данные о статистически подтвержденной эффективности применения гонадотропин-рилизинг гормона с целью защиты яичников при использовании этой программы у женщин детородного возраста.

Лечение по этой программе следует обсуждать с больными, и его можно применять в квалифицированных клиниках при условии строгого соблюдения режима введения препаратов. Так же, как у больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом, вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, поскольку не завершены и не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения по данным ПЭТ.

Распространенные стадии

Стандартом лечения распространенных стадий считают химиотерапию в сочетании с лучевой терапией на зоны больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия. В России эта группа больных самая многочисленная и составляет почти половину заболевших лимфомой Ходжкина. С другой стороны, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. По этой причине главной задачей при лечении этой группы больных считают достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии. Однако, учитывая существование альтернативных подходов к лечению этой группы больных в мировой практике, целесообразно выбор программы лечения обсуждать с больным.

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с международным прогностическим индексом 0–2 может быть рекомендовано лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4 циклов или 8 циклами ABVD при достижении частичной ремиссии после 4 циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4 циклов ABVD — проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) и в последующем лучевая терапия в СОД 30 Гр на остаточные опухолевые массы (преимущественно лимфатические узлы) размером более 2,5 см вместо двух дополнительных циклов ABVD.

Больным в возрасте до 50 лет с международным прогностическим индексом 3–7 предпочтительнее лечение 6–8 циклами BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см в СОД 30 Гр. В этой группе больных терапия BEACOPP-14 с последующей лучевой терапией приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, и общей выживаемости. Однако схема BEACOPP-14 характеризуется большей токсичностью и требует планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

В группе соматически сохранных больных в возрасте 50–60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с международным прогностическим индексом 3–7 возможно проведение лечения по программе 6–8 циклов BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см в СОД 30 Гр [II, A].

Терапией выбора для всех больных старше 60 лет остается режим ABVD + лучевая терапия резидуальной опухоли размером более 2,5 см в СОД 30 Гр. BEACOPP-14 — высокотоксичный режим для абсолютного большинства этих больных [I–II, A].

Терапию соматически ослабленных больных необходимо обсуждать индивидуально. Для больных старше 60 лет с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов количество нейтрофилов $> 1000/\text{мм}^3$, а количество тромбоцитов $> 100\,000/\text{мм}^3$, но только в том случае, если пик падения уже пройден. Если необходимый уровень нейтрофилов не достигнут к плановому дню введения химиопрепаратов (15-й день от начала предыдущего цикла), введение колоннестимулирующих факторов продолжают в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $> 1000/\text{мм}^3$, далее исследование крови повторяют через сутки. Лечение возобновляют при достижении вышеуказанных параметров. В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение следующих 14 сут, следующий цикл проводят в полных дозах. Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяют на 3-е, 7-е, 10-е и 14-е сутки, и лечение возобновляют при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 сут, цикл проводят в полных дозах.

Лечение рецидивов и резистентных форм

При лечении поздних рецидивов лимфомы Ходжкина, возникших после 2 лет полной ремиссии, используют те же принципы, что и у первичных больных, т.е. выбор программы лечения зависит от стадии рецидива, определяемой теми же методами диагностики, что и при первичном обследовании.

Большую сложность представляет лечение больных с ранними (до 2 лет) рецидивами лимфомы Ходжкина и больных, у которых не удалось достичь полной ремиссии при первичном лечении. Больным с I–II стадиями и благоприятным прогнозом маргинальных (краевых) рецидивов, возникших в течение первых 5 мес после лучевой терапии, рекомендовано дополнительное облучение в обычной дозе (40 Гр). Остальным больным показана смена химиотерапии. Метод выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом — высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Этот метод лечения можно использовать и для больных во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводили большой объем лучевой терапии с облучением грудины, не облучали поясничный отдел позвоночника и кости таза, а также не применяли высокие дозы алкилирующих препаратов.

С целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии обязательно проводят индукционную терапию второй линии (терапию «спасения») преимущественно по схемам DHAP (дексамета-

зон, цитарабин в высоких дозах, цисплатин) или IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон) или по другим альтернативным схемам. Для больных из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получившим только два цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть успешно лечение по схеме BEACOPP-эскалированный.

С молодыми больными в случае рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток и при сохранной химиочувствительности опухоли следует обсуждать возможность проведения режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови. Однако этот метод лечения не считают стандартом и его следует проводить в рамках исследовательских протоколов. У больных, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в том числе гемцитабин- и ломустин-содержащих, и/или локальной лучевой терапии, что позволяет у части больных получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих больных всегда индивидуален. У больных с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метронормных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет достичь у части больных удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

В настоящее время активно исследуют новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины. Пациенты с рецидивом или прогрессированием заболевания, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны получать их только в рамках исследовательских программ.

Лечение нодулярного варианта лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

При лечении этого варианта лимфомы Ходжкина применяют те же принципы, что и при лечении классической лимфомы Ходжкина, но всегда отдают предпочтение схеме ABVD. В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20-рецепторов и результатами ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении этого варианта лимфомы Ходжкина, в последнее время к стандартной терапии первой линии все чаще стали добавлять ритуксимаб.

Больным с IA стадией без факторов риска возможно проведение локальной лучевой терапии в СОД 30 Гр в сочетании с ритуксимабом или в СОД 36 Гр без ритуксимаба. При диссеминированных рецидивах показана «терапия спасения» в сочетании с ритуксимабом.

При лечении рецидива после аутотрансплантации костного мозга (третья линия терапии) используют гемцитабин- и бендамустин-содержащие режимы, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб и другие препараты при участии в клинических исследованиях. В качестве альтернативы для таких пациентов можно рассмотреть аллотрансплантацию костного мозга.

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

В настоящее время уменьшение объемов облучения и подведенных доз стало неотъемлемой частью мультимодального лечения больных лимфомой Ходжкина.

Оптимальный интервал между окончанием химиотерапии и началом лучевой терапии — 2–4 нед (но не более 6 нед).

Для планирования лучевой терапии очень важно качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание трех размеров зоны поражения, включая протяженность.

При описании поражения средостения обязательно определение меди-астинально-торакального индекса по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов помимо описания необходимо указывать их координаты (расстояние в сантиметрах по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендовано изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции. До начала химиотерапии при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендована совместная консультация мультидисциплинарной комиссии в составе гематологов-онкологов и радиологов. Особо следует выделить зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебную тактику в отношении которых необходимо предварительно согласовать и повторно обсудить после окончания химиотерапии. При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезенки рекомендовано радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии как альтернативы ее облучению.

Для лучевой терапии можно использовать гамма-излучение ^{60}Co , фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используют в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях переднезадних размеров). Электронное излучение различных энергий можно использовать для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов. РОД не должна превышать 1,8–2,0 Гр; облучение проводят ежедневно 5 раз в неделю. В зависимости от технической оснащенности радиологического отделения можно использовать различные методики лучевой терапии — от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (лучевая терапия с модуляцией интенсивности, RAPIDARC, VMAT, лучевая терапия с визуальным контролем), сводящих к минимуму лучевое воздействие на здоровые ткани. Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления — подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей.

Особенности наблюдения

Эффективность лечения проводят после 2–4 циклов полихимиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения. Результаты лечения необходимо оценивать в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом. В случае достижения полной ремиссии регулярный осмотр и опрос пациента, лабораторные исследования, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических узлов необходимо проводить в течение первого года каждые 3 мес, в течение второго года — каждые 6 мес, а в дальнейшем — ежегодно. Для пациентов, получивших облучение шейно-надключичных лимфатических узлов, ежегодно в течение 5 лет рекомендовано исследование функции щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона) и, при необходимости, консультация эндокринолога.

Для подтверждения полноты ремиссии при первом контрольном обследовании через 3 мес после окончания лечения необходимо выполнить КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводимые в процессе диагностики и лечения. Обязательно выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем рекомендовано выполнять ПЭТ при подозрении на рецидив. При каждом контрольном визите пациента необходимо тщательно опрашивать его на предмет выявления симптомов, свидетельствующих о поздней токсичности проведенного лечения.

Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 лет после лучевой терапии на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии. Рекомендован регулярный скрининг для исключения второго онкологического заболевания (например, для женщин, получивших лучевую терапию на средостение, в возрасте до 30 лет рекомендована маммография). В случае диагностики частичной ремиссии с сокращением опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессирования заболевания необходимо провести полное рестадирование, а при сомнении в выраженности эффекта лечения — биопсию остаточной опухоли. Продолжать лечение следует в соответствии с результатами рестадирования и исследования биопсийного материала. ПЭТ, проведенная после окончания терапии, позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно если было выполнено до начала лечения. ПЭТ, выполненная после 2–3 циклов полихимиотерапии, позволяет выделить группу больных с плохим прогнозом.

Отдаленные результаты

Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных с локальными формами лимфомы Ходжкина с наддиафрагмальной локализацией процесса составляет при комплексной терапии около 93%. При лимфоме Ходжкина IIIA стадии 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет более 80%, при IIIB стадии — около 60%. Пятилетняя общая выживаемость при IV стадии после полихимиолучевого лечения составляет около 45%.

Глава 22

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Термин «первичные опухоли ЦНС» объединяет различные по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению опухоли, общий признак которых — происхождение из тканей, составляющих ЦНС и ее оболочки.

Под термином «глиомы» подразумевают часть первичных опухолей ЦНС, включающую опухоли астроцитарного, олигодендроглиального, смешанного происхождения, ганглиоглиомы.

Первичные опухоли ЦНС составляют около 2% всех опухолей человека; заболеваемость опухолями ЦНС по данным Центрального регистра опухолей головного мозга США составляет 21,4 на 100 тыс. населения. В России каждый год появляется примерно 32 100 новых случаев первичных опухолей ЦНС. Это разнородная группа опухолей, причем морфологический диагноз служит основным фактором прогноза и дифференцированного подхода к лечению. Среди первичных опухолей головного мозга преобладают менингиомы (35,6%, причем только 1% составляют злокачественные менингиомы) и глиомы (35,5%, причем 15,6% от общего числа первичных опухолей мозга составляет глиобластома). Питуитарные опухоли составляют 15%, невриномы VIII нерва — 8%.

В абсолютном большинстве случаев первичные опухоли ЦНС возникают спорадически. Существует множество гипотез о патогенезе первичных опухолей головного мозга: генетика явно играет определенную роль в их развитии. У 5% пациентов с опухолями ЦНС развитие заболевания может быть связано с наличием известных наследственных синдромов. Причем все, за исключением синдрома Тюркотта, демонстрируют аутосомно-доминантный тип наследования. К семейным опухолевым синдромам и связанным с ними хромосомным аномалиям, связанным с новообразованиями ЦНС, относят: нейрофиброматоз 1-го типа (17q11), нейрофиброматоз 2-го типа (22q12), болезнь фон Хиппеля-Лиандау (3p25-26), туберозный склероз (9q34, 16p13), синдром Ли-Фромени (17p13), синдром Тюркотта 1-го типа (3p21, 7p22), синдром Тюркотта 2-го типа (5q21), синдром базальноклеточного рака невуса (9q22.3).

Воздействие высоких доз ионизирующего излучения — единственный доказанный экологический фактор риска развития первичных опухолей головного мозга. Для других исследованных токсинов и воздействий (такие как использование сотового телефона, краски для волос, растворители, употребление алкоголя) увеличение риска не было показано.

Для большинства глиом характерен диффузный характер роста с инвазией окружающих нормальных тканей мозга. В зависимости от злокачественности

глиомы могут развиваться годами, не проявляя себя какими-либо симптомами (например, олигодендроглиома), или напротив, появляются и развиваются в течение нескольких месяцев (например, глиобластома). Часть первичных опухолей ЦНС связана с дизэмбриогенетическими процессами (например, медуллобластома, первичные герминогенные опухоли ЦНС, краниофарингиома и др.).

Принципы классификации первичных опухолей центральной нервной системы

Первая классификация ВОЗ опухолей ЦНС была составлена в 1969 г. Она основана на гистологии и так называемом «биологическом поведении» опухолей, т.е. возможной степени злокачественности. Последующие редакции этой классификации от 2000 и 2007 гг. состояли из классификационных таблиц с указанием морфологических видов опухолей.

Традиционно все опухоли были разделены на группы:

- ▶ нейроэпителиальные опухоли;
- ▶ опухоли периферических нервов;
- ▶ менингеальные опухоли;
- ▶ герминогенные опухоли;
- ▶ лимфома и гемопоэтические опухоли;
- ▶ опухоли селезеночной области.

Эти группы были дополнены указанием степени злокачественности (степень I–IV).

При распространении опухоли из полости черепа через большое затылочное отверстие в спинномозговой канал (или наоборот) говорят о краниоспинальной опухоли. Супратенториальные опухоли разделяют на базальные и полушарные; эту же схему можно применить и к опухолям задней черепной ямки.

Для упрощения описания клинической картины используют клинико-анатомическую классификацию. Так, различают опухоли головного мозга, мозговых оболочек, спинного мозга, растущие в полость черепа, метастазы и др.

Среди опухолей головного мозга выделяют супратенториальные (опухоли больших полушарий и опухоли основания передних и средних черепных ямок) и субтенториальные (опухоли мозжечка, ствола мозга, IV желудочка, невриномы VIII нерва, менингиомы задней черепной ямки и др.).

Большое значение имеет разделение опухолей на вне- и внутримозговые. Это деление преследует практически важную цель: большинство внемозговых опухолей потенциально радикально удалимы (менингиомы, невриномы, аденомы гипофиза), в то время как внутримозговые (глиомы) обычно характеризуются выраженным инфильтративным ростом и во многих случаях радикально неоперабельны.

Первичные опухоли головного мозга — разнородная группа опухолей, включающая глиомы, менингиомы, невриномы, аденомы гипофиза, первичную лимфому ЦНС, первичные герминогенные опухоли ЦНС, опухоли паренхимы пинеальной железы, медуллобластомы и др.

Опухоли ЦНС невозможно классифицировать по общепринятой в онкологии системе TNM по ряду причин. Во-первых, размер опухоли (Т) менее важен

для тактики лечения, чем гистология и локализация опухоли. Во-вторых, узловой статус (N) невозможно применить, потому что головной и спинной мозг не имеет лимфатических узлов. И наконец, большинство пациентов с новообразованиями ЦНС не живут достаточно долго, чтобы развилось метастатическое распространение (M).

Для первичных опухолей ЦНС одним из наиболее важных классификационных признаков считают морфологический диагноз, в частности степень злокачественности опухоли (степень I–IV в соответствии с классификацией ВОЗ, 2016).

Накопление большого количества данных о молекулярной структуре опухолей ЦНС, влияющих на исход заболевания, сделало необходимым пересмотр старых классификаций ВОЗ. Например, наличие мутации в генах *IDH1* или *IDH2* опухолевых клеток диффузных глиом — сильный прогностический фактор. Пациенты с опухолями этих видов мутаций имеют значительно более длительную выживаемость независимо от степени злокачественности ВОЗ или гистологического подтипа. Наличие хромосомной делеции 1p/19q в клетках глиомы также является мощным прогностическим фактором и может предсказывать ответ на химиотерапию. В 2016 г. ВОЗ выпустила классификацию, учитывающую молекулярно-генетический профиль опухолей, что качественно изменило парадигму диагностики и подход к планированию тактики ведения пациента. Теперь для установки диагноза по классификации ВОЗ необходимо определить молекулярно-генетический подтип опухоли, для этого нужна хорошая лабораторная база с возможностью выполнения анализов опухоли на мутации 1p/19q, *IDH1,2*, *MGMT*-метилирование, что пока возможно не во всех регионах РФ. В ближайшее время, учитывая быстрое развитие новых диагностических систем и выявление все новых маркеров, можно ожидать еще большего прогресса в молекулярной классификации опухолей ЦНС.

Клиническая картина

Сбор анамнеза и оценка неврологического и соматического статуса — неотъемлемая часть на этапе диагностики первичных опухолей ЦНС. Для функционального статуса используют шкалу оценки тяжести состояния пациента (табл. 22.1).

Таблица 22.1. Шкала оценки тяжести состояния пациента (шкала Карновского)

100	— Состояние нормальное, жалоб нет
90	— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60	— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей
50	— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	— Исключительно нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской

Окончание табл. 22.1

30	— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	— Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	— Умиравший
0	— Смерть

Клиническая картина первичных опухолей ЦНС разнородна и зависит как от природы опухоли, так и от ее расположения и распространенности.

Ведущие клинические симптомы у пациентов с опухолями головного мозга: общемозговые симптомы, очаговые неврологические симптомы и эндокринные нарушения.

Общемозговые симптомы обусловлены масс-эффектом опухоли. Опухоль развивается в ограниченном пространстве черепной коробки, что неминуемо ведет к повышению внутричерепного давления, возникновению гипертензионно-гидроцефального синдрома, головных болей. Головная боль, связанная с опухолью, классически считается тяжелой, усиливающейся по утрам и возникающей с тошнотой, рвотой, судорогами. Такой характер головной боли вместе с другими неврологическими симптомами должны побудить врача обследовать пациента на предмет опухоли головного мозга. Прогрессирование опухолей ведет к дальнейшему повышению внутричерепного давления и может привести к синдромам дислокации и вклинения головного мозга, что требует неотложных мероприятий. Кроме того, общие неврологические симптомы могут прогрессировать до слабоумия.

Очаговые неврологические симптомы (табл. 22.2): симптомы выпадения или снижения функции — нарушение движений, нарушения функций черепных нервов, нарушение чувствительности, психические нарушения, нарушения речи и письма, памяти и т. д.; судорожный синдром.

Таблица 22.2. Неврологические проявления первичных опухолей головного мозга в зависимости от локализации

Локализация опухоли	Неврологические симптомы
Лобная доля	Деменция, изменения личности, нарушения походки, генерализованные или фокальные судороги, экспрессивная афазия
Теменная доля	Рецептивная афазия, потеря чувствительности, гемианопсия, пространственная дезориентация
Височная доля	Сложные частичные или генерализованные припадки, квадрантопия, поведенческие изменения
Затылочная доля	Контралатеральная гемианопсия
Таламус	Контралатеральная сенсорная потеря, поведенческие изменения, языковые расстройства
Мозжечок	Атаксия, дисметрия, нистагм
Ствол мозга	Дисфункция черепных нервов, атаксия, папиллярные аномалии, нистагм, гемипарез, вегетативная дисфункция

Эндокринные нарушения обусловлены гиперпродукцией и выделением в кровь гормонов клетками опухолей гипофиза, краниофарингиом и первичных герминативно-клеточных опухолей. Например, пролактинома гипофиза вызывает перепроизводство пролактина, что ведет к потере менструального цикла и выработке грудного молока у женщин. У мужчин высокий уровень пролактина может снижать уровень тестостерона, что приводит к снижению сексуального интереса. Аденома гипофиза, секретирующая гормон роста, вызывает акромегалию у взрослых или гигантизм у детей. Симптомы включают увеличение рук и ног и другие изменения в организме. Чрезмерная выработка адренокортикотропного гормона при аденоме гипофиза, продуцирующей этот гормон, вызывает болезнь Кушинга. Симптомы включают внезапное увеличение веса, легкие синяки кожи и мышечную слабость. Опухоли гипофиза могут вызвать сдавление гипофиза, приводя к гормональной недостаточности. Симптомы будут зависеть от того, какой гормон задействован. У мужчин это может привести к низкому уровню тестостерона, вызывая снижение сексуального влечения и импотенцию; в некоторых случаях могут выпадать волосы на теле и лице. У женщин это может привести к бесплодию. Снижение выработки тиреотропного гормона может привести к гипотиреозу, который может вызвать потерю аппетита, увеличение веса, усталость и снижение умственных функций. Снижение выработки адренокортикотропного гормона вызывает недостаточность надпочечников, так как снижается выработка кортизола. Симптомы включают усталость, низкое кровяное давление, нарушения электролитного обмена. Снижение выработки гормона роста называют «недостаточностью гормона роста». У детей это приводит к задержке роста и задержке полового созревания.

По течению развитие опухолей ЦНС можно разделить на симптоматическое и бессимптомное (когда проявления болезни отсутствуют в течение длительного времени). Симптомы заболевания могут проявиться остро в виде эпилептиформного синдрома, или окклюзионно-гидроцефального приступа, или в результате кровоизлияния в опухоль.

Диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить с неопухолевыми заболеваниями, например с кровоизлиянием на фоне артериальной или артериовенозной мальформации, псевдотуморозной формой демиелинизирующих процессов, воспалительными процессами (абсцесс головного мозга, токсоплазмоз и др.).

Кроме этого, следует дифференцировать первичные и метастатические опухоли ЦНС.

Современные возможности МРТ позволяют с высокой степенью достоверности как провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, так и уточнить природу первичной опухоли ЦНС.

Стандартом диагностического обследования пациентов с первичными опухолями ЦНС считают МРТ головного мозга с контрастным усилением в режимах T1, T2 FLAIR в трех проекциях, а также МРТ-спектроскопию с определе-

нием соотношения тканевых метаболитов. Эти методы позволяют получить максимум диагностической информации о локализации опухоли, ее размерах и структуре, а также о ее взаимоотношении с важными анатомическими областями головного мозга и магистральными сосудами.

Магнитно-резонансная картина первичных опухолей ЦНС весьма вариabельна и позволяет как дифференцировать опухолевые и неопухолевые процессы, так и предположить тот или иной гистологический диагноз.

Основной признак опухолевого роста на магнитно-резонансной томограмме — масс-эффект, приводящий к смещению и сдавливанию внутримозговых структур, нарушению динамики ликвора.

Также по данным МРТ можно оценить характер роста опухоли, структуру опухоли, наличие зон обызвествления, кровоизлияний, некроза, степень контрастного усиления.

Ряд образований ЦНС, например невриномы и менингиомы, имеют типичные клинические и нейровизуализационные характеристики, которые позволяют установить диагноз без биопсии.

Для опухолей, при которых вероятно диссеминация по оболочкам головного и спинного мозга (медуллобластома, пинеобластома, первичные герминогенные опухоли ЦНС, все опухоли спинного мозга), обязательно выполнение МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием и без него в сагиттальной и фронтальной проекциях и дополнительно в аксиальной проекции в зоне выявленных опухолевых очагов.

В дополнение к стандартным методам обследования можно использовать КТ с контрастным усилением, КТ-ангиографию или магнитно-резонансную ангиографию, магнитно-резонансную трактографию, функциональную МРТ с определением двигательных зон и речевых корковых центров, КТ-перфузию или магнитно-резонансную перфузию.

Высоко информативный метод диагностики злокачественных новообразований — ПЭТ, совмещенная с КТ, головного мозга с мечеными радиоактивными изотопами аминокислотами (метионин, тирозин). Особенно это актуально для дифференцировки рецидива опухоли от лучевого некроза.

Когда МРТ выполнить нельзя (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), рекомендована КТ с контрастным усилением и без него.

Ангиографические методы исследования используют в лечебных и диагностических целях. Особенно это актуально при менигиомах основания черепа и парасагиттальной локализации с прорастанием верхнего сагиттального синуса, когда перед основным этапом проводят селективную эмболизацию афферентных сосудов, что значительно уменьшает объем кровопотери во время удаления опухоли и сокращает длительность оперативного вмешательства с минимальным риском неврологических нарушений.

Один из основных критериев для постановки диагноза опухоли ЦНС — результат гистологического исследования биопсийного материала.

Гистологические признаки зависят от происхождения опухоли (астроцитарные, эпендимальные, эмбриональные, пинеальные, опухоли оболочек мозга).

Биопсию можно выполнять до операции с помощью пункционной стереотаксической методикой или во время хирургической резекции новообразования.

Взятый материал отправляют на гистологическое, микроскопическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследования.

В ряде случаев, при локализации опухолевого процесса в функционально важных зонах, при тяжелом соматическом состоянии пациента или при выраженной васкуляризации опухоли, гистологическая верификация может быть сопряжена с высоким риском инвалидизации или летального исхода. В этих ситуациях возможна постановка диагноза на основании клинических и рентгенологических данных.

Основные признаки опухолей высокой степени злокачественности — клеточная атипия и полиморфизм, малое количество цитоплазмы, выраженная митотическая активность, тесное расположение клеточных элементов, пролиферация эндотелия сосудов, зоны кровоизлияния и некрозов, изменения межклеточного матрикса.

Большое значение имеет иммунофенотипирование или геномное профилирование исследуемого патоморфологического материала с целью дифференциальной диагностики. В последнее время становятся все доступнее методы секвенирования нового поколения, известные как NGS. NGS — группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для получения формального описания ее первичной структуры. Технология методов секвенирования нового поколения позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома. Метод позволяет выявлять такие молекулярные изменения в клетках астроцитом, олигодендроглиом, смешанных глиом и глиобластом, как мутация гена *IDH1* или *IDH2*, метилирование ДНК промотора гена *MGMT*, коделеция хромосом 1p и 19q. Все они служат мощными прогностическими факторами и влияют на план ведения пациента.

При подозрении на герминативно-клеточную опухоль (например, при опухоли пинеальной области) необходим анализ крови на опухолевые маркеры: определение уровня α -фетопротеина в сыворотке крови, уровня хорионического гонадотропина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови.

Диагноз формулируют в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ от 2016 г. и включает название опухоли с указанием гистологического строения и степени злокачественности согласно этой классификации, информацию о молекулярных изменениях (например, для глиом: мутация *IDH-1,2*, коделеция 1p и 19q, мутации *TERT* и *ARTX* или «неклассифицируемая опухоль»), о локализации и распространении опухолевого процесса, а также о ранее проведенных лечебных мероприятиях.

Лечение

Хирургическое лечение

Хирургическое удаление проводят для максимально возможного уменьшения объема опухоли в целях уменьшения гипертензии и неврологических

нарушений, а также для получения достаточного количества материала для морфологического анализа.

Хирургическое вмешательство следует проводить в специализированном нейрохирургическом отделении крупного стационара. Обязательное условие хирургии опухолей ЦНС — применение хирургического микроскопа и микрохирургической техники. Современные нейрохирургические микроскопы позволяют видеть структуры мозга на клеточном уровне интраоперационно, позволяя удалять только клетки опухоли.

Полное устранение первичных злокачественных интрапаренхиматозных опухолей только хирургическим путем возможно редко. Операцию необходимо провести так, чтобы после нее не появился тяжелый неврологический дефицит, т.е. четко по границе опухоли и здоровой ткани.

Хирургический доступ осуществляют путем костно-пластической трепанации в проекции планируемого хирургического вмешательства.

Для контроля навигационных расчетов границ новообразования через проведенные трепанационные отверстия можно выполнить УЗИ в режиме реального времени, что оптимизирует объем резекционной трепанации.

При операциях в анатомической близости от моторных зон коры или моторных путей, а также в области проекции ядер черепных нервов и по ходу черепных нервов используют интраоперационный электрофизиологический мониторинг. Интраоперационный электрофизиологический мониторинг — мониторинг состояния нервной системы в режиме реального времени, проводимый бригадой нейрофизиологов, предупреждающий нейрохирургов о потенциальном повреждении важных структур и позволяющий скорректировать операцию. Для интраоперационного электрофизиологического мониторинга обычно используют электроэнцефалографию, соматосенсорные вызванные потенциалы, электромиографию и транскраниальные моторные вызванные потенциалы. По результатам этих исследований, полученным в режиме реального времени, врачи оценивают целостность нервных путей. Если с мониторов начинает поступать сигнал, свидетельствующий о легкой неврологической дисфункции, операцию в этой области прекращают. Также в качестве примера можно привести операции, когда опухоль расположена в языковых центрах коры или вблизи них: в этом случае интраоперационное картирование речевой зоны можно выполнить с помощью вызванной разрядом электрода остановки речи, в то время как пациента просят считать или читать (бодрствующая краниотомия).

Для повышения радикальности нейрохирургического вмешательства у пациентов с опухолями ЦНС применяют нейронавигационные системы, а также интраоперационную флюоресцентную навигацию с 5-аминолевуленовой кислотой, которую пациент принимает за 4–5 ч до удаления опухоли.

В послеоперационном периоде пациентам с опухолями ЦНС в течение 24–72 ч необходимо выполнить КТ или МРТ с контрастированием для определения степени радикальности удаления опухоли, контроля гемостаза и послеоперационного отека головного мозга.

Альвовантная и лучевая терапия

В зависимости от клинической ситуации, данных нейровизуализации, морфологического исследования, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров рассматривают три подхода:

- наблюдение (если у пациента нет клинических симптомов заболевания);
- лучевая терапия головного мозга;
- химиотерапия.

Дистанционные методы лучевой терапии — основной компонент лечения большинства пациентов с опухолями ЦНС. Лучевую терапию используют как самостоятельный метод терапии после хирургического удаления и/или биопсии опухоли, а также при возникновении рецидива или продолжении роста опухоли. Лучевую терапию можно применять как к области опухоли (на остаточную опухоль или на ложе опухоли), так и к путям возможного метастазирования (например, краниоспинальное облучение при лечении медуллобластомы), а также для дополнительного прицельного облучения опухоли или ее ложа). Оптимальной техникой лучевой терапии считают конформное облучение, которое позволяет максимально безопасно подвести дозу на область опухоли с минимально возможной лучевой нагрузкой на здоровые ткани с учетом толерантности прилегающих структур. При планировании облучения пациентов с опухолями ЦНС выполняют разметку с помощью мультиспиральной КТ, при возможности формируют индивидуальное фиксирующее устройство — термопластическую маску.

Показания и выбор схемы противоопухолевой лекарственной терапии зависят от гистологического диагноза (табл. 22.3).

При плеоморфной ксантоастроцитоме показано удаление опухоли без проведения альвовантной терапии.

При неполном удалении или биопсии глиомы степени II пациентам показаны лучевая терапия и химиотерапия.

Пациентам с анапластической астроцитомой показана либо лучевая терапия с последующим курсом противоопухолевой лекарственной терапии в режиме РСV или курсом монотерапии (ломустин, темозоломид), либо химиолучевая терапия с темозоломидом.

Пациентам с глиобластомой в послеоперационном периоде назначают химиолучевую терапию с ежедневным приемом темозоломида в дозе 75 мг/м² в течение всего курса лучевой терапии (30 фракций по 2 Гр на фракцию), с последующими 6–12 курсами темозоломида в дозе 150–200 мг/м².

При рецидивирующем течении и агрессивном поведении опухоли возможна эскалация дозы относительно рекомендованных величин.

Пациентам старше 60 лет и/или с индексом Карновского 60% и ниже с глиомой высокой степени злокачественности (степень III–IV) лучевую терапию можно проводить в режиме гипофракционирования (10 фракций до СОД 34 Гр, 15 фракций до СОД 40 Гр, 15 фракций до СОД 45 Гр, 20 фракций до СОД 50 Гр) или назначать монотерапию темозоломидом.

Вопрос о назначении лучевой терапии или противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с низким индексом Карновского и/или с признаками внутричерепной гипертензии и/или большой распространенностью опухоли решают индивидуально.

Таблица 22.3. Режимы химиотерапии и лучевой терапии

Морфологический тип опухоли	Лучевая терапия		Химиотерапия
	РОД, Гр	СОД, Гр	
Анапластическая глиндимыма	1,8-2	59,4; 54 (ствол, спинной мозг, хиазма)	—
Герминома	1,8-2	24	Цисплатин + этопозид (см. ниже) каждые 21-28 сут
Глиома	1,8-2	50,4-54	—
	1,8-2	59,4	Режим PCV: помустин в дозе 100 мг/м ² в день 1 + винкристин в дозе 1,5 мг/м ² в дни 1, 8 + прокарбазин в дозе 70 мг/м ² в дни 8-21; каждые 6 нед Режим PC: помустин в дозе 100 мг/м ² в день 1 + прокарбазин в дозе 60 мг/м ² в дни 1-14; каждые 6 нед Темозоломид 5/23; в дозе 150-200 мг/м ² в дни 1-5; каждые 28 дней (стандартный режим при степени III-IV) Темозоломид в составе химиолучевой терапии в дозе 75 мг/м ² ежедневно на протяжении всего курса лучевой терапии (стандартный режим при степени III-IV)
Глиома ствола	—	54 (30 фракций)	Темозоломид в дозе 150-200 мг/м ² в дни 1-5 + цисплатин или карбоплатин (карбоплатин AUC 3 или цисплатин в дозе 80 мг/м ² в день 1); каждые 4 нед Темозоломид в дозе 150 мг/м ² в дни 1-5 + цисплатин в дозе 20 мг/м ² в дни 1-5; каждые 4 нед
	1,8-2	54-55,8	См. строку «Глиома» Цисплатин в дозе 20 мг/м ² в дни 1-4 + этопозид в дозе 80 мг/м ² в дни 1-5 + циклофосфамид в дозе 600 мг/м ² в день 4; каждые 4-6 нед, всего 6 курсов лечения

Морфологический тип опухоли	Лучевая терапия		Химиотерапия
	РОД. Гр	СОД. Гр	
Лимфома	1,8	36-45	Метотрексат в дозе 3-8 г/м ² + дексаметазон в дозе 8 мг/сут в дни 1-3; каждые 3 нед
			Ритуксимаб в дозе 375 мг/м ² каждые 3 нед
			Темозоломид в дозе 150-200 мг/м ² в дни 1-5 каждые 28 дней + ритуксимаб в дозе 375 мг/м ² каждые 3 нед
Менингиома	1,8-2	50-54	Темозоломид в дозе 150-200 мг/м ² в дни 1-5 каждые 28 дней
			—
			—
Менингиома	1,8-2	54-60	—
			—
			—
Менингиома	1,8-2	59,4-60	—
			—
			—

Методы лечения пациентов с рецидивами глиом — повторная хирургия, системная противоопухолевая лекарственная терапия, повторное облучение и паллиативная терапия. При небольших локальных рецидивах возможно применение радиохирургии или гипофракционированной лучевой терапии.

В качестве противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с рецидивами анапластических астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей степени III рекомендовано назначение темозоломида [если ранее его не использовали или если использовали, но был достаточно длительный (не менее 6 мес) контроль болезни без лечения].

При глиоматозе головного мозга пациентам показана стереотаксическая биопсия, так как от гистологического диагноза может зависеть выбор лечебной тактики (например, при олигодендроглиальных опухолях обычно показано определение коделеции 1p/19q и в случае ее выявления назначение химиотерапии на основе нитрозопроизводных).

В случае узловых форм опухолей ствола и желудочков мозга, экзофитного характера роста, магнитно-резонансных признаков полной или частичной ограниченности от мозговых структур (например, при пилоидной астроцитоме, эпендимоме) возможно радикальное удаление опухоли или открытая биопсия.

При диффузном характере роста опухолей ствола или структур желудочков мозга (например, при диффузной глиоме моста — «диффузной понтинной глиоме») показаны только лучевая терапия и противоопухолевая лекарственная терапия без обязательной морфологической верификации.

При установлении гистологического диагноза эпендимомы или анапластической эпендимомы пациентам в обязательном порядке необходима МРТ головного и спинного мозга с контрастированием (в целях определения радикальности операции и выявления возможных спинальных метастазов), а также исследование спинномозговой жидкости на наличие опухолевых клеток.

При глиомах четверохолмной пластинки после разрешения гидроцефалии пациентам рекомендовано регулярное клиническое и МРТ-наблюдение (в случае прогрессирования опухоли рассматривают вопрос об ее удалении с последующей лучевой терапией).

При выявлении первичной герминогенной (герминативно-клеточной) опухоли ЦНС в случае повышения уровня одного или обоих маркеров (β -хорионического гонадотропина — в 5 и более раз по сравнению с нормой; α -фетопротеина — более, чем в 2 раза по сравнению с нормой) лечение пациента необходимо начинать без гистологической верификации опухоли с химиотерапии в режиме цисплатин + этопозид с последующим облучением желудочковой системы головного мозга с СОД 24 Гр (при отсутствии данных о наличии метастазирования по оболочкам спинного мозга).

При первичной лимфоме ЦНС удаление опухоли в целях верификации диагноза показано в случаях локализации опухоли в опасных для выполнения биопсии областях мозга (например, мостомозжечковый угол, IV желудочек, небольшая опухоль в проекции III желудочка и др.) или для разрешения угрожающих жизни состояний, обусловленных большим объемом опухоли. Лечение осуществляют совместно с онкологом и гематологом.

У детей с медуллобластомами показана максимально возможная безопасная резекция опухоли. Тотальное удаление опухоли исключено, если опухоль инфильтрирует ствол головного мозга.

У пациентов с опухолями ЦНС при наличии гидроцефалии, но без признаков окклюзионного синдрома шунтирующие операции до удаления опухоли не показаны. В случае сохранения признаков повышения внутричерепного давления после удаления опухоли выполняют вентрикулоперитонеостомию.

Послеоперационное ведение пациентов с первичными опухолями головного мозга зависит от степени риска продолженного роста или рецидива новообразования. К группе стандартного риска относят пациентов с тотально и субтотально удаленной опухолью ($<1,5 \text{ см}^2$), с отсутствием опухолевых клеток в ликворе и отсутствием метастазов. К группе высокого риска относят пациентов с остаточной опухолью $>1,5 \text{ см}^2$ в максимальном сечении по данным МРТ, наличии опухолевых клеток в ликворе и метастазов вне ЦНС, а также пациентов с крупноклеточной или анапластической медуллобластомой и детей младше 4 лет.

После проведения лучевой терапии возможно возникновение отдаленных постлучевых реакций и повреждений головного мозга, в том числе развитие лучевого некроза. Для дифференциации постлучевых осложнений и рецидива опухоли целесообразно использование дополнительно к МРТ с контрастированием ПЭТ/КТ головного мозга с мечеными радиоактивными изотопами аминокислотами (метионин, тирозин), магнитно-резонансной спектроскопии, КТ-перфузии. Для лечения клинически значимых постлучевых осложнений возможно применение стероидной терапии и/или бевацизумаба.

При наличии нарастающего неврологического дефицита и признаках отека мозга (головная боль, спутанность сознания) пациентам показано назначение глюкокортикоидов. Обычно начинают с дексаметазона в дозе 100 мг внутривенно, затем — по 10 мг перорально 4 раза в сутки, но дозы глюкокортикоидной терапии зависят от выраженности симптомов; подбирают минимальную необходимую дозу. После регресса симптомов необходимо постепенно снижать дозу, при отсутствии возобновления симптомов — до полной отмены.

Салуретики, осмотические диуретики рекомендованы к применению при выраженном отеке и дислокации мозга в комплексе с глюкокортикоидами в условиях отделений интенсивной терапии.

При наличии у пациентов судорожного синдрома (в том числе в анамнезе) или признаков эпилептической активности на электроэнцефалограмме рекомендовано назначение антиконвульсантов (препараты выбора: вальпроевая кислота, ламотриджин, леветирацетам). Головную боль при опухолях головного мозга купируют преимущественно глюкокортикоидной терапией. При нейропатических болях необходима консультация невролога и /или психиатра, добавление в схему лечения антидепрессантов и антиконвульсантов. При снижении функции гипофиза в связи с аденомой необходима гормонозаместительная терапия.

В периоперационном периоде для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии начиная с третьих суток после операции пациентам с опухолями

головного мозга показано назначение низкомолекулярных гепаринов. При постоянном использовании пациентами антикоагулянтов, антиагрегантов (варфарин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, фениндион, аценокумарол и т.п.) рекомендовано переключение на низкомолекулярные гепарины (например, под контролем тромбоэластограммы перед операцией) не менее чем за 7 сут до операции с последующей отменой гепаринов за 12–24 ч до операции и восстановлением через 1–2 сут.

При выявлении в процессе лекарственной терапии тромбозов вен нижних конечностей пациентам с опухолями головного мозга необходима терапия прямыми антикоагулянтами и решение вопроса о необходимости установки кава-фильтра.

Особенности наблюдения

Пациентам с опухолями ЦНС необходимо регулярное клинико-неврологическое обследование и МРТ головного мозга с контрастированием (в трех проекциях в стандартных режимах — T1, T2, FLAIR, T1 + контраст). Для отдельных видов опухолей также необходимо и МРТ всех отделов спинного мозга.

Для пациентов с глиомами низкой степени злокачественности МРТ рекомендовано выполнять каждые 3–6 мес; с высоко злокачественными глиомами — каждые 2–3 мес; при первичной лимфоме ЦНС — каждые 2–4 мес. При первичных герминативно-клеточных опухолях, эпендимоме, медуллобластоме, пинеобластоме выполняют МРТ головного мозга с контрастированием и МРТ всех отделов спинного мозга с контрастированием каждые 2–3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, затем — каждые 4–6 мес в течение 3-го и 4-го годов наблюдения, затем — 1 раз в год пожизненно или при выявлении неврологических симптомов. У пациентов с первичными негерминогенными герминативно-клеточными опухолями также контролируют уровень опухолевых маркеров.

Пациентам с глиомой высокой степени злокачественности (степень III–IV) после окончания курса лучевой терапии показана контрольная МРТ со следующей периодичностью: на 4–6-й неделе, затем — каждые 3 мес в течение 1-го года, далее — 1 раз в 3–6 мес в течение 2–3 лет или при выявлении неврологических симптомов.

За пациентами с опухолями головного мозга необходимо пожизненное диспансерное наблюдение.

22.1. НОВООБРАЗОВАНИЯ СПИННОГО МОЗГА

Опухоли спинного мозга — гетерогенная группа новообразований, развивающихся из тканей спинного мозга и его оболочек.

Первичные опухоли спинного мозга — группа новообразований, которые возникают из паренхимы спинного мозга или из тканей, которые составляют и окружают спинномозговой канал, включая мозговые оболочки, нервы, жир, кости и кровеносные сосуды.

Вторичные опухоли спинного мозга возникают в виде метастазов в паренхиме спинного мозга или окружающих его тканях в результате первичного ракового заболевания. Из-за расположения вблизи деликатных структур спинного мозга, которые обеспечивают моторный контроль и чувствительность, даже медленно растущая доброкачественная опухоль может вызывать тяжелые неврологические последствия. Коварность подобных патологий в том, что они могут долгое время развиваться, клинически себя особо не проявляя, до тех пор, пока опухоль сильно не увеличится в размерах, заполняя собой свободное пространство внутри спинномозгового канала. В процессе роста медленно прогрессирующей опухоли функцию сдавленных или пораженных проводников спинного мозга могут брать на себя неповрежденные участки благодаря процессам нейропластичности, переключаясь в обход поврежденного места. По этой причине первые клинические признаки сдавления спинного мозга могут иногда появиться, когда опухолью сдавлено уже более 70% поперечника спинного мозга.

Классификация

В зависимости от отношения опухоли к спинному мозгу и его оболочкам (вне зависимости от того, первичная она или метастатическая) выделяют опухоли:

- ▶ интрамедуллярные;
- ▶ интрадуральные;
- ▶ экстрамедуллярные;
- ▶ экстрадуральные.

Экстрамедуллярные опухоли спинного мозга

Экстрамедуллярные опухоли лидируют по распространенности среди первичных опухолей спинного мозга и превосходят по численности интрамедуллярные — 4:1. Их разделяют на интрадуральные (расположены в твердой мозговой оболочке, но на поверхности спинного мозга, а не в его паренхиме) или экстрадуральные (расположены вне твердой мозговой оболочки). Интрадуральные опухоли встречаются примерно в 2,5 раза чаще, чем экстрадуральные. Большинство экстрадуральных опухолей — метастазы. Они обычно возникают из рака легкого, молочной железы, простаты, почек или щитовидной железы, а также из лимфомы. По данным А.И. Пастушина (1983), большинство интрадуральных опухолей доброкачественны и в 25% случаев представлены менингиомами или нейрофибромами — двумя наиболее распространенными интрадуральными опухолями позвоночника.

По данным M.S. Greenberg (1997) и M.S. Mahaley, E.J. Dropcho (1989), спинномозговые менингиомы чаще всего проявляются в возрасте 40–60 лет, у женщин чаще, чем у мужчин (4:1). У женщин 80% спинномозговых менингиом встречаются в грудном отделе позвоночника. У мужчин такого регионального преобладания нет, у них менингиомы обнаруживают по всему шейному, грудному и, реже, пояснично-крестцовому отделу спинного мозга. Известные фак-

торы риска развития менингиом позвоночника — ионизирующее излучение и травмы.

В соответствии с общепринятой классификацией все интрадуральные экстрамедуллярные опухоли спинного мозга по локализации разделяют на:

- ▶ дорсальные;
- ▶ дорсолатеральные;
- ▶ латеральные;
- ▶ вентролатеральные;
- ▶ вентральные.

Диагностика

Ведущую роль в диагностике экстрамедуллярных опухолей спинного мозга играет МРТ с контрастным усилением гадолинием. Заподозрить опухоль можно в следующих случаях.

- ▶ При клинической картине сдавления опухолью спинномозгового корешка или компрессии спинного мозга.
- ▶ По данным ликвородинамических проб, результатам исследования ликвора.
- ▶ При наличии симптомов сдавления опухолью органов грудной полости при экстравертебральном росте.
- ▶ При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в случае медиастинальной опухоли.
- ▶ При рентгенологически установленном расширении соответствующего межпозвоночного отверстия и эрозии образующих его и прилегающих костных образований.

Для опухоли с экстрамедуллярным ростом характерны следующие симптомы.

- ▶ Симптом «ликворного толчка» (симптом Раздольского). Врач сдавливает шейные вены, что при положительном симптоме вызывает резкое усиление болей по ходу корешков, раздражаемых опухолью, в связи с распространением повышенного ликворного давления на «смещающуюся» при этом экстрамедуллярную опухоль.
- ▶ Симптом «корешковых болей положения» описан И.Я. Раздольским и обусловлен зависимостью корешковых болей при опухолях спинного мозга от положения тела в пространстве. Суть симптома состоит в усилении корешковых болей при горизонтальном положении больного в кровати и в ослаблении их при положении полусидя или стоя. Чем ниже располагается опухоль, тем чаще вызывается симптом «корешковых болей положения» и выше его интенсивность. Часто он встречается при опухолях конского хвоста. Не характерен для эпидуральных опухолей, но иногда может встречаться и при них.
- ▶ Симптом «остистого отростка». При этом симптоме появляется болезненность и возникают проводниковые парестезии при поколачивании по остистому отростку, соответствующему уровню опухоли. Поколачивание по остистому отростку вызывает сотрясение дужки позвонка, что инициирует раздражение задних корешков и столбов спинного мозга, проходящих через межпозвоночные отверстия.

- При интрамедуллярной опухоли симптом остистого отростка обычно отсутствует.
- При экстрамедуллярной опухоли его не удается вызвать тогда, когда опухоль имеет мягкую консистенцию (липома) или же, будучи плотной (менингиома), расположена на передней или переднебоковой поверхности спинного мозга. При опухолях крупных размеров, располагающихся на задней и заднебоковой поверхности мозга, симптом остистого отростка наблюдается часто.
- ▶ Синдром заднего канатика спинного мозга. Клинически проявляется проводниковыми расстройствами, нарушениями глубокой и тактильной чувствительности в сочетании с локомоторной и статической атаксией. При экстрамедуллярных опухолях спинного мозга клиническая картина развивается с уровня ниже поражения задних канатиков спинного мозга.
- ▶ Механическая блокада субарахноидального пространства — также специфичный симптом опухолевого процесса. Выявить его можно при помощи проб Квекенштедта, Стуккея, Пуссепа. Спинномозговая пункция может иметь вспомогательное значение, содержание белка в ликворе при опухолях спинного мозга повышается до 1–3 г/л.

Тщательное изучение рентгенограмм позвоночника при опухолях спинного мозга хотя и может выявить изменения, характерные для этих опухолей, но благодаря широкому распространению методов МРТ в настоящее время имеет лишь второстепенное значение. На рентгенограммах изображения корней дуг на уровне расположения опухоли могут претерпевать различного рода изменения. Чаще всего изменяется форма овалов, что весьма типично для опухолей спинного мозга (встречается в 35–40% случаев). При крупных опухолях на профильных спондилограммах иногда можно отметить углубление задней стенки позвонков. При эпидурально-экстравертебральных опухолях (опухоли в форме «песочных часов») обычно обнаруживают расширение межпозвоночного отверстия. При прорастании опухоли за пределы позвоночника круглая или овальная тень опухоли, накрадываясь на тень мягких тканей, может выступать более или менее отчетливо, особенно при расположении опухоли в области грудного и поясничного отделов позвоночника.

В настоящее время в клинической практике общую рентгенографию и миелографию для диагностики опухолей спинного мозга перестали использовать. Основным диагностическим методом визуализации экстрамедуллярных опухолей по современным стандартам — МРТ с контрастированием. При невозможности выполнения МРТ или наличии противопоказаний к ней (например, кардиостимулятор) можно использовать КТ. Для уточнения сосудистой структуры опухоли используют КТ- или МРТ-ангиографию.

Биопсию обычно выполняют интраоперационно, при удалении опухоли. До операции обычно биопсию не берут, так как это сложно сделать без повреждения целостности оболочек других структур, прилежащих к спинному мозгу.

Дифференциальную диагностику следует проводить с неопухолевыми поражениями — с дермоидными, эпидермоидными и арахноидальными кистами, а также с грыжами межпозвоночных дисков.

Клиническая картина

Клиническая картина экстрamedулярных опухолей предполагает развитие трех стадий заболевания, которые не всегда можно четко различить.

- ▶ Первая стадия — корешковая. Характеризуется интенсивными болями, иррадиирующими по ходу корешка, симулирующими другие заболевания, в частности межреберную невралгию. Такие боли — один из самых ранних симптомов экстрamedулярной опухоли. Для опухолей, связанных с корешком, характерен «жгучий» оттенок боли, также они могут сопровождаться различными нарушениями чувствительности (гиперестезия, парестезия, гипостезия) по корешковому типу. Новообразования на уровне грудного отдела протекают с умеренными корешковыми болями или даже с полным их отсутствием. Количество случаев без симптомов раздражения корешков составляет 10–18% всех случаев экстрamedулярных опухолей. Опухоли, исходный рост которых не связан с задним корешком, распространяющиеся по длиннику позвоночного канала, оказывающие меньшее давление на корешковые волокна, протекают без болевого синдрома. Напротив, при бластоматозном росте инфильтрирующего типа (рак оболочек, саркома) радикулярные боли всегда резкие.
- ▶ Вторая стадия — синдром Броун-Секара. Синдром заключается в поперечном поражении половины спинного мозга и развивается при латеральном расположении экстрamedулярной опухоли. Он проявляется корешковыми и сегментарными расстройствами на стороне опухоли (в основном корешковая анестезия с расположенной над ней узкой зоной гиперестезии), а также проводниковыми расстройствами книзу от уровня поражения: центральный парез в сочетании с утратой суставно-мышечной чувствительности и утратой вибрационной чувствительности на стороне поражения и анестезия экстероцептивной чувствительности на другой стороне. Функции тазовых органов сохранены в связи с двусторонней иннервацией органов малого таза.
- ▶ Третья стадия. По мере нарастания сдавления спинного мозга постепенно развивается стадия полного поперечного поражения спинного мозга, при которой поражается весь его поперечник, развивается центральный паралич конечностей, нарушаются функции тазовых органов. Средняя продолжительность этой стадии при экстрamedулярных опухолях — 2–3 года. Синдром частичного, а затем полного поперечного поражения спинного мозга при экстрamedулярных опухолях — следствие его сдавления. Клинические симптомы, как правило, включают болевой синдром, чувствительные и двигательные нарушения, недостаточность функций тазовых органов. По данным ряда исследований, нарушения двигательной функции конечностей присутствуют в 32–64% случаев. Нарушения функций тазовых органов встречаются в 15% случаев при локализации патологического образования в области конуса.

Менингиома

Менингиома возникает из клеток менинготелия арахноидального слоя; это одна из наиболее распространенных первичных опухолей. Большинство ме-

ингиом (69–79%) гистологически соответствуют I степени злокачественности и характеризуются медленным ростом и достаточно мягким поведением. Реже встречаются менингиомы, соответствующие II (20–25%) и III (1–6%) степеням злокачественности. Для них характерен более быстрый рост и более агрессивное биологическое поведение.

Менингиомы спинного мозга преобладают у женщин (до 9:1 по сравнению с мужчинами). Средний возраст развития этой опухоли — 64 года; самая высокая распространенность — в возрасте 75–79 лет. В 20% случаев спинальные менингиомы встречаются у мужчин. В отличие от женщин, для которых характерны менингиомы I степени, у мужчин преобладают опухоли II и III степени злокачественности. Согласно классификации ВОЗ выделяют 15 подтипов менингиом; при этом наиболее часто регистрируют менинготелиальные, фиброзные и переходные менингиомы.

Ионизирующее излучение — задокументированный фактор риска развития менингиомы, причем самый высокий риск отмечен у людей, подвергшихся воздействию в детстве. Также предполагают, что на частоту возникновения менингиом влияют гормональные изменения, что подтверждается ее повышенной распространенностью у женщин, наличием рецепторов прогестерона в большинстве опухолей, некоторым повышенным риском при эндогенных/экзогенных гормонах, ожирении или употреблении табака, а также снижением риска при грудном вскармливании. Доказательства потенциальной связи с другими химическими, экологическими и диетическими условиями, включая использование мобильных телефонов, не были выявлены.

В 80% случаев менингиомы встречаются в грудном отделе позвоночника, в 15% случаев — в шейном отделе, в 5% случаев — в поясничном отделе позвоночника. Менингиомы составляют до 46% от всех вертебромедуллярных опухолей. Как правило, они расположены экстрамедуллярно интрадурально, характеризуются медленным ростом. Типичное расположение спинальных менингиом: в 83–94% случаев — экстрамедуллярное интрадуральное; в 5–14% случаев — расположение с экстрадуральным компонентом; в 3–9% случаев — экстрадуральное расположение опухоли.

У пациентов с менингиомами позвоночника обычно появляются симптомы сдавления спинного мозга или нервных корешков. Общие клинические признаки включают атаксию походки, локализованную или корешковую боль, двигательный дефицит и дефицит чувствительности. Задержка в постановке диагноза — распространенное явление, при этом пациенты обычно испытывают симптомы в течение периода от 6 мес до 3 лет, прежде чем обратиться за медицинской помощью.

Прогноз у больных спинальными менингиомами в большинстве случаев благоприятный. Общая хирургическая резекция обеспечивает наилучшие долгосрочные результаты.

Невриномы

Шванномы (невриномы) составляют 25–29% всех вертебромедуллярных опухолей. Это доброкачественная опухоль оболочек нервов, она чаще встречается за пределами ЦНС, обычно вырастает из периферических нервов и под-

кожной клетчатки. В подавляющем большинстве случаев (95%) шваннома — одиночное спорадическое образование. Множественные шванномы связаны с нейрофиброматозом второго типа или шванноматозом. Опухоль может возникнуть в любом возрасте, с пиком заболеваемости в возрасте 40–60 лет без гендерной предрасположенности. Шванномы наиболее часто локализируются в шейном отделе с преимущественной вентролатеральной локализацией. В 72% случаев невриномы локализируются интрадурально экстрамедуллярно, в 13% случаев — экстрадурально, в 13% случаев — экстрадурально интрадурально, в 1% случаев — интрамедуллярно. Отражая вовлечение дорсальных чувствительных нервных корешков, клиническое проявление шванномы позвоночника обычно включает корешковую боль или симптомы, связанные со сдавлением нервного корешка или спинного мозга. Злокачественное перерождение шванном встречается редко. Хирургическое лечение рекомендовано для шванном, вызывающих симптомы и/или увеличивающихся по данным повторной нейровизуализации.

Липома

Возникновению эпидуральных липом позвоночного канала способствуют длительный прием стероидов, синдром Кушинга, гипотиреоз, пролактинома, метаболический синдром. В 75% случаев встречается у мужчин. Средний возраст проявления — 43 года. В 58–61% случаев липомы встречаются на уровне грудного отдела позвоночника, в 39–42% случаев — в поясничном отделе позвоночника. Клинические симптомы включают слабость в конечностях, чувствительные нарушения в виде парестезий и корешковых болей, нарушения функций органов малого таза по типу недержания.

Эпендимома терминальной нити

Эпендимому, возникающую из эпендимальных клеток конечной нити спинномозгового конуса, относят к экстрамедуллярным опухолям с миксопапиллярным типом роста. Это самая распространенная опухоль корешков конского хвоста. Она может достигать больших размеров, длительно распространяясь бессимптомно. Метастазирует редко.

Клиническая картина при эпендимоме терминальной нити разнообразна и не зависит от размеров образования. Наиболее распространенные симптомы — боли в пояснице, ногах или крестце. В большинстве случаев болевой синдром усиливался в горизонтальном положении тела. До 25% пациентов могут страдать слабостью ног или дисфункцией сфинктеров малого таза. Средний возраст проявления — 35 лет. По частоте возникновения отмечено небольшое преобладание у мужчин.

Лечение

Благодаря диагностической точности МРТ и микрохирургической технике, в том числе с использованием интраоперационной навигации, спинальные опухоли можно удалить при помощи минимально агрессивных доступов. Для предотвращения чрезмерного интраоперационного повреждения паренхимы спинного мозга используют нейрофизиологический мониторинг (соматосен-

сорные вызванные потенциалы или транскраниальные моторные вызванные потенциалы). Для этого в операционной должна работать бригада нейрофизиологов. Хирурги с большим опытом и тщательным соблюдением хирургической техники могут обходиться без нейромониторинга. При этом следует отметить, что при выполнении минимально агрессивных доступов существует высокий риск интраоперационных осложнений. Несмотря на послеоперационные осложнения и развивающуюся прогрессирующую нестабильность позвоночника, многоуровневые ламинэктомии входят в арсенал ряда нейрохирургов.

По данным литературы, радикальное удаление менингиом возможно в 82–99% случаев. Способствует радикальности удаления менингиом спинного мозга разделение твердой мозговой оболочки на наружный и внутренний слой и выделение патологического образования с матричным участком внутреннего листка; наружный листок при этом оставляют для пластики дефекта.

Менингиомы позвоночника благоприятно реагируют на хирургическое иссечение, положительный результат отмечен в 53–95% случаев. Основные факторы, влияющие на исход хирургического лечения и вызывающие трудности при удалении опухоли: размер опухоли, степень и тяжесть сдавления спинного мозга, расположение места прикрепления опухоли, уровень позвоночника и анатомические взаимоотношения, форма опухоли в виде «песочных часов» и местный послеоперационный рецидив. Удаление обызвествленных менингиом технически затруднено из-за интимного прилегания к спинному мозгу, поэтому, по мнению некоторых авторов, при удалении эпидуральных менингиом и менингиом, располагающихся близко к радикуломедулярной артерии, повышается риск возникновения выраженного неврологического дефицита. Другие авторы полагают, что такая локализация опухолей не влияет на выраженность неврологических симптомов. Для радикального удаления опухоли, локализуемой вблизи радикуломедулярной артерии, необходимо обязательно выполнять спинальную ангиографию. Отрицательную динамику в послеоперационном периоде наблюдают у 10% пациентов.

Продолженный рост опухоли в послеоперационном периоде отмечали в 1,3–6,4% случаев. В 29,5% случаев радикального удаления опухоли в течение 5 лет рецидивов не возникает, тогда как при частичном удалении опухоли вероятность возникновения продолженного роста опухоли возрастает. Рецидивы в течение 10 лет возникают в 13% случаев. Радикальность резекции, коагуляция матрикса опухоли значительно уменьшают риск рецидивов. Некоторые авторы, даже при радикальном удалении менингиом, считают целесообразным проводить лучевую терапию в послеоперационном периоде.

Смерть при хирургическом лечении менингиом спинного мозга наблюдают редко (не более 3% случаев). Причинами смерти в этом случае становятся легочная эмболия, аспирационная пневмония, инфаркт. При менингиоме небольшого размера, не вызывающей симптомов, можно выбрать тактику наблюдения без ее удаления. Некоторые менингиомы могут рецидивировать, даже в случае их полного удаления. Для их лечения можно использовать стереотаксическую радиохирургию и нехирургические формы лучевой терапии, если особенности опухоли не позволяют ее удалить.

Интрамедуллярные опухоли спинного мозга

Интрамедуллярные опухоли спинного мозга — редкие, преимущественно доброкачественные опухоли, образующиеся в основном из глиальных и эпендимарных клеток, а также из клеток иной гистологической природы. Интрамедуллярные опухоли спинного мозга возникают в самом спинном мозге, приводя к инвазии и разрушению серого и белого вещества изнутри, к тяжелому неврологическому дефициту в виде двигательных и чувствительных расстройств, снижению и потере проводниковой функции, что, в свою очередь, ведет к значимому снижению качества жизни пациента или смерти.

Интрамедуллярные опухоли — наименее распространенные опухоли ЦНС, они составляют лишь 0,5%. Их основные гистологические типы — астроцитомы, эпендимомы (II степень злокачественности по ВОЗ) и гемангиобластома. Более редко среди интрамедуллярных опухолей встречаются липомы, опухоли зародышевых клеток, ганглиоглиомы, герминомы, лимфомы и метастазы. Следует отметить, что миксопапиллярные эпендимомы конечной нити (I степень злокачественности по ВОЗ) относят к экстрамедуллярным опухолям. В связи с редкостью патологии, научно обоснованных доказательств эффективности тех или иных методов диагностики и лечения уровня А и В не существует. Вся информация по интрамедуллярным опухолям — либо анализ ретроспективных серий (С), либо мнение экспертов (D).

Для интрамедуллярных опухолей характерна доброкачественная гистоструктура, длительное развитие симптомов и прогрессирующее нарастание неврологического дефицита.

Хотя интрамедуллярные опухоли в основном носят спорадический характер, некоторые из них связаны с клиническими синдромами, такими как нейрофиброматоз 1-го и 2-го типа и болезнь фон Хиппеля—Линдау. Нейрофиброматоз 1-го типа обусловлен мутацией на хромосоме 17, которая кодирует ген-супрессор опухоли. Примерно у 19% пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа развиваются интрамедуллярные опухоли. Астроцитомы чаще встречаются у детей с интрамедуллярными опухолями, в то время как эпендимомы чаще встречаются у взрослых с интрамедуллярными опухолями. Астроцитомы достигают пика распространенности в возрасте 30—40 лет, чаще всего они встречаются на уровне грудной клетки. Эпендимомы чаще встречаются в нижнем отделе спинного мозга и конусе, с небольшим преобладанием у мужчин и пиком в возрасте 20—50 лет. Половых различий в распространенности других типов интрамедуллярных опухолей не отмечено. Метастатические интрамедуллярные опухоли встречаются редко и чаще всего развиваются из опухолей легких и молочной железы.

К наиболее часто встречающимся интрамедуллярным опухолям спинного мозга относят эпендимомы, астроцитомы и гемангиобластомы.

Эпендимомы возникают из эпендимальных клеток. Это мягкие и инкапсулированные опухоли, растущие медленно, расположенные более централизованно и проявляющиеся в виде очагового расширения в спинном мозге. Макроскопически это красновато-серые или желтые опухоли со скромной васкуляризацией, которые развиваются преимущественно в возрасте 20—30 лет.

Большинство эпендимом классифицированы как доброкачественные опухоли, так как они имеют склонность к медленному росту. Эпендимомы локализуются в шейном или шейно-грудном отделе и могут охватывать в длину 3–4 тела позвонков.

Астроцитомы — красные, серые, грязно-розовые, блестящие инфильтративные опухоли со слабо выраженной плоскостью хирургической диссекции. Они могут образовывать полость в спинном мозге, известную как сиринкс, и могут переродиться в злокачественный подтип. Астроцитомы — второй по распространенности вид интрамедуллярных опухолей: они составляют 30–35% опухолей у взрослых и до 60% у детей. Наиболее часто опухоли локализуются в шейном отделе позвоночника и могут охватывать в среднем 5–6 сегментов спинного мозга. Почти 20% таких поражений связано с образованием сирингомиелических кист. Астроцитомы связаны с нейрофиброматозом I-го типа, встречаются преимущественно у мужчин и редко проявляются у пациентов в старших возрастных группах.

Гемангиобластомы — небольшие доброкачественные одиночные опухоли, которые сильно васкуляризованы, но редко выходят за пределы одного или двух тел позвонков. Чаще всего они расположены в мозжечке, однако гемангиобластомы также обнаруживают в спинном мозге, преимущественно в его задних или заднелатеральных отделах. Большинство гемангиобластом развиваются спорадически, но они могут быть также связаны с болезнью фон Хиппеля–Линдау, особенно при множественном распространении по ЦНС. Они составляют 2–8% всех интрамедуллярных опухолей, чаще встречаются у мужчин. Обычно располагаются в шейном отделе позвоночника, но могут развиваться в любой части ЦНС. Сирингомиелическая киста формируется у 50–70% пациентов.

Метастатические интрамедуллярные опухоли спинного мозга редки (по результатам аутопсии — у 1% умерших онкологических больных): они составляют 8,5% метастазов в ЦНС и 5% всех интрамедуллярных опухолей. В последние годы по мере того, как диагностика и лечение рака улучшаются и все больше больных раком выживают, заболеваемость метастатическими интрамедуллярными опухолями продолжает расти. Наиболее часто спинной мозг становится мишенью метастазирования рака легкого (около 50% случаев). Также причиной возникновения интрамедуллярной опухоли могут быть и другие первичные злокачественные опухоли: РМЖ, лимфома, лейкоз, злокачественная меланома, почечноклеточный рак, рак толстой кишки, холангиокарцинома, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, рак яичника, РПЖ, рак желудка, лейомиосаркома матки (редко), рак пищевода, рак шейки матки, рак щитовидной железы. У трети пациентов присутствуют сопутствующие церебральные метастазы, а у 25% — лептоменингеальные метастазы. Наиболее часто поражается шейный отдел, затем грудной отдел, а затем поясничный отдел. Поражения обычно единичны и включают 2–3 сегмента тела позвонка. Интрамедуллярные метастазы связаны с плохим прогнозом. До двух третей пациентов умирают в течение 6 мес после постановки диагноза. Лечение интрамедуллярных метастазов обычно состоит из фракционированной лучевой терапии, ко-

торая обычно замедляет прогрессирование, но не улучшает уровень неврологической функции до лечения. Как и при лечении метастазов в головном мозге и эпидуральной компрессии спинного мозга, для уменьшения последствий радиационно-индуцированного отека используют глюкокортикоиды.

Липомы — редкие врожденные опухоли, которые составляют 1% интрамедуллярных опухолей. Эти опухоли обычно локализируются в грудном отделе или конусе спинного мозга и имеют тенденцию к экзофитному росту. Липомы обычно сочетаются со спинальным дизрафизмом. Липомы растут медленно, и проявление симптомов связано с масс-эффектом. В результате анатомо-морфологического строения полная резекция опухоли чрезвычайно затруднена, так как при попытке тотальной резекции в послеоперационном периоде можно ожидать выраженный неврологический дефицит.

Существуют иные многочисленные виды интрамедуллярных опухолей спинного мозга, но они крайне редки.

Ганглиоглиомы — доброкачественные опухоли (I степени злокачественности по ВОЗ), состоящие из глиальных и нейрональных клеток, которые, по оценкам экспертов, встречаются чрезвычайно редко и составляют 3,8% всех опухолей ЦНС, обнаруживаемых в верхнешейном отделе спинного мозга. Зарегистрировано всего около 70 случаев ганглиоглиомы спинного мозга, в основном у детей или молодых взрослых. Не выявлено никакой гендерной, расовой или этнической ассоциации. Пациенты, как правило, страдают прогрессирующей миелопатией в дополнение к другим неврологическим недостаткам, связанным с локализацией поражения. Также у пациентов с ганглиоглиомой позвоночника описаны следующие симптомы: двигательные и сенсорные дефекты, нарушения походки, дисфункция кишечника и мочевого пузыря, боль.

Ганглиоглиомы, как правило, медленно растут и из-за медленного прогрессирования их выявляют на поздней стадии, когда они становятся большими. Для лечения ганглиоглиомы необходима полная хирургическая резекция и, если она возможна, прогноз, как правило, хороший. Однако нечеткие границы опухоли и желание сохранить нормальную ткань спинного мозга для сохранения двигательных и сенсорных функций могут препятствовать полной резекции опухоли. Польза радикальной резекции должна быть сопоставлена с риском дальнейшего ухудшения неврологических функций, особенно у молодых пациентов с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни.

Олигодендроглиомы характеризуются диффузным ростом, но более компактны по сравнению с астроцитомами. Олигодендроглиомы встречаются редко: в литературе зафиксированы менее 50 случаев.

К интрамедуллярным опухолям спинного мозга также относят меланоцитомы, меланомы, фибросаркомы, периферические нейроэктодермальные опухоли.

У детей астроцитомы преобладают над другими типами интрамедуллярных опухолей. На них приходится около 60% всех интрамедуллярных опухолей спинного мозга, а средний возраст проявления заболевания составляет 5–10 лет.

Интрамедуллярные опухоли спинного мозга могут возникать по всему длиннику спинного мозга, но чаще всего их обнаруживают в шейном отделе. Благодаря пониманию генетики опухолей, можно оценить связь опухолевых

поражения спинного мозга с повреждениями в других частях тела. Клинические синдромы, в настоящее время связанные с интрамедуллярной опухолью, включают невриноматоз 1-го и 2-го типов и болезнь фон Хиппеля—Линдау.

Клиническая картина

Изучение особенностей клинической картины интрамедуллярных опухолей показывает, что динамика клинических проявлений носит следующий характер: первой возникает диффузная неспецифическая аксиальная боль, далее развиваются медленно прогрессирующие чувствительные нарушения, вместе с ними или чуть позже — двигательные расстройства и, в последнюю очередь, тазовые расстройства и дисфункция ЖКТ. Но представленная схема не универсальна, так как клиническая картина зависит от гистологической природы и локализации опухоли и может включать разнообразные вариации вышечисленных симптомов. Симптомы могут медленно развиваться в течение многих лет до постановки диагноза.

Различными могут быть и клинические проявления дебюта заболевания. W.E. Stein, предложивший в 1983 г. приведенную выше схему очередности клинических проявлений интрамедуллярных опухолей, в качестве первых признаков заболевания в 60% случаев отмечал болевой синдром, в 20% случаев — двигательные нарушения; в 16% случаев — нарушения чувствительности, в 4% — тазовые нарушения.

В настоящее время описаны прогрессирующий, ремиттирующий и инсультообразный варианты клинического течения опухолевидного поражения спинного мозга. При прогрессирующем течении клинические проявления постоянно нарастают, а скорость этого нарастания определяется темпом роста опухоли. Ремиттирующее течение характеризуется волнообразным развитием клинической картины, когда периоды ухудшения состояния сменяются периодами относительной стабилизации («ремиссиями»). Ремиттирующее течение встречается в 38% случаев, прогрессирующее — в 62%. Причинами «обострений» при ремиттирующем течении традиционно считают обратимые расстройства кровообращения в перифокальных участках мозга, вызывающие периодическое развитие симптомов.

Учитывая доброкачественный характер большинства внутримозговых спинных опухолей, скорость развития симптомов в большинстве случаев невелика. На момент установления диагноза длительность течения заболевания при ремиттирующе-прогрессирующем варианте течения составляет в среднем 3,8 года, при прогрессирующем варианте — 2,9 года. Более длительный срок до момента установления диагноза при ремиттирующе-прогрессирующем варианте течения можно объяснить диагностическими трудностями, так как клинические проявления характеризуются у этих пациентов преимущественно болями синдромом и негрубыми неврологическими расстройствами. Большинство пациентов в течение длительного времени наблюдаются у невролога по поводу предполагаемого дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, потому что клинически боль при интрамедуллярной опухоли трудно отличить от боли в спине при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Инсультоподобное течение интрамедуллярных опухолей встречается редко. В большинстве случаев, описанных в литературе, острое развитие заболевания было следствием субарахноидального кровоизлияния, массивного внутриклеточного кровоизлияния или кровоизлияния в прилегающие участки спинного мозга. Острое «апоплексическое» развитие симптомов по типу нарушения спинномозгового кровообращения отмечено менее чем в 1% случаев. Острое «апоплексическое» течение заболевания развивается при эпендимоммах, а также при гемангиобластоме (известен один случай) и метастазах меланомы (известно 11 случаев). То есть такой вариант течения характерен только для обильно васкуляризованных опухолей со склонностью к кровоизлияниям. Учитывая медленный и длительно бессимптомный рост на ранних стадиях заболевания, на момент установления диагноза у большинства больных уже присутствуют клинические признаки двигательных и чувствительных расстройств различной степени выраженности.

К типичному симптомокомплексу интрамедуллярных опухолей могут прибавляться клинические признаки поражения ствола мозга и даже гипертензионный синдром, связанный с нарушением оттока спинномозговой жидкости. В редких случаях (преимущественно в детском возрасте) у пациентов может развиваться дизрезорбтивная гидроцефалия, причины которой до настоящего момента не совсем ясны. Возможными причинами нарушения резорбции могут быть стойкое повышение уровня белка в спинномозговой жидкости и последствия множественных микрогеморрагий.

Диагностика

Рентгенографическая оценка необходима для определения местоположения и степени поражения интрамедуллярной опухоли и может помочь дифференцировать поражения. Простые рентгенограммы по-прежнему актуальны для диагностики, поскольку они могут проиллюстрировать эрозии костей или помочь оценить наличие сколиоза. Наличие сколиоза может быть показательным, так как интрамедуллярные опухоли в поздней стадии могут сопровождаться сколиозом даже у взрослых. У взрослых расширения спинномозгового канала обычно не наблюдают. У детей чаще встречаются расширение позвоночного канала и кифосколиоз.

Миелографию раньше использовали для оценки контуров спинного мозга; однако данная процедура может усугубить неврологические симптомы. В настоящее время миелографию заменили МРТ, за исключением редких случаев, когда МРТ недоступна или к ней имеются противопоказания.

МРТ — предпочтительный метод идентификации и характеристики интрамедуллярных опухолей. Каждая опухоль имеет определенный T1-взвешенный, T2-взвешенный и усиленный гадолинием T1-взвешенный шаблоны визуализации. МРТ может быть полезна при определении наличия или отсутствия границы между спинным мозгом и опухолью, иллюстрируя ассоциированные кисты или сирингомиелию, может помочь дать прогноз о возможности выполнения полной резекции.

Даже при современных возможностях нейровизуализации дифференциация между эпендимомами, астроцитомами и гемангиобластомами остается сложной. В недавнем исследовании способности МРТ точно различать эти три наиболее распространенные интрамедуллярные опухоли спинного мозга удалось достичь точности 89%.

Глиомы (эпендимомы и астроцитомы) выглядят гипо- или изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Кроме того, при использовании контрастирующего вещества сигнал от этих двух опухолей усиливается. Редкая субэпендимома имеет сходные взвешенные по T1 и T2 МРТ сканы, может иметь связанную сирингомиелическую полость и, как правило, расположена эксцентрично; если она накапливает контрастирующее вещество, то слабо.

Эпендимомы, как правило, расположены в центре спинного мозга и демонстрируют симметричное расширение с диффузным гетерогенным усилением. Они, как правило, занимают всю ширину спинного мозга. **Астроцитомы**, по сравнению с этим, как правило, расположены эксцентрично, могут иметь экзофитный компонент. Рентгенологически они не имеют четко определенных границ, но можно увидеть большие лежащие рядом кисты. Полярные кисты могут появляться и иметь низкую интенсивность сигнала на изображениях, взвешенных по T1, и высокую интенсивность сигнала на изображениях, взвешенных по T2. Внутридуральное кровоизлияние может встречаться при обоих типах глиомы, но более вероятно при эпендимоме, причем характеристики визуализации зависят от возраста кровоизлияния и возможного вторичного развития сиринкса.

Гемангиобластомы — сильно васкуляризованные опухоли, которые могут быть окружены значительным отеком. Они связаны с сирингомиелией, могут быть обнаружены на любом уровне позвоночника и чаще всего спорадические. На МРТ при гемангиобластомах есть узелки, которые кажутся изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях с однородным контрастным усилением, в отличие от обычного гетерогенного контрастного рисунка эпендимом и астроцитом.

Визуализация сосудов или даже спинальная ангиография могут быть полезны для определения питающих сосудов и визуализации связанных с ними расширенных пилальных вен из-за сосудистого шунтирования, а также для рассмотрения вопроса о предоперационной эмболизации при опухолях с высокой степенью васкуляризации.

Метастатические интрамедуллярные опухоли хорошо инкапсулированы и редко сопровождаются кистозными изменениями или внутрипротоковым кровоизлиянием. Чаще всего они проявляются в виде единичных поражений грудного отдела спинного мозга, но могут быть множественными или присутствовать в шейном и поясничном отделах позвоночника. Метастатические поражения часто расположены эксцентрично в спинном мозге и расширяют его паренхиму, что заметно на миелограмме и четко видно на магнитно-резонансной томограмме. МРТ — предпочтительный метод визуализации в данном случае. Описаны признаки «оболочка» и «пламени», помогающие дифференци-

ровать интрамедуллярные метастазы от первичных опухолей спинного мозга. Симптом «ободка» — полный или частичный ободок усиления при применении гадолиния; симптом «пламени» — плохо определенная область усиления при применении гадолиния в форме пламени на верхнем или нижнем краю опухолевого поражения. Метастазы чаще всего изоинтенсивны по отношению к спинному мозгу в режиме T1 и гиперинтенсивны в режиме T2. Величина отека может быть непропорциональна размеру опухоли, об этом свидетельствует обширная гиперинтенсивность в режиме T2, которая может быть в среднем в 3,6 раза больше, чем опухоль. У пациентов с раком в анамнезе и интрамедуллярным поражением спинного мозга следует заподозрить метастатическую интрамедуллярную опухоль в рамках дифференциальной диагностики.

Олигодендроглиомы характеризуются нечеткими границами, отсутствием перитуморального отека и небольшой гиперинтенсивностью изображения, взвешенного по T1.

Липомы обладают характеристиками визуализации, аналогичными характеристикам жировой ткани (высокая интенсивность T1-взвешенного изображения).

Лечение

Пациентам без симптомов, у которых опухоль обнаружили случайно, при МРТ, показано динамическое наблюдение и контрольные МРТ каждые 6–12 мес. Показания к операции — наличие неврологических симптомов и/или признаки прогрессии опухоли по данным нейровизуализации. Всем остальным пациентам с впервые выявленной интрамедуллярной опухолью показано удаление опухоли. Цель операции — радикальное удаление для ограниченных опухолей, максимальная редукция объема для инфильтративных опухолей (астроцитомы, анапластическая астроцитомы, глиобластома, ганглиоастроцитомы) не в ущерб функциональному статусу пациента.

Медицинская реабилитация пациентов при опухолях спинного мозга

Реабилитацию можно начинать в максимально ранние сроки. Уже в условиях реанимационного отделения она помогает избежать осложнений (пролежней, пневмонии и др.) и поддержать жизненно важные функции.

После проведения хирургического лечения интрамедуллярной опухоли, при условии стабильного соматического и неврологического состояния пациентам рекомендовано проводить ранние реабилитационные мероприятия в условиях стационара, в котором проведено хирургическое лечение. Цель реабилитации на этом этапе — восстановление неврологического дефицита, повседневной активности, навыков самообслуживания. Первые две недели после операции режим занятий должен быть щадящим. В зависимости от потребностей пациента и клинической ситуации проводят кинезиотерапию, механотерапию, эрготерапию, психологическое консультирование.

Далее в течение 3 мес при отсутствии клинико-рентгенологических признаков рецидива или продолженного роста опухоли рекомендовано реабилитационное лечение в условиях специализированного реабилитационного центра или в санаторно-курортных условиях.

Особенности наблюдения

Пациентам с доброкачественными опухолями вне зависимости от радикальности удаления необходимо только динамическое наблюдение и периодическая МРТ.

Срок первого МРТ исследования — через 3 мес, далее — не реже 1 раза в год, учитывая клиническую необходимость. МРТ выполняют периодически пожизненно, не реже 1 раза в 5 лет.

Пациенты со злокачественными опухолями спинного мозга наблюдаются у нейроонколога и проходят лечение в соответствии с принятыми протоколами.

Метастатическое поражение позвоночника

Позвоночник — та часть опорно-двигательного аппарата, в которую опухоли метастазируют чаще всего. Грудной отдел позвоночника вовлекается наиболее часто, за ним следуют поясничный отдел позвоночника и шейный отдел позвоночника. Большинство патологических переломов позвонков происходит в диапазоне T_{v1}–L_{iv}, за которым следует T_{x1}–L_i. В шейном отделе позвоночника переломы встречаются реже. Пик заболеваемости отмечен у пациентов в возрасте 40–65 лет, что связано с высоким риском развития рака в этом возрасте. Различные типы первичного рака, метастазирующие в позвоночник, перечислены в табл. 22.4. Гистопатологические исследования показали, что распространенность метастатических опухолей позвоночника у пациентов с запущенным раком составляет 30–90%. Примечательно, что возникновение костных метастазов увеличивается параллельно с увеличением выживаемости пациентов на фоне развития методов лекарственной терапии. Обычно распространение метастазов происходит гематогенно в центр тела позвонка. Благодаря первоначальному взаимодействию между факторами, связанными с опухолью, и внутренними костными клетками, такими как остеокласты, образуется очаг инвазии. Чаще всего опухоль распространяется назад, часто вовлекая ножки, и это важный момент для понимания хирургического лечения метастазов в позвоночнике, которые потребовали бы стабилизации позвоночника. В связи с этим винтовая фиксация через пораженные ножки часто неоптимальна и требует расширения сращения нескольких сегментов выше и ниже очага поражения. Как правило, кровоснабжение метастатического очага происходит из педикулярных артерий, что делает селективную эмболизацию с помощью интервенционных процедур жизнеспособным вариантом лечения. Лечение метастазов в позвоночнике, как правило, паллиативное и состоит из комбинации медикаментозной терапии (глюкокортикоиды, обезболивающие и химиотерапия), лучевой терапии и хирургического вмешательства.

Таблица 22.4. Распространенность метастазов первичных опухолей разного типа в позвоночник

Тип первичной опухоли	Распространенность метастатического поражения позвоночника в популяции, %
Рак легкого	12,8
Глиомы и менингиома опухоли	5,44

Окончание табл. 22.4

Тип первичной опухоли	Распространенность метастатического поражения позвоночника в популяции, %
РМЖ	1,9
Рак желудка	1,77
РПЖ	1,49
Рак печени	1,08
Метастазы без первичного очага	0,81
Другие метастатические опухоли	5,31

Клиническая картина

Главные причины снижения качества жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника — выраженный болевой синдром и нарушение движений в конечностях.

Как правило, появляется прогрессирующая и неослабевающая боль, которая не облегчается отдыхом и часто усиливается ночью. Боль обычно имеет по крайней мере один из трех признаков:

- ▶ постоянная и локализованная;
- ▶ корешковая;
- ▶ осевая.

Боль часто сопровождается нарушением функционирования и инвалидностью. Обычно она мучительная, требует высоких доз наркотических анальгетиков.

Локализованную боль, как правило, считают результатом растяжения надкостницы, возникающим при росте опухоли, и обычно лечат с помощью облучения, так как этот вид терапии эффективно уменьшает размер опухоли. Корешковая боль вызывается опухолью, прижатой к нервному корешку. Ее также устраняют с помощью лучевой терапии, но ее можно купировать блокадами нервных корешков. Осевая боль, чаще всего связанная с механической нестабильностью позвоночника или патологическим переломом тела позвонка, усиливается при физической нагрузке, но облегчается при отдыхе. Осевую боль обычно лечат хирургической стабилизацией позвоночника.

Компрессионные переломы грудной или грудопоясничной области приводят к выраженному кифозу. При отсутствии своевременного лечения развивается миелопатия (сдавливанию спинного мозга), неврологический дефицит быстро прогрессирует до параплегии или тетраплегии. Миелопатия начинается как гиперрефлексия, с рефлекса Бабинского и клонусов, прогрессирует до слабости, потери проприоцептивной, болевой и температурной чувствительности ниже уровня компрессии спинного мозга.

Вегетативная дисфункция также может быть результатом компрессии спинного мозга или сжатия конского хвоста опухолью или элементами деструкции позвоночного столба. Безболезненная задержка мочи предполагает неврологическую причину. Изолированная потеря функции кишечника и мочевого

нулярн при отсутствии двигательных или сенсорных симптомов чаще всего возникает в результате сдавления медулярного конуса (кончик спинного мозга примерно на уровне L_1) или опухоли крестца. В других сегментах спинного мозга потерю вегетативных функций часто обнаруживают с опозданием. В этот период происходит необратимое повреждение спинного мозга, поэтому первостепенная задача врача в этом случае — МРТ позвоночника при появлении первых подозрительных симптомов. Диагностированную компрессию спинного мозга считают поводом для неотложного хирургического лечения с целью предупреждения возможного неврологического дефицита.

Диагностика

Самый простой и легко доступный тест для оценки онкологического пациента с болями в шее или спине — рентгенография позвоночника. Однако чувствительности и специфичности простых передних, задних и боковых изображений часто недостаточно. Необходимо не менее 50% эрозии кости, прежде чем можно будет заметить костную аномалию на рентгенограмме. Рентгенография хорошо выявляет компрессионные и разрывные переломы вследствие метастаза. С помощью простых рентгенограмм можно идентифицировать сагиттальные (кифоз) и корональные (сколиоз) деформации плоскости позвоночника; причем эти деформации позвоночника можно не заметить на компьютерных или магнитно-резонансных томограммах, полученных в положении лежа. Динамические снимки можно использовать для выявления нестабильности, хотя они редко необходимы и могут подвергнуть пациента риску прогрессии травмы спинного мозга. После операции простая рентгенография — лучший способ визуализации для оценки выравнивания позвоночника и структурной целостности установленных конструкций.

МРТ позвоночника — «золотой стандарт» для диагностики данных поражений. МРТ показывает границы опухоли, вовлеченные уровни и проходимость, деформации канала, а также может рассказать об этиологии метастазирования. Однако она не всегда возможна (например, когда у пациента имплантирован кардиостимулятор). В этом случае можно выполнить миелографию с КТ или без нее.

ПЭТ также можно использовать для визуализации метастатических опухолей позвоночника.

Появление любых новых симптомов в области позвоночника у пациента с онкологическим заболеванием — однозначное показание к проведению МРТ всего позвоночника с контрастированием в срочном порядке. Обычно для поиска спинальных метастазов используют последовательности изображений в T1- и T2-взвешенных режимах. Опухоль на T1-взвешенном изображении гипointенсивна по отношению к нормальному сигналу костного мозга. На стандартном T2-взвешенном изображении опухоль гиперинтенсивна по отношению к костному мозгу и создает эффект миелограммы, когда спинномозговая жидкость кажется гиперинтенсивной.

Раньше, когда МРТ не была широко доступным методом, лучшими диагностическими методами для оценки острой компрессии спинного мозга были

миелограмма и КТ. Риски, связанные с миелографией, в том числе развитие острой неврологической декомпенсации у пациентов с блоком оттока спинномозговой жидкости, уменьшили ее роль. КТ по-прежнему используют для оценки степени разрушения кости и того, является ли кость или опухоль причиной сдавления спинного мозга. У пациентов, которым была проведена реконструкция позвоночника с использованием металлических инструментов, в том числе титана, часто бывает трудно получить точные изображения позвоночного канала с помощью МРТ. Для визуализации этих пациентов продолжают использовать КТ-миелографию. Новые композитные сплавы, такие как углеродное волокно, улучшат визуализацию с помощью МРТ в будущем и еще больше уменьшат роль миелографии.

У пациентов, у которых выявлен спинальный метастаз как первый признак онкологического заболевания, применяют дополнительные методы обследования: спиральную КТ грудной, брюшной полостей и органов таза с контрастным усилением — внутривенным и пероральным; УЗИ щитовидной железы, почек, надпочечников, предстательной железы, матки и яичников, мочевого пузыря; колоноскопию и ирригографию, эзофагогастродуоденоскопию и эзофагогастрографию; однофотонную эмиссионную ПЭТ/КТ и диффузионную МРТ всего тела.

При наличии метастазов в позвоночнике по данным выше перечисленных методов обследования без первично выявленного очага, для уточнения диагноза показано проведение биопсии опухоли позвонка с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием препарата. На основании полученных данных опухоль верифицируют как метастатическую опухоль без первичного очага.

Лечение

Средняя выживаемость пациентов с метастатическими опухолями позвоночника составляет 7 мес, в то время как у пациентов с эпидуральным распространением — всего 3–6 мес. Такая короткая продолжительность жизни приводит к тому, что пациенты подходят для режимов паллиативного лечения, а не для противоопухолевой терапии. Основная цель лечения при метастатических опухолях позвоночника — восстановление или сохранение неврологических функций, облегчение боли и поддержание или повышение стабильности позвоночника. Исключение — медленно растущие одиночные метастатические опухоли (например, почечноклеточный рак), для которых вариантом лечения может быть хирургическое лечение в объеме радикального удаления. На выбор тактики лечения влияют тип и агрессивность первичной опухоли, а также чувствительность опухоли к специфической медикаментозной или радиотерапии.

Хирургическое лечение

Роль хирургического лечения в ведении больных с метастазами в позвоночнике все еще изучают. Использование ламинэктомии в качестве начальной терапии либо самостоятельно, либо в сочетании с адъювантным облучением дало относительно плохие результаты. Ламинэктомия не предусматривает воздействие на резецируемую боковую и переднюю эпидуральную или позво-

ночную опухоль тела позвонка. Кроме того, резекция задних элементов без инструментария часто приводит к прогрессирующему кифозу и увеличению неврологического дефицита.

Неплохие результаты были получены при хирургическом лечении с использованием методов, которые обеспечивают более радикальную резекцию опухоли, нежели ламинэктомия. Реконструкция после этих агрессивных подходов теперь возможна с использованием жесткой задней сегментарной фиксации. К таким хирургическим подходам относят передний, транскавитарный и заднебоковой, а также транспедикулярный. Решение об использовании конкретного хирургического подхода зависит от расположения опухоли (эпидурально или параспинально), типа требуемой реконструкции, сопутствующих заболеваний пациента, степени заболевания и знаний хирурга.

Передние транскавитарные подходы можно использовать для лечения опухолей в любом сегменте позвоночника. Конкретный подход зависит от задействованного уровня позвоночника. Например, высокий грудной отдел позвоночника (от T_1 до T_{IV}) можно оперировать с помощью срединной стернотомии, средний грудной отдел позвоночника (от T_{IV} до T_x) — с помощью стандартной торакотомии, а нижний грудной отдел позвоночника (от T_{XI} до T_{XII}) — с помощью торакоабдоминального доступа. Что касается резекции опухоли, передние транскавитарные подходы направлены на переднюю параспинальную опухоль, опухоль тела позвонка и переднюю или одностороннюю эпидуральную опухоль на стороне доступа. Реконструкцию чаще всего выполняют с помощью метилметакрилатных и штеймановских штифтов, аутологичного костного трансплантата или клеток с добавлением передней фиксирующей пластины, такой как Z-пластина (Danek; Мемфис, Теннесси). Передний доступ может сопровождаться ламинэктомией или заднебоковым доступом для максимальной резекции опухоли и окружного сращения.

Заднебоковой доступ используют в основном для резекции опухоли в грудном и поясничном отделах позвоночника. Задний разрез по средней линии и резекция пластинки идентичны ламинэктомии. Затем удаляют дополнительную кость, включая ножку и фасеточный сустав, чтобы обеспечить относительно широкое воздействие на тело позвонка. Эпидуральную опухоль и опухоль тела позвонка затем можно частично удалить. Реконструкцию чаще всего выполняют при длительной задней сегментарной фиксации и ее можно дополнить передней стойкой, как правило, метилметакрилатными и штеймановскими штифтами. Заднебоковой доступ может быть показан пациентам с поражением трех столбов, многоуровневой опухолью тела позвонка или эпидуральной опухолью, опухолью тела позвонка с двусторонней или окружной эпидуральной компрессией спинного мозга или серьезной деформацией позвоночника.

По классификации хирургических методов лечения метастатических опухолей позвоночника Глобальной группы по изучению опухолей позвоночника все операции делят на паллиативные, субтотальные и тотальные.

К паллиативным относят операции, направленные на декомпрессию спинного мозга или/и стабилизацию позвоночника (ламинэктомия без удаления опухоли).

К субтотальным операциям относят операции, которые предполагают парциальное внутриопухолевое удаление для создания наибольшей декомпрессии нервных структур:

- ▶ корпорэктомию с парциальным удалением опухоли отдельными фрагментами;
- ▶ ламинэктомию с парциальным удалением опухоли отдельными фрагментами.

К тотальным операциям относят вертебрэктомию.

Нерадикальная вертебрэктомия — вертебрэктомия методом удаления отдельными фрагментами или частичное удаление непораженного участка кости отдельными фрагментами с иссечением большей части опухоли.

Радикальная операция предполагает удаление опухоли единым блоком вместе с прилежащими тканями не менее чем на 2,5 см. К радикальным относят операции, выполненные методом резекции единым блоком.

Резекция опухоли и фиксация позвоночника привели к значительному улучшению результатов лечения: как к уменьшению боли, связанной с опухолью, так и к решению механических проблем. Несколько серий отчетов о результатах лечения боли показали улучшение в 76–100% случаев. Неврологические результаты аналогичны при использовании как переднего, так и заднебокового подходов. Функциональные и неврологические улучшения наблюдали у 50–76% пациентов. Кроме того, пациенты без предшествующего неврологического дефицита, которых прооперировали, сохранили функцию более чем в 95% случаев.

Для лечения метастатических опухолей позвоночника также используют различные формы малоинвазивных хирургических вмешательств: радиочастотную абляцию, чрескожную криоабляцию, имплантацию лучевых гранул (брахиотерапию).

Комбинированное лечение (хирургическое лечение + лучевая терапия)

По данным литературы, комбинация хирургической декомпрессии передним доступом и последующей лучевой терапией ассоциируется с лучшими клиническими результатами (регресс неврологических симптомов происходит в 75% случаев) по сравнению с лучевой терапией или ламинэктомией отдельно. Используя передовые лучевые методы, хирурги могут уменьшить объем хирургического вмешательства и избежать обширных операций. Недавние исследования подтвердили, что гибридный подход хирургии и радиохимирии — безопасный и эффективный вариант лечения.

Чтобы избежать послеоперационного прогрессирования опухоли, лучевую терапию проводят как можно скорее после операции на позвоночнике. Поскольку облучение может ухудшить процесс послеоперационного заживления, между операцией и лучевой терапией рекомендован интервал не менее 1–2 нед. Отсроченная послеоперационная лучевая терапия может быть связана с риском рецидива остаточной опухоли или снижением чувствительности к облучению. Однако на практике существует несколько причин (таких, как слабость пациента, плохое общее состояние здоровья, перегруженность пер-

сонала отделения лучевой терапии), по которым некоторые пациенты не проходят послеоперационную лучевую терапию в течение рекомендованного периода времени, получая ее через 3—4 нед после операции.

Лучевая терапия

Лучевая терапия давно зарекомендовала себя как успешное средство для облегчения боли у пациентов с метастатическими поражениями позвоночника. После лучевой терапии уменьшается применение анальгетиков и достигается локализованный контроль над заболеванием с минимальными побочными эффектами.

Высокочувствительными к радиации считают лимфомы, миеломы, семиномы и нейробластомы. Рак молочной и рак предстательной желез считают умеренно радиочувствительными. Неврологические функции после лучевой терапии улучшаются у 50—70% пациентов.

Лучевая терапия — единственный вариант лечения для пациентов, которые имеют радиочувствительные опухоли, имеют противопоказания к оперативному лечению или имеют плохой прогноз выживаемости. Считают, что лучевая терапия превосходит хирургию, когда опухоли поражают более одного позвонка или окружающие мягкие ткани.

Однако лучевая терапия связана с некоторыми серьезными и даже опасными для жизни осложнениями, такими как глубокая инфекция и отек нервного корешка, радиационная саркома; кроме того, механические структурные изменения в позвоночнике после лучевой терапии могут привести к перелому позвонка. Облегчение боли может развиваться не сразу (до 2 нед после процедуры); при этом лучевая терапия не исправляет существующие биомеханические нарушения и не стабилизирует позвоночник. Кроме того, лучевая терапия неэффективна для предотвращения неминуемого разрушения тела позвонка; почти у половины пациентов, проходящих лучевую терапию, впоследствии возникают компрессионные переломы. Из-за этих недостатков считают, что, когда пациенты соответствуют клиническим критериям для хирургического вмешательства, роль лучевой терапии заключается в адъювантной терапии. Добавление процедуры стабилизации позвоночника в программу лучевой терапии имеет решающее значение для лечения осевой боли и обеспечения неврологического восстановления.

Лучевую терапию лучше всего проводить через 1—3 нед после процедуры стабилизации позвоночника, поскольку это снижает риск послеоперационных осложнений, особенно раневой инфекции и расхождения раны.

Хорошие результаты возможностей лучевой терапии для снятия компрессии спинного мозга были показаны в исследовании Magazano et al. Авторы проводили лучевую терапию короткими курсами по 16 Гр за две фракции (8 Гр × 2 сут) и по 15 Гр за три фракции (5 Гр × 3 сут; 3 Гр × 5 сут). В постлучевом периоде регресс неврологических симптомов (восстановление движений в ногах) наблюдали у 35% пациентов, снижение интенсивности боли — у 57% пациентов. Медиана общей выживаемости составила 4 мес. Эффективность проведения лучевой терапии зависела от гистологической принадлежности опухоли. Так, восстановление функции движений наблюдали у пациентов с радиочувстви-

тельной опухолью чаще, чем у пациентов с радиорезистентной опухолью: неврологический статус в постлучевом периоде улучшился у 70% пациентов с метастазами РМЖ, испытывающих слабость в ногах, в то время как среди пациентов с гепатоцеллюлярным раком восстановление движения отмечено только у 20% пациентов.

Лучевая терапия как самостоятельный вариант лечения показана при отсутствии:

- ▶ патологического перелома позвонка;
- ▶ нестабильности позвоночника;
- ▶ деформации и угрозы костной компрессии спинного мозга.

Стандартная лучевая терапия при метастазах в позвоночнике — ежедневно 300 фракций 10 кГр до общей дозы 3000 кГр. Используют либо одно заднее поле, либо противоположные поля для охвата вовлеченного сегмента плюс один-два уровня выше и ниже этой вовлеченной области. Фактором, ограничивающим увеличение дозы, служит переносимость лучевой терапии спинным мозгом и конским хвостом. Более высокие дозы облучения подвергают пациента повышенному риску развития патологической лучевой миелопатии.

Появление стереотаксической радиохирургии позволило уменьшить ионизирующее воздействие на окружающие ткани и снизить риск постлучевых осложнений. Стереотаксическая радиохирургия — безопасный и эффективный метод местного контроля опухоли. Технические усовершенствования, в том числе программное обеспечение для доставки и обработки излучения с модуляцией интенсивности и направленным изображением, позволили радиохирургии стать конкурентоспособным методом. Недавние исследования показали, что однократный сеанс стереотаксической радиохирургии в высоких дозах обеспечивает длительный долгосрочный контроль метастазирования в позвоночнике независимо от результатов гистологического исследования и размера опухоли; единственный значимый фактор — доза облучения. Таким образом, стереотаксическая радиохирургия может быть эффективна даже при таких метастатических опухолях позвоночника, которые ранее считали радиорезистентными.

Стереотаксическая радиохирургия — хороший метод лечения одиночных метастазов при отсутствии компрессии спинного мозга; контроля опухоли с помощью этого метода удается добиться в 84–88% случаев. Благодаря такой эффективности стереотаксическая радиохирургия при лечении одиночных метастазов заменила оперативные вмешательства, такие как тотальная блочная спондилэктомия. У пациентов с выраженной компрессией спинного мозга радиохирургию можно применять после оперативного вмешательства и стабилизации позвоночника. В целом эффективность стереотаксической радиохирургии изменила парадигму лечения метастазов в позвоночнике и заставила пересмотреть роль и масштабы хирургического лечения при метастатических опухолях позвоночника.

Медикаментозная терапия

В зависимости от быстроты и серьезности неврологического нарушения к лечению пациентов с метастатическими опухолями позвоночника можно добавлять глюкокортикоиды. Это позволяет уменьшить отек, улучшить

локальный кровоток и временно улучшить функцию нижних конечностей. В клинических испытаниях было показано, что дексаметазон уменьшает боль и симптомы. Однако точная доза, которая принесла бы наибольшую пользу пациенту, неизвестна. В исследовании при сравнении болюсной дозы дексаметазона в 100 мг с начальной болюсной инъекцией 10 мг дексаметазона более значительного клинического эффекта при более высокой дозе не наблюдали. Хорошей начальной дозой считают болюсную дозу 10 мг внутривенно с последующей поддерживающей дозой 4 мг каждые 6 ч в течение 2 нед, если больной хорошо переносит такую терапию. Осложнения от глюкокортикоидов включают гипергликемию, желудочно-кишечное кровотечение, перфорацию кишечника и вазкулярный некроз бедра.

Для лечения гиперкальциемии и профилактики осложнений, связанных с метастатическими опухолями позвоночника, такими как патологические переломы и сдавление спинного мозга, широко используют бисфосфонаты. Прикрепляясь к поверхности кости, бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, что приводит к уменьшению поглощения костной ткани и связанному с опухолью остеолизу. Кроме того, было показано, что бисфосфонаты обладают антиангиогенезирующим и противоопухолевым действием.

Недавнее исследование показало, что у больных РМЖ, получавших золендроновую кислоту (бисфосфонат III поколения), частота переломов снижается и время до первого перелома заметно удлиняется. Более того, за 5 лет частота переломов у пациентов снизилась до нормального уровня.

Деносумаб — моноклональное антитело к активатору рецептора лиганда NF- κ B (RANK-L), который играет значительную роль в формировании и дифференцировке остеокластов. Именно поэтому деносумаб предотвращает разрушение кости метастазом, эффективно бисфосфонаты.

Химиотерапия имеет ограничения при некоторых видах метастатических опухолей, за исключением химиочувствительных опухолей (таких, как миелома, лимфома и герменативно-клеточные опухоли). При этих опухолях химиотерапию можно использовать в качестве основного метода лечения пациентов даже при эпидуральной компрессии с последующим дополнением в случае необходимости лучевой терапией или хирургическим лечением.

Глава 23

ОСНОВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

23.1. ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Детские онкологические заболевания существенно отличаются от онкологических заболеваний взрослых, как по заболеваемости и смертности, так и по подходам к лечению. Ребенок — постоянно растущий и развивающийся организм, на каждом возрастном этапе имеющий определенные морфологические, физиологические и психологические особенности.

Детские онкологические заболевания, как и онкологические заболевания в целом, — глобальная проблема. Мировая статистика показывает, что число новых случаев злокачественных новообразований у детей растет. При этом 90% детской смертности приходится на страны с ограниченными ресурсами и менее развитой экономикой, то есть успех лечения детских опухолей во многом зависит от наличия современных технологий и медикаментов. Например, исследование, проведенное в 58 странах мира, показало, что доступность детской паллиативной помощи напрямую зависит от уровня финансирования здравоохранения. Качественное обезболивание доступно менее чем в 50% случаев. На промышленно развитые страны приходится более 90% всех назначенных обезболивающих препаратов.

Детские канцер-регистры значительно отличаются от взрослых, в первую очередь относительной редкостью детских злокачественных новообразований. Показатели заболеваемости различаются между этническими группами, как внутри одной страны, так и между странами с аналогичным этническим составом. Эти различия связаны с генетической предрасположенностью, ранним или поздним воздействием инфекционных заболеваний и другими факторами окружающей среды. Расово скорректированное популяционное исследование заболеваемости в пяти штатах США показало, что у чернокожих риск развития рака ниже на 28%, чем у белых, тогда как у азиатов и латиноамериканцев этот риск ниже только на 15%. Дети от смешанных браков также имеют низкий риск развития рака. Эти различия характерны и для специфических новообразований. По сравнению с белыми, дети от чернокожих или смешанных браков имеют более низкий риск развития лимфобластного лейкоза. Дети азиатской расы и дети от смешанных браков имеют более низкий риск развития опухолей головного мозга. Возможно, эти различия обусловлены сочетанием генетических, этнических и социально-экономических факторов. Аналогичные данные были получены в пилотных эпидемиологических исследованиях, проведенных в странах с различным уровнем доходов.

23.2. ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Последние 50 лет в истории онкологии ознаменовались значительными успехами в области детской онкологии. Результаты научных исследований позволили достичь значительного прогресса в терапии злокачественных новообразований детского возраста. За этот период 5-летняя выживаемость постоянно увеличивалась и на сегодняшний день превышает 80% в развитых странах при всех видах опухолей. Ниже представлены исторические данные по эволюции лечения острого лимфобластного лейкоза, как наиболее изученного злокачественного новообразования у детей.

Таблица 23.1. Факторы, оказавшие влияние на прогресс в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей (M.M. Hudson, M.P. Link, J.V. Simone)

Период	Прогресс в лечении	Факторы, повлиявшие на изменение терапии
1960-е годы	Использование одного химиотерапевтического агента (метотрексат, меркаптопурин, винкристин, аспарагиназа, циклофосфамид, даунорубин и цитарабин). Первые попытки организации протоколов полихимиотерапии. Стандартизация фаз терапии (индукция ремиссии, консолидация, терапия ЦНС, поддерживающая терапия)	Демонстрация противолейкемического действия препаратов, влияющих на клеточный метаболизм. Понимание того, что применение только одного препарата дает временный ответ. Эмуляция комбинированной терапии резистентных форм туберкулеза на мышинных моделях. Понимание необходимости терапии, направленной на ЦНС с использованием краниального и краниоспинального облучения
1970-е годы	Введение антрациклинов в лечение ОЛЛ высокого риска. Демонстрация успеха терапии с использованием интенсификации и отсроченной интенсификации. Уменьшение частоты воздействия для профилактики патологий ЦНС	Понимание различий в патобиологии и исходах ОЛЛ. Принятие клинических факторов, влияющих на исход лечения (возраст на момент постановки диагноза, исходное количество лейкоцитов, ответ на терапию). Выявление патобиологических различий при разных формах ОЛЛ, влияющих на исход (иммунофенотип, цитогенетика, хромосомные транслокации, хромосомная ploидность)
1980-е годы	Интеграция интенсификации с аспарагиназой в протоколы лечения ОЛЛ высокого риска. Ограничение применения элиподофиллотоксинов при лечении ОЛЛ у детей. Ограничение краниального облучения при ЦНС-негативном ОЛЛ	Понимание отсроченной нейрокогнитивной и нейроэндокринной токсичности после краниального облучения. Признание взаимосвязи между применением элиподофиллотоксинов при лечении ОЛЛ и последующим развитием острого миелоидного лейкоза. Демонстрация того, что интенсивная (тройная) интратекальная химиотерапия может поддерживать ремиссию ЦНС без краниального облучения у пациентов со стандартным риском ОЛЛ

Окончание табл. 23.1

Период	Прогресс в лечении	Факторы, повлиявшие на изменение терапии
1990-е годы	Применение иматиниба для лечения ОЛЛ с филадельфийской хромосомой. Введение дексаметазона в индукционную терапию. Снижение дозы профилактического краниального облучения. Понимание роли фармакогеномики пациента. Внедрение протоколов со стратификацией риска, основанных на патобиологии ОЛЛ	Идентификация новых противолейкозных таргетных препаратов на основе молекулярных и клеточных изменений, способствующих развитию лейкемии (например, BCR-ABL). Выявление связи между облучением и развитием вторичных опухолей. Выявление дозозависимой кардиотоксичности антрациклинов. Выявление дозозависимой гонадной токсичности циклофосфида. Демонстрация преимуществ дексаметазона по сравнению с преднизолоном в профилактике рецидивов ЦНС
2000-е годы	Персонализация терапии в зависимости от раннего ответа. Прекращение использования краниального облучения у большинства детей с ОЛЛ. Исследования по поиску молекулярных «мишеней» для новых лекарственных препаратов	Демонстрация прогностической ценности минимальной остаточной болезни. Выявление роли фармакогеномики в ответе на лечение острой и отсроченной токсичности. Идентификация новых подтипов лейкемии на основе аномалий клеточных сигналов

До 1950 г. у детей выделяли два типа лейкоза — острый лимфобластный лейкоз и острую миелоидную лейкемию. Подобный диагноз у ребенка в то время был практически «приговором» и приводил к смерти в течение 3 мес. В 1950–1960 гг. в лечении лейкемии произошли значительные изменения. С. Фарбер и его коллеги впервые использовали для лечения лейкемии у детей химиотерапию (аминоптерин, аналог метотрексата). Кроме того, Дж. Хиччингс и Г. Элион, впоследствии получившие Нобелевскую премию, в этот же период создали 6-меркаптопурин, который напрямую влияет на метаболизм ДНК. В этот же период был создан кортизон. Все эти препараты использовали в качестве монотерапии с нестойким ответом, после чего все пациенты умирали.

В 1958–1962 гг. были предложены первые варианты системной комбинированной терапии лейкемии у детей, которые были основаны на двух следующих фактах:

- ▶ резистентные к одному антибактериальному препарату формы туберкулеза «отвечали» на комбинацию из 2–3 препаратов;
- ▶ многообещающие исследования с применением L1210 у мышей были впервые опробованы на людях.

Системная комбинированная терапия позволила улучшить состояние больных (самочувствие и аппетит) и уменьшить проявления недостаточности костного мозга (исчезновение петехий). Однако впоследствии пациенты все же умирали от рецидива заболевания.

В 1960–1967 гг. врачи разработали диагностические критерии детской лейкемии. Они определили длительную ремиссию как «золотой стандарт» успеш-

ного лечения и определили подтипы заболевания на основе данных микроскопии. В это время на пути эффективной терапии было несколько препятствий:

- большое количество симптомов на момент постановки диагноза;
- неэффективность местного лечения;
- неблагоприятное воздействие на костный мозг как самого заболевания, так и методов его лечения.

Информация о патогенезе в этот период была довольно скудной, и в результате не было понимания, почему одни препараты эффективны, а другие — нет.

У многих гематологов в крупных медицинских центрах была сильная предвзятость к назначению детям химиотерапевтических препаратов (они всегда объясняли это «отравлением» пациентов), что означало ложную защиту детей от будущих мнимых страданий. Кроме того, было недоверие к клиническим испытаниям и протоколам, которые некоторые врачи называли медицинскими «поваренными книгами». Большой проблемой был также пессимизм и провинциальность ряда медицинских школ. Несмотря на эти трудности, в этот период был достигнут значительный прогресс: в клинической практике начали применять винкристин, аспарагиназу, циклофосфамид, даунорубин, цитарабин.

Позже был разработан пилотный протокол «Исследование V», который изменил подходы к лечению лейкемии у детей. Дизайн исследования включал использование максимально переносимых доз химиотерапевтических препаратов, агрессивную поддерживающую терапию и улучшенную профилактику патологий ЦНС. В качестве индукционной терапии назначали преднизолон и винкристин, за которыми следовала интенсивная фаза высоких доз меркаптопурина, метотрексата и циклофосфамида. Краниальное облучение сочетали с эндолюмбальным введением метотрексата. Благодаря такому подходу у 31 из 35 пациентов была достигнута полная ремиссия и были проведены все этапы лечения. Ни у одного из пациентов не случилось рецидивов в течение первых 6 мес; 50% пациентов находились в длительной ремиссии. Последующие исследования 1970-х годов показали, что общая выживаемость при комплексном лечении превышает 70%.

Развитие парадигмы риск-стратифицированной терапии

Благодаря разработке эффективного набора лекарств клинические испытания последних трех десятилетий были сосредоточены на стратификации пациентов по группам риска и использовании интенсивных режимов для определенных групп пациентов. Первичный ответ на лечение стали определять по минимальной остаточной болезни (количеству опухолевых клеток, остающихся в организме после достижения ремиссии), что наряду с данными фармакодинамики и фармакогеномики позволило разработать метод оценки чувствительности опухоли к лекарственным средствам. Эта технология позволила обеспечить более точную стратификацию групп риска.

Обсервационные исследования поздних эффектов терапии в длительном периоде среди пациентов с острым лимфобластным лейкозом были основной

движущей силой изменения подходов к лечению. Понимание специфического для детей порога кардиотоксичности антрациклинов способствовало разработке кардиопротекторных препаратов, что в свою очередь позволило применять антрациклины более длительно.

Дети, перенесшие острый лимфобластный лейкоз, во взрослой жизни имеют широкий спектр связанных с лечением стойких осложнений, влияющих на продолжительность и качество жизни. В отдельных исследованиях были определены факторы, влияющие на риск развития нейрокогнитивных, костных, сердечно-сосудистых, метаболических и других осложнений, а также факторы, связанные как с индивидуальными, так и с социально-демографическими особенностями каждого из пациентов.

Современные исследования в области детской онкологии направлены на определение молекулярно-генетических характеристик различных опухолей и выявление новых терапевтических мишеней. Однако организация таких исследований у детей с онкологическими заболеваниями сталкивается с рядом трудностей. Прежде всего это относительная редкость опухолей у детей, что служит сдерживающим фактором для разработки новых терапевтических агентов. Более того, биоразнообразие подтипов опухолей ограничивает набор достаточного количества пациентов для статистической достоверности исследований. При многих заболеваниях необходимо дальнейшее создание групп международного сотрудничества для определения эффективности новых агентов и создания доказательной базы, необходимой для подтверждения эффективности лечения в контролирующих органах.

23.3. ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статистические данные

До начала пандемии COVID-19, на конец 2019 г., в онкологических учреждениях России находились на диспансерном наблюдении 21 855 детей в возрасте 0–14 лет (в 2009 г. — 13 050), 27 896 детей в возрасте 0–17 лет (в 2009 г. — 16 942). В 2019 г. в России было выявлено 3182 злокачественных новообразования у детей до 15 лет (в 2009 г. — 2706), что составляет 0,5% всех впервые выявленных опухолей (в возрасте 0–17 лет — 3759, 3260 и 0,59% соответственно). При этом среди заболеваний лимфатической и кроветворной ткани доля детей в возрасте 0–17 лет составила 5,4%. Заболеваемость составила 12,3 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет (в 2009 г. — 12,7) и 12,4 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет (в 2009 г. — 12,5). При этом мальчики болеют в 1,1 раза чаще, чем девочки. У детей до 18 лет злокачественные новообразования активно выявили у 4,7% (в 2009 г. — 4,1%). Доля случаев, выявленных на IV стадии, составила 9,5% (в 2009 г. — 9,9%); однолетняя летальность — 7,3% (в 2009 г. — 12,2%). Доля случаев, выявленных на I–II стадиях, — 26,5% (в 2009 г. — 22,9%), в III стадии — 9,9% (2009 г. — 15,0%). Морфологическое подтверждение диагноза получено в 95,6% случаев (в 2009 г. — 91,7%).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения России (0–14 лет) в 2019 г. доля гемобластозов составила 45,3% (в 2009 г. — 43,6%); в возрасте 0–4 лет доля гемобластозов составила 40,5% (в 2009 г. — 41,4%); в возрасте 5–9 лет — 51,7% (2009 г. — 47,2%); в возрасте 10–14 лет — 46,4% (в 2009 г. — 43,6%); в возрасте 0–17 лет — 44,6% (2009 г. — 43,9%).

Солідные опухоли у детей до 15 лет встречались в 54,7% случаев. Наиболее частые локализации солідных опухолей у детей — злокачественные новообразования головного мозга и других отделов нервной системы, на долю которых приходится 15,5% (494 случая) всех новообразований и 28,4% солідных опухолей.

Доля рака почки составила 6,3% (201 случай) среди всех злокачественных опухолей и 11,5% среди солідных опухолей.

Злокачественные новообразования мягких тканей составили 6,0% (190 случаев) всех новообразований и 10,9% солідных опухолей.

Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей составили 4,8% (153 случая) всех злокачественных новообразований и 8,8% солідных опухолей.

Злокачественные новообразования глаза и его придатков составили 2,9% (93 случая) всех злокачественных новообразований и 5,3% солідных опухолей.

Злокачественные новообразования щитовидной железы составили 1,8% (58 случаев) всех злокачественных новообразований и 3,3% солідных опухолей.

В общей структуре онкологической заболеваемости доля рака яичников составила 0,9% (28 случаев), рака яичка — 0,7% (23 случая).

Стандартизованный показатель заболеваемости детей до 15 лет составил 12,3: мальчиков — 13,0 (в 2009 г. — 13,7), девочек — 11,5 (в 2009 г. — 11,8). За 10-летний период стандартизованный показатель заболеваемости не вырос. Статистически значимое повышение риска развития злокачественных новообразований среди детского населения отсутствует (0,18% в 2019 г.). В 2019 г. выявлен 1441 случай гемобластоза у детей до 15 лет. Стандартизованный показатель заболеваемости у мальчиков несколько выше (6,4), чем у девочек (4,7). В 2019 г. выявлен 1741 случай солідных опухолей; стандартизованный показатель заболеваемости для мальчиков — 5,2, для девочек — 5,3.

В 2019 году в России от всех причин умерло 14 683 ребенка в возрасте до 18 лет. Основными причинами смерти были травмы и отравления (27,1%), некоторые состояния, возникающие в перинатальном периоде (25,6%), врожденные аномалии, деформации и хромосомные аномалии (13,8%), заболевания нервной системы (8,4%), злокачественные новообразования (5,7%), болезни органов дыхания (4,6%).

В 2019 г. в России от злокачественных новообразований умерли 842 ребенка в возрасте 0–17 лет (2,8 на 100 000 детей). Максимальные показатели смертности (табл. 23.2) — от злокачественных новообразований кроветворной и лимфатической ткани (0,88 на 100 000 детей), в том числе от лейкемии (0,76), оболочки головного и спинного мозга (0,86).

Кумулятивный риск смерти от злокачественного новообразования в возрасте 0–14 лет в 2019 г. составил 0,04%, в возрасте 0–17 лет — 0,01%.

Таблица 23.2. Детская смертность от злокачественных новообразований в 2019 г.

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ-10	Пол	Абсолютное число случаев		Удельный вес, %		Показатель на 100 000 населения			
			0-14	0-17	0-14	0-17	Стандартизованный		«Грубый»	
							0-14	0-17		
Злокачественные новообразования, всего	C00-96	Оба пола	715	842	100,00	100,00	2,80	2,82	2,76	2,78
		М	415	489	100,00	100,00	3,14	3,16	3,12	3,15
		Ж	300	353	100,00	100,00	2,45	2,45	2,38	2,39
Губа, полость рта, глотка	C00-14	Оба пола	1	3	0,14	0,36	0,00	0,01	0,00	0,01
		М	1	2	0,24	0,41	0,01	0,01	0,01	0,01
		Ж	0	1	0,00	0,28	0,00	0,01	0,00	0,01
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	Оба пола	12	15	1,68	1,78	0,05	0,05	0,05	0,05
		М	6	7	1,45	1,43	0,04	0,04	0,05	0,05
		Ж	6	8	2,00	2,27	0,05	0,05	0,05	0,05
Органы дыхания и грудной клетки	C30, C31, C37-C39	Оба пола	16	21	2,24	2,49	0,06	0,07	0,06	0,07
		М	9	14	2,17	2,86	0,07	0,09	0,07	0,09
		Ж	7	7	2,33	1,98	0,06	0,05	0,06	0,05
Кости и суставные хрящи	C40, C41	Оба пола	43	64	6,01	7,60	0,16	0,21	0,17	0,21
		М	28	38	6,75	7,77	0,20	0,24	0,21	0,24
		Ж	15	26	5,00	7,37	0,12	0,18	0,12	0,18
Мезотелиальные и мягкие ткани	C45-C49	Оба пола	110	121	15,38	14,37	0,44	0,41	0,42	0,40
		М	66	72	15,90	14,72	0,51	0,47	0,50	0,46
		Ж	44	49	14,67	13,88	0,37	0,35	0,35	0,33
Почка	C64	Оба пола	18	18	2,52	2,14	0,07	0,06	0,07	0,06
		М	11	11	2,65	2,25	0,09	0,07	0,08	0,07
		Ж	7	7	2,33	1,98	0,06	0,05	0,06	0,05

Описание табл. 23.2

Локализация, морфологическая форма	Код МКБ-10	Пол	Абсолютное число случаев		Удельный вес, %		Показатель на 100 000 населения			
			Удельный вес, %		Стандартизованный			-Грубый-		
			0-14	0-17	0-14	0-17	0-14		0-17	0-17
Головной мозг и другие отделы ЦНС	C70-C72	Оба пола	235	262	32,87	31,12	0,91	0,87	0,91	0,87
		М	125	141	30,12	28,83	0,94	0,90	0,94	0,91
		Ж	110	121	36,67	34,28	0,89	0,83	0,87	0,82
Болезнь Ходжкина	C81	Оба пола	3	6	0,72	1,23	0,01	0,02	0,01	0,02
		М	3	6	0,72	1,23	0,02	0,04	0,02	0,04
		Ж	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Неходжкинская лимфома	C82-C86	Оба пола	24	30	3,36	3,56	0,09	0,10	0,09	0,10
		М	21	24	5,06	4,91	0,15	0,15	0,16	0,15
		Ж	3	6	1,00	1,70	0,02	0,04	0,02	0,04
Лейкемии	C91-C95	Оба пола	195	231	27,27	27,43	0,77	0,78	0,75	0,76
		М	108	132	26,02	26,99	0,82	0,86	0,81	0,85
		Ж	87	99	29,00	28,05	0,71	0,69	0,69	0,67
Лимфатическая и кро- ветворная ткань	C81-96	Оба пола	223	268	31,19	31,83	0,87	0,90	0,86	0,88
		М	132	162	31,81	33,13	1,00	1,05	0,99	1,04
		Ж	91	106	30,33	30,03	0,74	0,74	0,72	0,72

Кадровое обеспечение

На 2020 год более 260 врачей в РФ имели сертификаты детского онколога. Наибольшее количество детских онкологов — в Центральном федеральном округе (34,7%), из них 63 (70%) — в Москве, а также в Северо-Западном федеральном округе (12,4%), из них 25 (80,6%) — в Санкт-Петербурге. Обеспеченность детского населения детскими онкологами наиболее высока в Северо-Западном федеральном округе (0,13 на 10 тыс. населения), наименьшая — в Северо-Кавказском федеральном округе (0,03 на 10 тыс. населения). В 20 (23,5%) субъектах РФ работает только один специалист, в 25 (29,4%) субъектах РФ нет детских онкологов.

23.4. ОБЩАЯ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

В целом для злокачественных новообразований у детей характерны следующие особенности.

- ▶ Типично все атипичное, т.е. отсутствуют специфические клинические признаки.
- ▶ Орфанность злокачественных новообразований в структуре заболеваемости детского населения определяет отсутствие достаточного опыта и «онкологической настороженности» у педиатров и других специалистов.
- ▶ Высокая биологическая активность опухолевых клеток приводит к быстрому развитию симптомов и росту опухоли. Общие признаки злокачественных новообразований в ряде случаев появляются раньше, чем местные, их объединяют терминами «паранеопластический синдром» или «общий опухолевый симптомокомплекс».

Паранеопластический синдром чаще всего проявляется в виде:

- ▶ гиподинамии;
- ▶ отсутствия аппетита и снижения массы тела;
- ▶ вялости и слабости;
- ▶ быстрой утомляемости и капризности;
- ▶ анемии и субфебрилитета.

Эти симптомы обусловлены неспецифическими реакциями органов и систем или выработкой опухолью биологически активных веществ.

Наибольшие трудности возникают в тех случаях, когда паранеопластический синдром ошибочно рассматривают как самостоятельное заболевание, что приводит к назначению необоснованного лечения и выявлению злокачественных новообразований на поздних стадиях. При подтверждении злокачественных новообразований паранеопластический синдром встречается у 15% больных, у 50% симптомы развиваются на фоне лечения, у 35% — на поздних стадиях заболевания. На фоне успешного лечения происходит регресс проявлений паранеопластического синдрома. Паранеопластический синдром синдрома характерен для всех опухолей детского возраста, наиболее часто — при нейробластоме и нефробластоме.

При кахексии происходит усиленная продукция опухолью различных факторов (фактора некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-1 и т.д.), преобладающих над продукцией факторов, ингибирующих кахексию (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Проявления на коже представлены различными дерматитами, преходящими эритемами, что в большинстве случаев связано с секретцией вазоактивных пептидов.

Неврологические проявления обусловлены перекрестным противоопухолевым иммунитетом, повреждающим нервную ткань: миоклонус при нейроblastоме; дерматомиозит при раке носоглотки из-за аутоиммунного поражения сосудов и образования микроангиопатии; развитие мышечной ригидности, обусловленной нарушением нервномышечной передачи при выработке антител к амфифизину (белок синаптических пузырьков, относится к паранеопластическим антигенам).

Субфебрилитет развивается из-за выработки опухолью цитокинов — ИЛ-1, фактора некроза опухоли, ИЛ-6.

Гематологические проявления обусловлены опосредованным воздействием опухоли на кроветворение. Анемия — наиболее распространенный симптом.

Успешное лечение злокачественных новообразований у детей требует качественных усилий команды специалистов различных профилей, обеспечивающих процесс диагностики и лечения. Без правильной морфологической диагностики, молекулярно-генетических исследований, без квалифицированного обследования невозможно провести адекватное лечение и контролировать его эффективность.

В настоящее время большинство детских злокачественных новообразований лечат согласно протоколам, разработанным для каждой нозологической формы. Практически все детские опухоли в той или иной степени чувствительны к лекарственной терапии, поэтому основное лечение в детской онкологии — многокомпонентная лекарственная терапия. Несмотря на современные достижения в этой области, лекарственная терапия почти всегда сопровождается серьезными побочными явлениями. Кроме того, противоопухолевая лекарственная терапия, которую пациент получал в детстве, может иметь долгосрочные последствия, которые могут возникнуть спустя годы после лечения. При этом наибольшее негативное влияние на поздние осложнения оказывает лучевая терапия.

Благодаря современным подходам к лечению новообразований у детей можно с уверенностью сказать, что более 70% детей со злокачественными опухолями имеют шанс на полное выздоровление. Результаты лечения больных со злокачественными опухолями любого возраста во многом зависят от времени постановки диагноза: чем раньше будет поставлен диагноз, тем выше вероятность достижения ремиссии.

23.5. ЧАСТНАЯ ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Опухоли центральной нервной системы

Опухоли ЦНС занимают второе место среди опухолей у детей, на их долю приходится около 20% случаев. Классификация опухолей головного мозга основана на гистогенезе мозговой ткани.

По гистологическим признакам различают также степени злокачественности или анаплазии. Степень анаплазии определяет биологическое поведение опухолей. Опухоли ЦНС также классифицируют по локализации (супратенториальные, инфрацентрические, интраспинальные). У детей старше 1 года преобладают опухоли задней черепной ямки.

Клиническая картина

Поскольку рост любой опухоли головного мозга происходит в ограниченном объеме, течение и прогноз заболевания во многом зависят не только от гистологического строения опухоли, но и от локализации образования и его размера, а также от возраста ребенка. Механизм образования симптомокомплекса, обусловленного местным воздействием опухоли, аналогичен механизму образования патологических проявлений у взрослых.

Диагностика

Диагностика включает обследование у офтальмолога и невролога, а также методы нейровизуализации. Поскольку у детей чаще всего встречаются интратенториальные опухоли, МРТ имеет преимущество перед КТ, которая показана только при супратенториальных локализациях опухоли. При ряде опухолей головного мозга (нерабдоидные опухоли) возможна нейродиссеминация; в этом случае необходима МРТ спинного мозга. В настоящее время дополнительно используют ПЭТ с метионином. Гистологическая верификация позволяет определить тактику лечения.

Лечение

Основной метод лечения — хирургическое вмешательство.

Также используют лучевую и лекарственную терапию. Поскольку облучение связано с серьезными поздними осложнениями (задержка роста, умственного развития и др.), лучевую терапию не проводят детям младше 3 лет. В качестве лекарственной терапии используют препараты платины, винкристин, этопозид, циклофосфамид.

При полном удалении глиомы низкой степени злокачественности никакие другие методы лечения не нужны. При полном удалении опухоли прогноз благоприятный. 5-летняя выживаемость составляет 80–90%. В случае остаточной опухоли или рецидива можно использовать лучевую терапию и химиотерапию.

При анапластической астроцитоме и глиобластоме необходима лекарственная терапия в комбинации с облучением. У пациентов с анапластической астроцитомой 5-летняя выживаемость составляет 30–45%, при мультиформной глиобластоме — менее 5%.

Опухоль, обнаруженную в задней черепной ямке, традиционно называют медуллобластомой. Медуллобластома — наиболее распространенная злокачественная опухоль в детском возрасте. Среди всех злокачественных опухолей ЦНС она имеет самую высокую способность к метастазированию, в том числе и за пределы нервной системы. В этом случае показано комплексное лечение. Для детей в возрасте до 3 лет разработаны специальные программы лечения без

применения лучевой терапии. Отдаленные результаты: 5-летняя выживаемость составляет 70-80%, при наличии метастазов — не более 40-50%.

При подозрении на герминогенную опухоль (опухоль пинеальной области) необходимо определить уровни α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина в спинномозговой жидкости и сыворотке крови. Эти опухоли также могут распространяться по спинномозговому каналу и за пределы ЦНС. Хирургическое вмешательство показано только в том случае, если диагноз необходимо верифицировать (в случае несекретирующей опухоли, то есть при нормальном уровне α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина), так как эти опухоли довольно чувствительны к лучевой и лекарственной терапии. Отдаленные результаты лечения наилучшие среди всех опухолей ЦНС, 5-летняя выживаемость составляет 85-90%.

Опухоли ствола мозга выделяют в отдельную категорию из-за особой локализации, поскольку именно локализация определяет особенности и прогноз лечения заболевания. Эти опухоли сдавливают ствол мозга, вызывая множественные парезы черепных нервов. По гистологическому строению наиболее распространены глиомы (возможна как низкая, так и высокая степень анаплазии). Тип роста может быть экзофитным или инфильтративным. Резектабельность опухоли (как правило, при экзофитных формах) значительно улучшает прогноз у таких пациентов. Остальным пациентам не всегда показана даже биопсия опухоли. Для лечения применяют лучевую терапию. Если опухоль верифицирована, возможна лекарственная терапия. Прогноз заболевания неблагоприятный. 5-летняя выживаемость составляет менее 15%.

Опухоли спинного мозга встречаются гораздо реже, чем опухоли головного мозга. Клинические проявления зависят от уровня поражения опухоли и скорости ее роста. Основные симптомы: нарушения походки, хромота, боли в спине, нарушение двигательных и чувствительных функций ниже уровня поражения. Методы лечения: хирургическое лечение, лучевая терапия, при анапластическом варианте — полихимиотерапия. Прогноз относительно благоприятный, 5-летняя выживаемость выше 75%.

Злокачественные лимфомы

Злокачественные лимфомы включают болезнь Ходжкина и большую группу заболеваний под названием «неходжкинские лимфомы».

Болезнь Ходжкина

Под понятием «болезнь Ходжкина» подразумевают два заболевания различной биологической природы, с различной морфологией, а также различным клиническим течением:

- ▶ классическую лимфому Ходжкина;
- ▶ парагранулему Ходжкина, или лимфому Ходжкина с нодулярным лимфоцитарным преобладанием, — моноклональное злокачественное заболевание В-клеточной природы, составляющее не более 5% всех случаев болезни Ходжкина.

Заболеваемость в детском возрасте составляет 0,7–0,8 на 100 тыс. детей, что значительно ниже заболеваемости у взрослых. Мальчики болеют чаще, чем девочки.

Вирус Эпштейна–Барр играет важную роль в патогенезе болезни Ходжкина. В настоящее время считают, что болезнь Ходжкина — результат длительно текущей скрытой инфекции.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни Ходжкина имеет типичное течение. Заболевание чаще всего начинается с поражения периферических лимфатических узлов. Приблизительно у 90% больных поражаются лимфатические узлы на шее (шейные и надключичные). Пораженные лимфатические узлы безболезненны, плотноэластичны по консистенции, они могут быть увеличены долгое время, в течение нескольких недель. Шейная лимфаденопатия — явление довольно частое в детском возрасте, но, как правило, при воспалительных процессах чаще вовлекаются верхнешейные и подчелюстные лимфатические узлы. Подмышечные лимфатические узлы вовлекаются в процесс примерно у 20% больных, паховые — в менее, чем 5% случаев. Примерно у 60% больных (особенно старшего возраста) поражаются медиастинальные лимфатические узлы, иногда с возникновением плеврита и контактным вовлечением перикарда, плевры, грудной стенки и ткани легкого.

При парагранулеме Ходжкина обычно вовлекаются только шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Процесс протекает медленно и, как правило, не приводит к смерти.

Диагностика

Морфологическое подтверждение болезни Ходжкина основано на обнаружении клеток Березовского–Рид–Штернберга или их одноядерного варианта — клеток Ходжкина, окруженных значительно выраженной реактивной воспалительной клеточной реакцией.

Диагностика в зависимости от клинической ситуации включает такие методы, как биопсия наиболее увеличенного периферического лимфатического узла, КТ, ПЭТ всего тела с фторглюкозой, трепанобиопсия костного мозга, сцинтиграфия, диагностическая лапаротомия.

Лечение

В настоящее время болезнь Ходжкина — одна из самых излечимых злокачественных опухолей у детей. Лечение включает полихимиотерапию и облучение вовлеченных зон в дозе 20–25 Гр. В настоящее время долговременная выживаемость детей с болезнью Ходжкина составляет 90–95%.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы занимают третье место по распространенности среди злокачественных опухолей у детей и представляют гетерогенную группу злокачественных клональных опухолей лимфатической системы. По гистологической структуре в 97% случаев они имеют диффузный характер поражения.

В отличие от взрослых, неходжкинские лимфомы у детей — всегда лимфомы высокой степени злокачественности.

Главный метод лечения неходжкинских лимфом у детей — полихимиотерапия.

Детские неходжкинские лимфомы разделяют на четыре большие группы.

- ▶ В-клеточные лимфомы (около 45%).
- ▶ Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц Т- и В-лимфоцитов (25%).
- ▶ Диффузные В-крупноклеточные лимфомы (примерно 20%).
- ▶ Крупноклеточные анапластические лимфомы (около 10%).

Несмотря на различия в клинической картине и разные морфологические характеристики, у детских неходжкинских лимфом есть общие черты: агрессивное течение и быстрая генерализация с вовлечением костного мозга, ЦНС и костей скелета.

Опухоли костей

Наиболее распространенные злокачественные опухоли костей у детей — остеогенная саркома и саркома Юинга.

Остеогенная саркома

Остеогенная саркома — злокачественная опухоль мезенхимального происхождения, пик заболеваемости приходится на возраст 10–20 лет.

Факторы риска: ионизирующее излучение, болезнь Педжета, доброкачественные опухоли костей, изменения генетического фона.

Гистологическая классификация.

- ▶ Остеобластные саркомы (50%).
- ▶ Хондробластические саркомы (25%).
- ▶ Фибробластические саркомы (менее 20%).
- ▶ Редкие варианты: телеангиэктатическая, юстакортикальная, периоссальная, интраоссальная, мультифокальная, экстраскелетная, мелкоклеточная.

Клиническая картина

Для опухолей костей характерна классическая триада симптомов: боль (в основном по ночам, с постепенным нарастанием интенсивности), увеличение объема и нарушение функции конечности. Длительность анамнеза составляет в среднем 3 мес. Основной путь метастазирования — гематогенный, преимущественно в легкие. К моменту установления диагноза до 20% пациентов уже имеют макрометастазы в легких, выявляемые рентгенологически. Лимфогенное распространение редко и связано с плохим прогнозом. Другие зоны метастазирования — кости, плевра, перикард, почки, ЦНС.

Диагностика

Рентгенологические признаки остеогенной саркомы:

- ▶ метафизарная локализация в длинных трубчатых костях;
- ▶ наличие склеротических и литических очагов в кости;

- ▶ наличие васкуляризации и очагов патологического костеобразования в мягких тканях;
- ▶ нарушение целостности надкостницы с образованием «козырька» или «треугольника Кодмена»;
- ▶ иголючатый периостит («спикулы»).

Морфологическую верификацию опухоли проводят с помощью биопсии. Остеосцинтиграфия позволяет выявить другие очаги в костях. Для выявления метастазов в легких выполняют КТ органов грудной клетки.

Неблагоприятные факторы прогноза:

- ▶ объем опухолевой массы более 200 мл;
- ▶ плохой гистологический ответ опухоли на предоперационную полихимиотерапию;
- ▶ центральная локализация опухоли (и, как следствие, невозможность радикального удаления).

Лечение

Терапия включает интенсивную полихимиотерапию и обязательное удаление первичной опухоли с исследованием гистологического ответа опухоли на полихимиотерапию.

В лечении остеогенной саркомы используют препараты платины, высокие дозы метотрексата, доксорубицин, ифосфамид.

Лучевую терапию с лечебной целью не применяют в связи с ее неэффективностью, однако ее можно использовать в качестве паллиативного лечения с противоболевой целью.

Выживаемость при локализованной форме остеогенной саркомы составляет в среднем около 65%. При метастатической остеогенной саркоме выживаемость не превышает 30%.

Саркома Юинга

Саркома Юинга — вторая по частоте злокачественная опухоль костей у детей. Она имеет нейроэктодермальное происхождение. Возрастной пик заболеваемости — 10–15 лет.

Клиническая картина

Первично поражаются преимущественно плоские кости (таз, лопатка, ребра, позвонки), кости конечностей. Наиболее частые симптомы — боль, отек, нарушение функции конечностей. Часто течение достаточно острое, с лихорадкой, признаками местного воспаления, напоминающее картину остеомиелита. Течение очень агрессивное, с быстрым распространением гематогенных метастазов в легкие, кости, костный мозг, редко в ЦНС. Лимфогенные метастазы также встречаются редко.

Диагностика

Для верификации диагноза выполняют биопсию опухоли.

Рентгенографические признаки саркомы Юинга:

- ▶ деструкция кости («изъеденная молью») без четких границ, может распространяться по костномозговому каналу;

- ▶ многослойный линейный («луковичный») периостит;
- ▶ патологический перелом (перелом).

Мякотканый компонент однородной структуры без очагов патологического костеобразования.

Лечение и прогноз

Многокомпонентная длительная интенсивная полихимиотерапия (винкристин, доксорубин, дактиномицин, ифосфамид), по возможности — радикальное удаление опухоли (но без калечащих операций) и облучение первичного очага и/или метастазов.

Неблагоприятные прогностические факторы:

- ▶ метастазы в кости, костный мозг, лимфатические узлы;
- ▶ поражение костей таза;
- ▶ объем опухолевой массы более 200 мл.

Выживаемость в этих случаях не превышает 10%.

При плохом прогнозе применяют химиотерапию в высоких дозах с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, что значительно улучшает выживаемость (до 30% и более). Выживаемость при локализованной форме заболевания составляет около 50%.

Саркомы мягких тканей

Саркомы мягких тканей — группа злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, которые могут развиваться в любой части человеческого тела.

У детей саркомы мягких тканей составляют 4–8% всех злокачественных опухолей.

Самая распространенная саркома мягких тканей у детей — рабдомиосаркома. Опухоль имеет два возрастных пика заболеваемости, ранний (до 2 лет) и поздний (15–19 лет), что отражает наличие двух биологических разновидностей рабдомиосаркомы. Рабдомиосаркома может возникнуть в любой части организма, где есть поперечнополосатая мускулатура. Мальчики болеют чаще, чем девочки, в соотношении 1,7:1.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от локализации опухоли, скорости роста и степени распространения. Общие признаки — увеличение объема тканей и боль.

У маленьких детей поражение орбиты может имитировать этмоидит (периорбитальный отек, птоз), при опухоли носоглотки возникает обструкция верхних дыхательных путей, дисфагия, носовые кровотечения. При параназальных локализациях (опухоли полости носа, параназальных синусов, носоглотки, среднего уха) процесс может распространиться в заднюю черепную ямку и послужить причиной парезов черепных нервов, положительных менингеальных знаков и признаков компрессии головного мозга.

Опухоли конечностей диагностируют при увеличении объема и появлении болей, что часто связывают с травмой и трактуют как гематомы. Урогениталь-

ные локализации могут проявляться дизурией, гематурией. Вагинальные и маточные локализации манифестируют кровянистыми выделениями из влагалища, часто их диагностируют поздно, когда опухоль в виде гроздевидной массы выбухает из влагалища.

Метастазируют саркомы мягких тканей как лимфогенно, так и гематогенно, преимущественно в легкие и кости.

Диагностика

Для верификации диагноза выполняют биопсию опухоли; с помощью молекулярно-генетических исследований выявляют специфические изменения в опухоли, определяющие прогноз. Для оценки локализации и распространенности опухолевого процесса применяют различные методы визуализации.

Лечение

Лечение зависит от гистологического типа опухоли и стадии процесса. Ключевой момент в лечении — локальный контроль: удаление опухоли в пределах здоровых тканей и облучение резидуальной опухоли при нерадикальной операции.

Саркомы мягких тканей по-разному чувствительны к химиотерапии.

Долговременная выживаемость во многом зависит от гистологического строения опухоли. При локализованных формах рабдомиосарком благоприятного гистотипа, например, она составляет около 80%.

Ретинобластома

Ретинобластома — врожденная опухоль сетчатки глаза; однако ее редко диагностируют к моменту рождения ребенка. В 98% случаев эту опухоль диагностируют в возрасте до 5 лет. Пик диагностики заболевания — 2 года.

Заболеваемость одинакова среди мальчиков и девочек. Возможен двусторонний характер поражения, его распространенность составляет около 25%. У 60% пациентов поражение имеет спорадический характер, причем в большинстве случаев — это односторонние опухоли; наследственные формы чаще билатеральны.

У пациентов с ретинобластомой высок риск развития вторых опухолей, в первую очередь остеогенной саркомы.

Клиническая картина

Один из первых симптомов опухоли — лейкокория, которую родители ребенка описывают как «свечение зрачка». Этот симптом появляется, когда опухоль уже достаточно большая. Второй по частоте симптом — косоглазие.

Диагностика

При подозрении на ретинобластому необходимо провести офтальмологическое исследование обоих глаз под наркозом. Диагноз ставят только клинически. Все внутриглазные процедуры, направленные на получение ткани

для гистологического и цитологического исследования, представляют риск распространения опухолевого процесса и абсолютно противопоказаны.

Ретинобластоме необходимо дифференцировать с заболеваниями, также вызывающими отслойку сетчатки. Наиболее частые из них — сосудистые аномалии, называемые болезнью Коатса. Картину ретинобластомы также может имитировать и инфекционное поражение *Toxocara canis*. Экстраокулярные ретинобластомы следует дифференцировать с рабдомиосаркомами и метастазами нейробластомы. Поражение орбиты и самого глаза возможно при лейкозах и лимфомах.

Лечение

В настоящее время существует тенденция к максимально возможному консервативному лечению ретинобластом с целью сохранения зрения и глаза. Методы локального лечения небольших опухолей — криотерапия и фотокоагуляция.

Показаниями к энуклеации служат массивный характер внутриглазного поражения, глаукома, отсутствие зрения и невозможность его восстановления.

Для полихимиотерапии используются винкристин, карбоплатин, этопозид.

Лучевая терапия в настоящее время имеет ограниченное применение, ее используют с целью сохранения зрения в случае множественных очагов поражения.

Выживаемость составляет 98%.

Опухоль Вильмса (нефробластома)

Опухоль Вильмса — эмбриональная опухоль почки — занимает пятое место по распространенности среди всех злокачественных опухолей детского возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 2–3 года. В 8% случаев поражение может иметь двусторонний характер.

Макроскопически опухоль представлена кистами, очагами некрозов и кровоизлияниями. Микроскопически это эмбриональная опухоль, в которой сочетаются клетки трех типов — бластемного, стромального и эпителиального.

Клиническая картина

Чаще всего опухоль Вильмса — плотноэластичная опухоль в животе, которую родители ребенка обнаруживают случайно. Гематурия встречается только у 25% пациентов. Нередко повышается артериальное давление. Общее состояние ребенка практически не меняется.

Диагностика

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства дает достаточно полную информацию об опухоли, однако необходима КТ с обязательным контрастным усилением, которая позволяет определить характер и степень опухолевого распространения более детально.

Лечение

Более 80% пациентов с опухолью Вильмса можно полностью вылечить.

Основной метод лечения — тотальное удаление опухоли с паранефральной клетчаткой. Лучевую терапию проводят только у пациентов с плохим прогнозом и большим местным и/или метастатическим распространением процесса. Полихимиотерапия в настоящее время — базовый метод терапии, который значительно улучшил результаты лечения. Наиболее эффективные препараты — винкристин, дактиномицин, доксорубицин.

Нейробластома

Нейробластома — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы. Составляет 7–11% общего числа злокачественных опухолей у детей. У детей первого года жизни нейробластома — самая частая злокачественная опухоль; 90% случаев диагностируют до 5 лет.

Типичные источники опухолевого роста — симпатический нервный ствол на всем его протяжении и мозговое вещество надпочечников.

Для нейробластомы характерен ряд специфических уникальных черт.

- ▶ Способность к спонтанной регрессии. Инволюция злокачественного процесса до полной регрессии может встречаться у грудных детей.
- ▶ Способность к дифференцировке, что происходит довольно редко.
- ▶ Способность к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию.

Клиническая картина

Клиническая картина при нейробластоме зависит от локализации первичной опухоли, наличия и локализации метастазов, а также от количества вазоактивных веществ, продуцируемых опухолью.

Основные жалобы — боль (30–35% случаев), лихорадка (25–30%), потеря веса (20%). Поражение шейно-грудного отдела симпатической нервной системы рано вызывает синдром Хорнера. Локализация нейробластомы в заднем средостении может стать причиной навязчивого кашля, дыхательных расстройств, деформации грудной стенки, может вызвать дисфагию, а у малышей — частые срыгивания. Поражение костного мозга влечет за собой анемию и геморрагический синдром. При поражении ретробульбарного пространства у детей с IV стадией заболевания характерен симптом «очков» с экзофтальмом.

Метастазы в кожу имеют синюшно-багровую окраску и плотную консистенцию. Наиболее часто нейробластома метастазирует в лимфатические узлы, костный мозг, кости, печень и головной мозг. Легкие поражаются крайне редко.

Диагностика

Более половины больных к моменту диагностики имеют IV стадию процесса, т.е. у них выявляют отдаленные метастазы.

Диагноз устанавливают по данным биопсии или при поражении костного мозга в сочетании с повышенным более чем в 3 раза содержанием маркеров

опухоли — катехоламинов или их метаболитов (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот), а также дофамина в крови или в моче; уровни этих веществ повышены у 85% больных. К маркерам нейробластомы также относят нейрон-специфичную эстеразу; ее уровень более 80–100 нг/мл свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе. Повышенные уровни ферритина и лактатдегидрогеназы встречаются при распространенных стадиях заболевания и негативно влияют на прогноз течения заболевания.

Лечение

Для излечения больных с локализованными формами нейробластомы достаточно радикального удаления опухоли.

При вовлечении регионарных лимфатических узлов дополнительно используют полихимиотерапию, а также облучение очага и вовлеченных узлов. Больные с нерезектабельной опухолью вначале получают полихимиотерапию, которая приводит к значительному уменьшению размеров опухоли до возможности ее радикального удаления. В случае неполного удаления показана лучевая терапия на ложе удаленной опухоли. В лечении группы больных с крайне неблагоприятным прогнозом используют высокие дозы химиотерапевтических препаратов, как вариант — с тотальным облучением тела и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с последующей «дифференцирующей» терапией препаратами 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноин).

Исход зависит от стадии заболевания. Выживаемость больных с нейробластомой в целом составляет около 50%; выживаемость больных с I стадией заболевания — 100%; со II стадией — 94%; с III стадией — 60%; с IV стадией — 10–20%; с IVS стадией (только для детей до 1 года; локализованная первичная опухоль с наличием отдаленных метастазов в печень, кожу и/или костный мозг) — 75%.

Опухоли печени

Первичные опухоли печени занимают третье место по распространенности среди абдоминальных опухолей у детей, 80% этих опухолей злокачественные.

Гепатобластома встречается в возрасте до 5 лет, закладывается в процессе эмбрионального развития, метастазирует чаще всего в легкие и ворота печени.

Гепатоцеллюлярный рак встречается у детей старше 10 лет и практически не отличается от гепатоцеллюлярного рака взрослых, метастазирует в легкие, регионарные лимфатические узлы. Факторы риска: вирусные гепатиты В и С, хроническая форма наследственной тирозинемии, длительное использование андрогенных анаболических стероидов.

Холангиокарцинома встречается преимущественно у взрослых. При выявлении у детей характеризуется агрессивным и быстрым ростом с негативным прогнозом.

Классическая картина

Симптомы при опухолях печени у детей включают увеличение живота, пальпируемую опухоль, анорексию, тошноту, рвоту, лихорадку, бледность кожных покровов. При гепатоцеллюлярном раке в 25% случаев развивается желтуха.

Клинические симптомы нарастают в течение 1–2 мес. При гепатобластоме у 2% детей происходит преждевременное половое созревание (вследствие продукции опухолью гонадотропина).

Диагностика

Для диагностики опухолей печени у детей используют лапаротомию или пункционную биопсию печени с гистологическим исследованием опухоли. Диагностика включает также определение уровня опухолевых маркеров (α -фетопротеина и иногда — хорионического гонадотропина).

Лечение

Ключевой этап лечения опухолей печени у детей — радикальное удаление опухоли при сохранении функции оставшейся части органа. При гепатобластоме дополнительно проводят интенсивную полихимиотерапию (препараты платины, доксорубицин), которая значительно улучшает выживаемость. При неоперабельных опухолях показана трансплантация печени, используют также криохирургический метод, химиоэмболизацию. Как вспомогательный метод, иногда применяют лучевую терапию.

Выживаемость при локализованной резектабельной гепатобластоме составляет около 60%. При гепатоцеллюлярном раке прогноз оптимистичный только в случае радикального удаления локализованной опухоли.

Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли развиваются из популяции плюрипотентных зародышевых клеток. В период развития эмбриона первоначальные зародышевые клетки мигрируют из энтодермы желточного мешка к генитальному гребню в ретроперитонеуме. Если в этот период нарушается нормальный процесс миграции, зародышевые клетки могут задерживаться в любом месте своего следования, где в последующем может сформироваться опухоль.

Герминогенные опухоли составляют 3–8% всех детских злокачественных опухолей. Они могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Эти опухоли в 2–3 раза чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Отмечено два возрастных пика: в возрасте 0–5 лет, и в возрасте 12–18 лет. Герминогенные опухоли очень часто связаны с различными генетическими аномалиями и нередко сочетаются с другими злокачественными опухолями.

Маркеры герминогенных опухолей, особенно экстраэмбрионального происхождения, — α -фетопротеин и β -хориогонический гонадотропин.

Клиническая картина

Клиническая картина герминогенных опухолей чрезвычайно многообразна и в первую очередь зависит от локализации опухоли. Самые частые локализации этих опухолей: яичники (26%), копчик (27%), яички (18%), головной мозг (15%).

Основной симптом — наличие опухоли. Гораздо реже эти опухоли диагностируют в забрюшинном пространстве и других органах.

Диагностика

Диагностика сводится к определению локализации первичной опухоли, степени распространенности опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов.

Лечение

Герминогенные опухоли высокочувствительны к полихимиотерапии. В лечении используют препараты платины, ифосфамид, этопозид, блеомицин. Радикальное удаление опухоли улучшает прогноз. Лучевая терапия имеет очень ограниченное применение.

Прогноз достаточно благоприятный. Долговременная выживаемость пациентов с первичными опухолями яичников составляет 85%, с опухолями крестцово-копчиковой области — 67%, с опухолями яичек — 90%.

23.6. ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Одно из грозных осложнений злокачественных новообразований у детей — венозный тромбоз, который встречается в 15–18% случаев. При остром лимфобластном лейкозе распространенность венозного тромбоза достигает 35%, при лимфоме — 11%, при остром миелоидном лейкозе — 6%.

Важный фактор риска развития тромбоза у детей — наличие центрального венозного катетера. В структуре тромботических осложнений, независимо от типа опухоли, преобладает тромбоз, связанный с центральным венозным катетером.

Химиотерапевтические препараты сами по себе также могут увеличивать риск развития тромбоза. Противоопухолевые препараты могут оказывать как прямое, так и опосредованное протромботическое действие.

Тромбофилия — известный фактор риска развития венозного тромбоза у детей. Нельзя исключать влияние пролиферации гепатоцитов на снижение активности природных антикоагулянтов из-за нарушения функций печени, что приводит к различным нарушениям в системе гемостаза.

Конкретных рекомендаций по профилактике венозного тромбоза у детей с онкологическими заболеваниями нет. Наиболее часто применяемые антикоагулянты — варфарин и гепарин натрия + бензокаин + бензилникотинат (Гепарин*).

23.7. БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Международная ассоциация по изучению боли дала следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Чем меньше ребенок, тем хуже он переносит боль.

Стойкий болевой синдром приводит к дезориентации, искаженному восприятию болевых и безболезненных импульсов. Клиническая картина зависит от локализации поражения, конституции больного, психики и индивидуального порога болевой чувствительности, а также от предыдущего болевого опыта.

Нейропатическая боль — результат повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне или патологического процесса в соматосенсорной системе. Она зачастую сопровождается тяжелыми ноцицептивными болевыми синдромами, но иногда встречается как самостоятельный вид боли, например после хирургического лечения или при проведении химиотерапии.

Дисфункциональная боль — боль, возникающая без активации ноцицепторов и при отсутствии видимых органических поражений, в том числе и со стороны нервной системы.

Классификация боли:

- ▶ по анатомической локализации;
- ▶ по этиологии и патофизиологическому механизму;
- ▶ по продолжительности (острая боль — менее 30 сут; хроническая боль — более 3 мес).

Поведение детей при боли различной интенсивности.

- ▶ Слабая боль: дискомфорт, раздражительность, конфликтность; сохраняется аппетит, сохраняется интерес к игрушкам и к игре как к процессу; контакт с окружающей средой и сон не нарушены.
- ▶ Умеренная боль: жалобы пассивны, аппетит снижен, игрушки вызывают интерес, но желание играть не возникает, беспокойный сон.
- ▶ Сильная боль: жалобы активны, аппетита нет, может пить воду; бессонница, отсутствие интереса к игрушкам; контакты с окружающими отвергаются, положение пассивное, громкий неконтролируемый плач.
- ▶ Очень сильная боль: нет контакта, потухший взгляд, тихий или беззвучный плач.

Любое восприятие боли субъективно, поэтому нет способа ее объективно измерить. Для оценки тяжести боли и эффективности лечения рекомендовано использовать специальные шкалы оценки боли, которые регистрируют локализацию болевого синдрома, время его начала, тип, характер и продолжительность.

Оценка боли у детей включает:

- ▶ анализ предыдущего опыта боли, истории болезни, лечения и реакции на лечение;
- ▶ анализ боли в данный момент.

При оценке боли учитываются невербальные признаки и уровень развития ребенка. Важно, чтобы ребенок говорил сам о своей боли. Если ребенок не может говорить, родители или опекуны должны помочь определить интенсивность боли. Родители часто знают типичные реакции своих детей на боль. Метод наблюдения за поведением используют для оценки болевых ощущений у детей до 3 лет, а также у детей с задержкой речи и умственным развитием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый год существования человечества проходит в непрерывном познании мира и развитии науки, оставляя свой существенный след в истории. История в науке, в том числе история онкологии, ставит целью показать ее положение и роль в общей системе мировых знаний, помогает и нам постигнуть свое особое место в череде исторических поколений ученых. Кто мы, где наши исторические корни, каковы взаимоотношения истории онкологии с другими науками? История призвана показать жизнь во всем ее многообразии: в величии и падении, замечательных и удивительных открытиях. Прошедшие поколения передают нам не только свой опыт, достижения, но и свои ошибки и промахи. Все это наложило определенный отпечаток на историю онкологии и досталось в наследство ныне живущим ученым, а в итоге — всем нам. А мы, что-то приняв из прошлого, а что-то отвергнув, сами оставляем в наследство будущим поколениям — студентам, врачам, ученым — и свои достижения, и, к сожалению, свои ошибки. Каждое поколение, как и каждый человек, учится на своем собственном опыте. История былых времен должна учить всех нас. В этом также одно из ее главных предназначений. Знать прошлое — значит, понять во многом настоящее и предвидеть будущее. Как говорят, история — учитель жизни.

Основа исторической науки — собирание, систематизация и обобщение фактов. История — наука конкретная, требующая точного знания хронологии событий. История онкологии — дисциплина, изучающая процесс развития науки об опухолях. Огромный вклад в историографию отечественной онкологии вложили российские и советские ученые — Н.Н. Петров, А.И. Савицкий, Б.В. Петровский, Н.Н. Блохин, а также наши современники — акад. М.И. Давыдов, акад. В.И. Чиссов, акад. В.А. Порханов и многие другие.

Злокачественные опухоли в развитых странах мира вышли на второе место в структуре заболеваемости и смертности населения. Полагаем, что существующая тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями станет ведущей причиной смерти населения мира. Вторая половина XX в. и начало XXI в. ознаменовались многократным увеличением заболеваемости злокачественными новообразованиями. Причем по некоторым локализациям рост заболеваемости продолжается. На сегодняшний день, на фоне увеличения продолжительности жизни населения во многих странах, в том числе в РФ, идет усиление воздействия канцерогенных факторов на организм человека.

До настоящего времени ученым не удалось дать исчерпывающего определения злокачественному процессу. Рак на сегодня — болезнь клетки и группы клеток, органа или систем. В последнее десятилетие, благодаря успехам молекулярной биологии, генетики, экспериментальной онкологии, знания в области канцерогенеза расширились и систематизировались. Наука ближе подошла к решению проблемы злокачественных опухолей. Научно-технический прогресс позволил изучать опухоли на уровне клеточного генома. Появились новые методы диагностики: компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое сканирование, которые предоставили возможность визу-

ализировать ранее недоступные зоны человеческого организма. Новое поколение волоконных эндоскопов помогло проникнуть практически в любой орган человека. Претерпели изменения существующие подходы к хирургическому, лучевому и лекарственному лечению опухолей. Внедрены в практику роботехнологии.

В данный учебник включены материалы, которые, на наш взгляд, оптимизируют многие важные аспекты научной и практической онкологии, например «Автоматизированный скрининг с целью выявления групп риска по предопухолевым, онкологическим и соматическим заболеваниям» (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 940135).

Некоторые наши разработки, приведенные в учебнике, обладают глобальной новизной: «Способ моделирования неолимфогенеза в эксперименте» (патент на изобретение № 242291), а также «Биоматериал и средство с биоматериалом, стимулирующее противоопухолевую активность» (патент на изобретение № 2526160).

В некоторых главах раскрыты новые способы диагностики, лечения и профилактики рака: «Способ стадирования рака *in vitro*» (патент на изобретение № 2333776), «Способ комбинированного лечения рака желудка» (патент на изобретение № 2328225), «Способ хирургического лечения плоскоклеточного рака кожи без метастазов в регионарные лимфатические узлы» (патент на изобретение № 2367365), «Способ лечения метастазов в печень, включающий радиочастотную термоабляцию» (патент на изобретение № 2331421), «Способ профилактики метастазирования рака» (патент на изобретение № 2332206) и «Способ профилактики метастазирования при диагностике и лечении меланомы» (патент на изобретение № 2400224), «Гемостатическое средство» (патент на изобретение № 2709816).

Основная диагностика онкологических заболеваний строится на знании симптомов злокачественных опухолей на ранних стадиях. Определяющим моментом должна стать организация онкологической помощи, сети онкологических лечебных учреждений, потоков маршрутизации пациентов и быстрое направление больного с обнаруженной или подозреваемой опухолью в соответствующее лечебное учреждение, а также тщательное обследование больного, обратившегося к врачу любой специальности, с целью выявления возможного онкологического заболевания.

Злокачественные новообразования можно выявить на раннем этапе, а значит, их можно успешно лечить. Каждому человеку доступны специально разработанные скрининговые обследования, которые необходимо проходить с определенной периодичностью.

В последнее время эндоскопические и лучевые методы диагностики эффективно используются в качестве скрининга, что позволяет обнаружить новообразования размером менее нескольких миллиметров. Стадирование, оценка локализации, распространенности, метастазирования, дифференциальная диагностика — требование времени. На данном этапе эндоскопия, лучевые, радионуклидные и гистологические методы наиболее информативны, на их основе принимают решение о тактике лечения.

Противопухолевое лечение включает лучевую терапию, лекарственную терапию, хирургические вмешательства как самостоятельные методы, а также их комбинации в различной последовательности. Для оценки эффективности проведенной терапии, а также для объективного сравнения полученных результатов в различных клиниках во всем мире используют систему критериев, известных как RECIST (от англ. response evaluation criteria in solid tumors — критерии оценки ответа солидных опухолей). С помощью этих критериев определяют параметры полного, частичного ответов, стабилизации и прогрессирования болезни. Основу классификации составляет определение размера опухоли с помощью методов лучевой диагностики и эндоскопических методов. Таким образом, повторную диагностику с помощью лучевых методов активно используют в послеоперационном периоде и по прошествии лечения, поскольку эти методы дают четкое понимание эффективности терапии и позволяют спланировать дальнейшую тактику ведения пациента.

Современные алгоритмы лечения онкологических заболеваний предусматривают наблюдение и проведение периодических исследований с использованием различных методов диагностики, особенно биохимических, эндоскопических, морфологических и радиологических методов, для выявления рецидивов.

Современная онкология немыслима без онкоморфологии. Благодаря развитию онкоморфологии в современном мире онкология перешла на новый виток развития. На данный момент в арсенале морфологической диагностики имеется огромное разнообразие всевозможных инструментов для постановки или уточнения онкологического диагноза. Благодаря сотням иммуногистохимических маркеров, широкому спектру молекулярно-генетических исследований мы получаем детализированный паспорт опухоли, который позволяет учитывать все известные характеристики агрессивной болезни, массу информации о микроокружении и гормональном статусе опухоли. Основываясь на полученных результатах, уже сегодня разрабатывают наиболее эффективные индивидуальные схемы лечения. Однозначно можно сказать, что развитие онкологии и продолжительность жизни пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, в будущем будет напрямую зависеть от уровня персонифицированной морфологической диагностики.

В настоящее время онкология располагает мощными методами лечения рака, которые позволяют добиться успеха, особенно на ранних стадиях заболевания. Для лечения опухолевых заболеваний существуют три основных метода: хирургический, лучевой и лекарственный. В последнем часто объединяют все системные способы воздействия на опухоль: гормонотерапию, иммунотерапию, а иногда и разные виды биотерапии.

Хирургический метод и лучевая терапия — локальные методы, воздействующие непосредственно на зону роста самой опухоли, окружающие ткани и пути регионарного метастазирования. Химиотерапия — системный метод лечения, так как препараты действуют на опухолевые клетки в любом месте организма. По современным представлениям, все злокачественные опухоли — системные заболевания. Наиболее целесообразно применение именно химиотерапии.

Отсутствие возможности (кроме единичных случаев) изолированного воздействия химиопрепаратов на опухолевые клетки ограничивает их применение.

Накопленный современной онкологической практикой опыт позволяет при полноценном диагнозе (локализация, стадия, степень дифференцировки, местная распространенность или генерализация) четко рекомендовать наиболее эффективные способы лечения процесса. В случаях ранних стадий злокачественных новообразований или при длительном местном распространении, что достаточно типично, например, для опухолей головы и шеи, оправдано и эффективно хирургическое или лучевое лечение, т.е. локальное (и это локальное лечение — пока основной метод лечения большинства опухолей).

Начало развития лучевого лечения злокачественных опухолей приходится на первую треть XX в. Этот способ лечения для целого ряда новообразований стал основным. В лучевом лечении разработаны различные варианты дистанционного и контактного воздействия на опухоль: дистанционная и внутриполостная γ -терапия, рентгенотерапия, внедрение носителей излучения в опухолевую ткань (иглы, нити) и т.д.

Начиная с 40-х годов XX в., получила развитие специальная лекарственная терапия злокачественных опухолей. Химиотерапия включает все методы лекарственного воздействия на опухоль: химиотерапию, гормонотерапию, иммунотерапию. Непрерывно идут поиски других методов лечения. Активно разрабатываются методы биотерапии рака и фотодинамическая терапия. За редким исключением, любое специальное противоопухолевое лечение следует назначать после морфологической верификации патологического процесса. Кроме подтверждения злокачественности процесса для выбора оптимальной лечебной тактики большое значение имеют макроскопическая форма роста и определенная при морфологическом исследовании степень дифференцировки опухоли.

Современные стандарты радикального лечения онкологических больных предполагают использование всех существующих методов специального противоопухолевого лечения в различном сочетании, что позволяет получать значительно более эффективные результаты, чем от применения одного из видов лечения. Для каждого вида и локализации опухолей известны свои оптимальные варианты лечения, наиболее часто обеспечивающие выздоровление.

Лучшие результаты дает, как правило, комплексная терапия, если она показана и осуществима по объективному статусу больного. Все варианты специального противоопухолевого лечения не безразличны для больного, часто наносят существенный урон деятельности внутренних органов, гормональному статусу и иммунитету. После установления диагноза опухолевого заболевания и оценки распространенности и степени злокачественности, прежде чем решать лечебно-тактические задачи, необходимо охарактеризовать общее состояние пациента. С помощью традиционных методов обследования нужно оценить состояние сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ЖКТ, почек, печени, поджелудочной железы и эндокринной системы. Функциональные нарушения, обнаруженные при обследовании, существенным образом влияют на выбор лечебной тактики.

В каждом конкретном случае опухолевого заболевания лечебную тактику первичного лечения определяет консилиум в составе трех специалистов: хирурга, специалиста по лучевой терапии и химиотерапевта. Так, определяют, какой из существующих вариантов лечения, на каком этапе и в каком режиме должен быть использован у данного больного. В случаях появления рецидивов и метастазов, а также при появлении другой опухоли, обсуждение плана первичного лечения *exconsilium* также необходимо исполнять неукоснительно. Коллегиально обсуждают возможность выполнения радикального лечения в полном объеме с учетом возможных осложнений течения как самого опухолевого процесса, так и сопутствующей патологии. Последняя нередко существенно ограничивает возможности лечения. Они, как и подробная характеристика самой опухоли, должны быть представлены на консилиуме.

Новаторский путь познания от стандартов общей онкологии к персонифицированной медицине имеет все шансы не только полностью изменить способы лечения рака, но и перевернуть всю медицинскую практику. Вместо разделения пациентов по категориям заболеваний, точная персонифицированная медицина направлена на предотвращение, диагностику и лечение заболевания, исходя из уникальных биохимических особенностей каждого конкретного пациента. Определяющим фактором при выборе путей лечения служат особенности опухоли каждого пациента, а не то обстоятельство, какая часть тела поражена, и не данные о типе рака, которым страдают сотни других людей. Персонифицированный подход меняет саму суть медицины, как правило, предлагающей лечение, способное помочь самому широкому кругу людей. Но при такой «всеохватности» остается вероятность, что оно не поможет в данном конкретном случае, а то и навредит. Ведь каждый человек обладает целым набором молекулярно-генетических особенностей, существенно влияющих на здоровье. Между тем, внедрение нового подхода — многофакторная задача. И в процессе развития онкологической мысли нельзя отвергать сам путь исследования рака, который идет от частного к общему, позволяя выявить основные закономерности возникновения, существования, развития и лечения раковых заболеваний, опираясь на опыт научного сообщества врачей-онкологов.

Злокачественные опухоли представляют значимую проблему, как в России, так и во всем мире, обуславливая тяжелые страдания и смерть многих людей, вне зависимости от их возраста, социального статуса или положения в обществе. Однако последние достижения научной мысли и медицинской практики позволили существенно продвинуться на пути решения этого вопроса в странах, где она воспринимается как общенациональная беда, где увеличивается количество новых онкологических пациентов, и где продолжают лечение или наблюдение 3 млн пациентов, успешно пролеченных от злокачественных новообразований в прошлые годы. И это, не принимая в расчет того, что онкологам приходится «просеивать» огромное число пациентов с подозрением на раковую опухоль, а их количество, благодаря программе диспансеризации, скорее всего, будет лишь расти.

Все общество — правительство, бизнес, врачи, пациенты, СМИ, обычные граждане — в той или иной степени вносят вклад в борьбу с раком. Результат

в онкологии достигается не быстро. От момента, когда проблема осознана и начаты конкретные действия для ее решения, до получения желаемого результата могут проходить годы, однако конечный успех вполне реален и достижим при правильной постановке целей и выборе средств.

Надеемся, что настоящий учебник «Онкология» внесет вклад в реновацию онкологии и подготовку кадров не только в России, но и за ее пределами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Зиткевича, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
2. Бородин Ю.И., Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Периферические лимфоидные структуры: образование и функция // Морфология. 2016. № 4. С. 90–96.
3. Бредер В.В., Лактионов К.К., Давыдов М.М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения // Медицинский совет. 2017. № 14. С. 11–23.
4. Валерий Иванович Чиссов (к 80-летию со дня рождения) // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. № 4. С. 321–322.
5. Вельшер Л.З., Матякин Е.Г., Дудицкая Т.К., Поляков Б.И. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.
6. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 205 с.
7. Ганцев Ш.Х. Онкология. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 488 с.
8. Ганцев Ш.Х. Руководство к практическим занятиям по онкологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 416 с.
9. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы // Креативная хирургия и онкология. 2009. № 1. С. 6–9.
10. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 4. С. 5–11.
11. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы: атлас. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 194 с.
12. Ганцев Ш.Х., Арыбжанов Д.Т., Сабуров А.Р. Результаты лечения больных раком желудка с использованием регионарной химиотерапии и трансартериальной химиоэмболизации метастазов в печень // Новообразование. 2017. № 1 (16). С. 61–65.
13. Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ганцев К.Ш. Хирургические методы лечения в онкологии: от расширенных операций к малоинвазивным // Практическая онкология. 2017. № 4. С. 355–360.
14. Ганцев Ш.Х., Моисеенко В.М., Арсеньев А.И. и др. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 224 с.
15. Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Ганцев К.Ш. и др. Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 36. С. 50–53.
16. Ганцев Ш.Х., Полетаев А.Б., Ганцев К.Ш. и др. Информатизация онкологического скрининга и предиктивный статус лиц, входящих в группу онкологического риска: учебное пособие / Уфа: Мир печати, 2018. 120 с.
17. Ганцев Ш.Х., Бахтизин Р.Н., Франц М.В., Ганцев К.Ш. Опухолевый рост и возможности математического моделирования системных процессов // Вестник Самарского гос. технического университета. Сер. Физ.-мат. науки. 2019. № 1. С. 131–151.
18. Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез) // Иммунология. 2019. Т. 40. № 2. С. 58–63.
19. Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Ганцев К.Ш. и др. Лимфатический узел и его микроокружение при раке молочной железы: Атлас / М.: Медицинское информационное агентство, 2019. 280 с.
20. Ганцев Ш.Х. Онкология. Учебник для медицинских вузов: ООО «Феникс», Ростов-на-Дону, 2020. 301 с.
21. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Беляев А.М. и др. Становление российской онкологии до Великой Отечественной войны // Креативная хирургия и онкология. 2020. Т. 10. № 1. С. 74–81.
22. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Беляев А.М. и др. Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной войны // Креативная хирургия и онкология. 2020. Т. 10. № 2. С. 162–170.

23. Давыдов М.И. К 70-летию со дня рождения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6. № 6. С. 72.
24. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 416 с.
25. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник для медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 920 с.
26. Каприн А.Д. К 50-летию со дня рождения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 4. С. 83–84.
27. Каприн А.Д., Смирнов В.П., Иванов С.А. и др. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба // Biomedical Photonics. 2019. Т. 8. № 2. С. 47–50.
28. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Анисеева О.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. С. 55–79.
29. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2018. Т. 8. С. 617–635. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027924/>).
30. Коненков В. И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1096 с.
31. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. В 4 т. М. 2008–2012. 4 т. 1882 с.
32. Марчук Г.Т. Математические модели в иммунологии / М.: Наука, 1980. 264 с.
33. Росновский А.А. Росновский Теодор Кохер (к 50-летию со дня смерти) // Хирургия. 1968. № 4. С. 148.
34. Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоемболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2018. Т. 8. С. 604–609.
35. Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В. Спленосохранная D2-лимфодиссекция при раке желудка. М.: АБВ-Пресс, 2018. 100 с.
36. Таубер А.С. Современные школы хирургии в главнейших государствах Европы. Санкт-Петербург: Типография С.Н. Худекова, 1893. 755 с.
37. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Анализ основных статистических показателей онкологической службы Республики Узбекистан / Клиническая и экспериментальная онкология. 2020. № 2. С. 5–10.
38. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология: учебник. М.: Медицина, 1992. 400 с.
39. TNM. Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Дж.Д. Брайерли и др. М.: Логосфера, 2018. 344 с.
40. Детские болезни. В 2 т. / Под ред. И.Ю. Мельникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 608 с.
41. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
42. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
43. Инструментальные методы в паллиативной медицине / Под ред. Г.А. Новикова, А.Д. Каприна, А.В. Важенина и др. М.: Российская Ассоциация паллиативной медицины, 2019. 262 с.
44. Классики биологии и медицины. Гиппократ. Избранные книги / Перевод с греческого проф. В.И. Руднева. М.: Гос. издательство биол. и мед. литературы, 1936. 696 с.
45. Клиническая онкология / Под ред. Н.Н. Блохина. М.: Медицина, 1971. Т. 1. 184 с.

46. Клиническая онкология: руководство для студентов и врачей. Москва: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1999. 384 с.
47. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных новообразований. Текст электронный // Ассоциация онкологов России. <http://www.oncology.ru/> (дата обращения: 16.02.2022).
48. Матрикулярная биология клетки. В 5 т. / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис [и др.]. — Москва: Мир, 1987. — 1259 с.
49. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1049 с.
50. Онкология / Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2010. 1039 с.
51. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
52. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Текст электронный. <https://www.gosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/> (дата обращения: 17.02.2022).
53. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). — Текст: электронный // gosoncweb: [сайт]. — URL: <https://www.gosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/> (дата обращения: 17.02.2022).
54. Руководство American Joint Committee on Cancer (AJCC) по стадированию злокачественных новообразований / Под ред. И.В. Поддубной, А.Д. Каприна, В.К. Лядова. М.: Практическая медицина, 2019. 424 с.
55. Руководство по онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, Дарьяловой С.Л. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 840 с.
56. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
57. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики № 1019 от 28.07.2021 г. «Об утверждении Стратегии по контролю и профилактике онкологических заболеваний в Кыргызской Республике на 2021-2025 годы».
58. Казакстан Республикасы онкологиялык кызметинин 2019 жылгы көрсөткүштері: Статистикалык және талдау малметтері / Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В. және баскалар — Алматы, 2020. - 226 б.
59. Приказ Наркомздрава СССР от 28 мая 1940 г. № 273 «О введении единой номенклатуры учреждений здравоохранения».
60. Постановление Совнаркома СССР от 30 апреля 1945 г. № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ESU&n=34370&dst=100001#07831876052428732> (дата обращения: 10 июля 2020).
61. Приказ Минздрава России от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». Текст электронный. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=650418#IjdThxSWOzKCPDbh> (дата обращения: 17.02.2022).
62. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 715н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при новообразованиях головного мозга и мозговых оболочек».
63. Приказ Минздрава России от 19 февраля 2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Текст электронный. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104020002> (дата обращения: 17.02.2022).
64. Adult Cancer Pain, Version 3, 2019. Text: electronic // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027924/> (дата обращения: 19.02.2022).

65. Aloisi F., Borrell P.-R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. № 6. P. 205–217.
66. Al-Rawi M., Jiang W. Lymphangiogenesis and cancer metastasis // *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library.* 2011. № 16. P. 723–739.
67. Angelov L., Doolittle N., Kraemer D. et al. Blood-brain barrier disruption and intraarterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multiinstitutional experience // *JCO.* 2009. P. 3503–3509.
68. Ariga A., Namekawa J.-I. et al. Inhibition of TNF- α -induced nuclear translocation and activation of NF- κ B by dehydroxymethyl-epoxyquinomicin // *J. Biol. Chem.* 2002. № 277. P. 27625–27630.
69. Arima H. et al. Feasibility of a novel diagnostic chart of intramedullary spinal cord tumors in magnetic resonance imaging // *Spinal. Cord.* Vol. 52. 2014. № 10. P. 769.
70. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the childhood cancer survivor study // *J. Clin. Oncol.* 2009. № 27. P. 2328–2338.
71. Armstrong G.T., Reddick W.E., Petersen R.C. et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy // *J. Nat. Cancer Inst.* 2013. № 105. P. 899–907.
72. Artificial intelligence for health and health care. Text: electronic. https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare12122017.pdf (дата обращения: 17.02.2022).
73. Atsumi S., Nagasawa A., Koyano T. et al. Suppression of TGF- β signaling by conophylline via upregulation of c-Jun expression // *Cell Mol. Life Sci.* 2003. № 60. P. 2516–2525.
74. Aur R.J., Simone J., Hustu H.O. et al. Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia // *Blood.* 1971. № 37. P. 272–281.
75. Aur R.J., Simone J.V., Hustu H.O. et al. A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia // *Cancer.* 1972. № 29. P. 381–391.
76. Avram G., Sánchez-Sendra B., Martín J.M., Terrádez L. et al. The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma // *Histopathology.* 2013. № 63. P. 852–861.
77. Bento D.C., Jones E., Junaid S. et al. High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression // *Oncoimmunology.* 2015. № 4: e974374.
78. Billroth T. Billroth Beitrage zur pathologischen Histologie. Berlin: Reimer, 1858. 266 p.
79. Bruce G.B. Rule based expert systems: the MYCIN experiments of the stanford heuristic programming project. Addison-Wesley, 1984. 748 p.
80. Calderaro J., Ziol M., Paradis V., Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer // *J. Hepatol.* 2019. № 71. P. 616–630.
81. Cancer Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 3, 2019. Text: electronic. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027924/> (дата обращения: 19.02.2022).
82. Cancer: principles and practice of oncology / Ed. by V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2018. 2432 p.
83. Carachi R. The surgery of childhood tumors. Switzerland: Springer, 2008. 19 p.
84. Central Nervous System Cancers. Version 3.2021. Text: electronic // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ((NCCN Guidelines®). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>) (дата обращения: 19.02.2022).
85. Central Nervous System Cancers. Version 3.2021. Text: electronic // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ((NCCN Guidelines®). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>
86. Colbeck E.J., Ager A., Gallimore A., Jones G.W. Tertiary lymphoid structures in cancer: drivers of antitumor immunity, immunosuppression, or bystander sentinels in disease? // *Front. Immunol.* 2017. № 8. P. 1830.

87. Fühger J.A. Untersuchung über eine Nematode (Spiroplera sp. n.) und deren Fähigkeit papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratte hervorzurufen. 1915. 217 p.
88. Gantsev S.K., Umezawa K., Islanbulov D.V. et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neogenesis in breast cancer // *Biomed. Pharmacoth.* 2013. № 5. P. 303–306.
89. Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R. Atlas: atlas of lymphatic system in cancer sentinel lymph node, lymphangiogenesis and neolymphogenesis. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2020. 62 p.
90. Garcia-Hernandez M.L., Uribe-Urbe N.O., Espinosa-González R. et al. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression // *Biomed. Pharmacoth.* 2017. № 8. 563 p.
91. Glyn M. Google's DeepMind AI to use 1 million NHS eye scans to spot diseases earlier / Moody Glyn. Text: electronic // ARSTECHNICA. <https://arstechnica.com/informationtechnology/2016/07/googles-deepmind-ai-to-use-1-million-nhseye-scans-to-spotcommon-diseases-earlier/>.
92. Guo J., Qian J., Zhang R. The pathological features of ectopic lymphoid neogenesis in idiopathic dacryoadenitis // *BMC Ophthalmol.* 2016. № 16. 66 p.
93. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // *Ann. Surg.* 1894. Vol. 20. P. 497–455.
94. Hepatobiliary cancers. v4.2021. Text: electronic // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf (дата обращения: 19.02.2022).
95. Hinohara K., Kobayashi S. et al. ErbB receptor tyrosine kinase/NF- κ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. № 109. P. 6584–6589.
96. Kim S.H. et al. Primary intramedullary spinal sarcoma: a case report and review of the current literatures // *Journal of Korean Neurosurgical Society.* 2010. Vol. 48. №5. 448 p.
97. Kobi M., Veillette G., Narurkar R. et al. Imaging and management of pancreatic cancer // *Semin Ultrasound CT MR.* 2020. № 2. P. 139–151.
98. Le Dran H.F. Memoires avec un precis de plusieurs observations sur le cancer // *Mem. Acad. R. Chir.* 1757. Vol. 3. P. 1–54.
99. Lee N.Y. Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy, medical radiology, radiation oncology. Cham: Springer, 2014. 532 p.
100. Liver fact sheet. Text: electronic // The Global Cancer Observatory: [website]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (дата обращения: 18.02.2022).
101. Low S., Sakai Y., Hoshino H. et al. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma // *Pathology.* 2016. № 48. P. 666–674.
102. Lu T.T., Browning J.L. Role of the lymphotoxin, LIGHT system in the development and maintenance of reticular networks and vasculature in lymphoid tissues // *Front. Immunol.* 2014. № 5. Article 47.
103. Murohashi M., Hinohara K. et al. Gene set enrichment analysis provides insight into novel signaling pathways in breast cancer stem cells // *British J. Cancer* 2010. 2010. № 102. P. 206–212.
104. Nalin G. Pediatric CNS Tumors. Pediatric Oncology. Switzerland: Springer, 2017.
105. Onoda T., Inuma H. et al. Isolation of a novel tyrosine kinase inhibitor, lavendustin A, from *Streptomyces griseolavendus* // *J. Nat. Prod.* 1989. № 52. P. 1252–1257.
106. Pancreatic adenocarcinoma v2.2021. Text: electronic // NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/4/article-p439.xml> (дата обращения: 19.02.2022).
107. Poirier J.-P. Ambroise Pare. Un urgentiste au XVI siècle / Jean-Pierre Poirier. Paris: Pygmalion 2005. 346 p.

108. Rijs K. et al. Intra-operative neuromonitoring in patients with intramedullary spinal cord tumor: a systematic review, meta-analysis, and case series // *World neurosurgery*. 2019. № 125. P. 498–510.
109. Rous F.P. Resistance to a tumor-producing agent as distinct from resistance to the implanted tumor cells. observations with a sarcoma of the fowl // *J. Exp. Med.* 1913. Vol. 18. P. 416.
110. Sautès-Fridman C., Lawand M., Giraldo N.A. et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention // *Front. Immunol.* 2016. № 7. C. 407.
111. Sourati A. Ameri A. Acute side effects of radiation therapy: a guide to management. Cham: Springer, 2017. 238 p.
112. Tempero M.A. NCCN guidelines updates: pancreatic cancer // *J. Nat. Compr. Canc. Netw.* 2019. № 5. P. 603–605.
113. The 2016 World health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. № 6. P. 803–820.
114. Ukaji T., Umezawa K. Novel approaches to target NF- κ B and other signaling pathways in cancer stem cells // *Advances in Biological Regulation.* 2014. № 56. P. 108–115.
115. Umezawa K., Breborowicz A. et al. Anticancer activity of novel NF- κ B inhibitor DHMEQ by intraperitoneal administration // *Oncol. Res.* 2020. № 28. P. 541–550.
116. Umezawa K., Ohse K.T. et al. Isolation of a new vinca alkaloid from the leaves of *Ervatamia microphylla* as an inhibitor of ras functions // *Anticancer Res.* 1994. № 14. P. 2413–2418.
117. irchow R. *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*. Bd. 1–6. Erlangen, 1854. 19 p. 118. Wang L., Li M. et al. Inhibition of cellular inflammatory mediator production and amelioration of learning deficit in flies by deep sea *Aspergillus*-derived cyclophenin // *J. Antibiot.* 2020. № 73. P. 622–629.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Глава 1. История онкологии

1. С каким именем связывают зарождение онкологии?
2. Когда и кем была написана первая докторская диссертация по онкологии?
3. Когда и кем был описан первый случай профессионального рака?
4. Какую теорию описал Рудольф Вирхов в 1853 г.? Кратко изложите данную теорию.
5. Когда была разработана первая программа ВОЗ по борьбе с раком?
6. Кто создал перчатку для медицинских работников?
7. Что является структурным звеном сети онкологических учреждений?
8. Когда и кем был создан первый сборник инструкций по классификации, определению стадий и лечению злокачественных опухолей?
9. В каком году и в каком городе состоялся первый съезд Всесоюзного научного общества онкологов?
10. Что используют при переломе трубчатых костей?

Глава 2. Онкология как отрасль медицины: научно-практические и организационные аспекты

1. Каковы основные статистические показатели, характеризующие распространенность злокачественных новообразований среди населения России?
2. Чем можно объяснить половозрастные различия статистических показателей в динамике заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них?
3. Перечислите факторы, способствующие возникновению опухолей. Охарактеризуйте значение образа жизни человека и факторов окружающей среды в возникновении и развитии злокачественных новообразований.
4. Какова роль наследственного фактора в возникновении и развитии злокачественного новообразования?
5. Укажите основные источники химических канцерогенов и возможные пути циркуляции химических канцерогенов во внешней среде.
6. Дайте определение понятиям «первичная профилактика» и «вторичная профилактика».
7. Перечислите и обоснуйте индивидуальные и социально-гигиенические меры профилактики рака.
8. Что входит в понятие «основы гигиены питания»? Каково значение антиоксидантов в профилактике возникновения рака?
9. Какие основные научные направления определяют актуальность исследований в онкологии?
10. Охарактеризуйте динамику показателей излечения онкологических больных.

Глава 3. Организация онкологической помощи

1. Охарактеризуйте структуру онкологической службы России.
2. Перечислите структурные подразделения онкологической службы и дайте им определение.
3. Назовите функции и задачи онкологического диспансера.
4. Укажите функции и задачи онкологического кабинета.
5. Назовите основные функции диагностического центра.
6. Назовите основные функции смотрового кабинета.
7. Охарактеризуйте общее состояние онкологической помощи населению России в современных условиях.
8. Какие категории больных относят к Ia и Ib, II и IIa, III и IV клиническим группам?
9. Каковы сроки и правила диспансеризации?
10. Назовите основные медицинские учетные документы. Охарактеризуйте правила их заполнения.

Глава 4. Концепция канцерогенеза

1. Какие фазы морфогенеза рака следует отнести к ранней онкологической патологии?
2. Что такое предраковые состояния и чем они отличаются от предраковых условий?
3. Что такое рак *in situ* и чем он характеризуется?
4. Что такое микрокарцинома и чем она отличается от рака *in situ*?
5. Какие основные признаки злокачественных новообразований вы можете выделить?
6. Какие выделяют основные типы опухолей?
7. Какие проявления опухолевого роста считают ведущими при прогнозе клинического течения злокачественной опухоли?
8. Перечислите основные клинические феномены, обусловленные местным распространением опухоли.
9. Что такое паранеопластические синдромы?
10. Назовите основные специфические клинические проявления ранних форм злокачественных опухолей.

Глава 5. Методы диагностики злокачественных опухолей

1. Дайте определение понятия «сигналы тревоги» у онкологических больных.
2. Дайте определение понятий «скрининг» и «мониторинг».
3. Какие факторы учитывают при формировании групп риска?
4. Изложите особенности сбора анамнеза и объективного осмотра у онкологических больных.
5. Укажите основные методы базовой рентгенодиагностики онкологических заболеваний.

6. Какие инвазивные исследования, выполняемые под рентгенотелевизионным контролем, вы знаете?
7. Укажите цели и области использования линейной томографии.
8. Назовите специальные виды рентгенографии.
9. Дайте краткую характеристику метода КТ. Укажите области применения этого метода.
10. Охарактеризуйте диагностические возможности МРТ.
11. Перечислите виды УЗИ и опишите их предназначение.
12. Назовите виды радионуклидных исследований.
13. Перечислите основные виды эндоскопических исследований и области их применения. Какими достоинствами обладают эндоскопические исследования?
14. Какие существуют особенности изменений периферической крови, биохимических и иммунологических тестов у онкологических больных?
15. Дайте определение опухолевых маркеров.
16. Как выявляют рак в доклиническом периоде?
17. Каково значение профилактических осмотров и ежегодной диспансеризации населения для раннего выявления рака?

Глава 6. Принципы лечения злокачественных опухолей

1. Приведите классификацию методов лечения в онкологии.
2. Назовите виды хирургических операций.
3. Охарактеризуйте термины «операбельность» и «резектабельность».
4. Раскройте значение радикализма хирургического лечения в онкологии, укажите принципы абластики, антибластики, футлярности, зональности.
5. Дайте определение циторедуктивных и симптоматических операций.
6. В чем заключается главная задача лучевой терапии? Дайте определение разовой и суммарной очаговой дозы.
7. Перечислите методы лучевой терапии по способу распределения дозы во времени и по способу подведения доз к опухоли.
8. Назовите основные принципы лучевой терапии злокачественных образований.
9. Определите показания и противопоказания к проведению лучевой терапии.
10. Каковы функции радикальной, паллиативной и симптоматической лучевой терапии?
11. Перечислите задачи пред- и послеоперационной лучевой терапии.
12. Укажите факторы, влияющие на радиочувствительность тканей и злокачественных опухолей.
13. Дайте определение понятия «химиотерапия злокачественных опухолей».

Глава 7. Рак кожи. Меланома

1. Назовите особенности эпидемиологии меланом.
2. Какие факторы, способствующие малигнизации пигментных невусов, вы знаете?

3. Назовите меры профилактики меланомы.
4. Охарактеризуйте особенности роста и метастазирования меланом.
5. Приведите классификацию меланомы по стадиям.
6. Охарактеризуйте клиническую картину меланомы.
7. Каков стандартный объем диагностического исследования при выявлении кожного образования, подозрительного на меланому?
8. Какие методы специального обследования применяют при диагностике меланомы?
9. Как лечат меланомы?
10. Укажите отдаленные результаты лечения меланомы.

Глава 8. Опухоли головы и шеи

1. Какие формы рака губы вы знаете?
2. Как меняется лечебная тактика в зависимости от стадии рака губы?
3. Какие предопухолевые заболевания полости рта вы знаете?
4. Перечислите этапы диагностики при раке слизистой оболочки полости рта.
5. Какие существуют методы лечения рака слизистой оболочки полости рта?
6. Перечислите основные гистологические формы РЩЖ.
7. Назовите особенности метастазирования при РЩЖ.
8. Перечислите виды операций при РЩЖ. Как меняется тактика лечения РЩЖ в зависимости от стадии и гистологического варианта опухоли?

Глава 9. Опухоли молочной железы

1. Охарактеризуйте заболеваемость РМЖ в РФ.
2. Перечислите основные факторы риска развития РМЖ.
3. Определите место и роль гормональных нарушений в этиологии и патогенезе РМЖ.
4. Какие существуют методы профилактики РМЖ?
5. Назовите пути метастазирования при РМЖ.
6. Чем характеризуется отечно-инфильтративная форма РМЖ?
7. Приведите дифференциально-диагностические критерии мастита и маститоподобной формы РМЖ.
8. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать рак Педжета?
9. В чем заключается скрининг РМЖ?
10. Какие методы обследования необходимы при подозрении на РМЖ? В какой период менструального цикла необходимо проводить обследование молочных желез?
11. Опишите клинические признаки РМЖ.
12. Назовите методы лечения при РМЖ. Перечислите режимы лучевой терапии при РМЖ. Какие схемы химиотерапии чаще используют при РМЖ?
13. Приведите классификацию постмастэктомического синдрома. Перечислите элементы комплексной терапии больных с постмастэктомическим синдромом.

14. Какие факторы определяют прогноз при РМЖ?
15. С какой частотой необходимо проводить диспансерное наблюдение больных РМЖ после радикального лечения?
16. В чем заключается реабилитация больных после радикального лечения?

Глава 10. Рак легкого

1. Приведите показатели заболеваемости и смертности при раке легкого.
2. Перечислите основные факторы, способствующие развитию рака легкого.
3. Какие основные принципы профилактики рака легкого?
4. Назовите основные патолого-анатомические признаки рака легкого.
5. Перечислите основные пути метастазирования рака легкого.
6. Какие признаки доминируют в клинической картине рака легкого? Назовите особенности клинического течения центрального и периферического рака легкого.
7. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику рака легкого?
8. Дайте характеристику методов диагностики рака легкого.
9. Перечислите основные рентгенологические признаки рака легкого. Опишите диагностические возможности КТ, бронхографии, трансторакальной пункции.
10. Охарактеризуйте возможности флюорографии в ранней диагностике рака легкого.
11. Перечислите принципы и методы лечения рака легкого. Приведите схемы химиотерапии мелкоклеточного и немелкоклеточного рака легкого.
12. В чем заключаются принципы комбинированного и комплексного лечения рака легкого?
13. Каков прогноз при раке легкого?

Глава 11. Рак пищевода

1. Какова эпидемиология рака пищевода?
2. Перечислите способствующие факторы рака пищевода.
3. Каковы основные формы роста рака пищевода?
4. Назовите особенности гистологической структуры рака пищевода.
5. Как происходит метастазирование при раке пищевода?
6. Укажите принципы деления рака пищевода на стадии.
7. Каковы особенности клинической картины при раке пищевода?
8. Сколько различают степеней дисфагии и в чем принцип их деления?
9. С какими группами заболеваний необходимо проводить дифференциальную диагностику при раке пищевода?
10. Перечислите основные методы диагностики рака пищевода.
11. Каковы принципы подхода в выборе тактики лечения больных раком пищевода?
12. Чем определяются непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком пищевода?

Глава 12. Рак желудка

1. Перечислите основные факторы желудочного канцерогенеза.
2. Какие выделяют основные типы рака желудка, исходя из эпидемиологии и патогенеза?
3. Какие заболевания желудка следует отнести к предраковым состояниям?
4. Приведите классификацию рака желудка.
5. По какому преимущественно типу происходит метастазирование рака желудка — лимфогенному, гематогенному или контактному? Где локализуется метастаз Вирхова?
6. Какие основные типы жалоб могут предъявлять больные раком желудка? Какие выделяют варианты клинического течения рака желудка?
7. Перечислите заболевания, с которыми наиболее часто приходится дифференцировать рак желудка.
8. Какие методы применяют в диагностике рака желудка?
9. Назовите радикальные и паллиативные операции при раке желудка. Перечислите показания к радикальному хирургическому вмешательству при раке желудка.
10. Каковы особенности хирургического лечения рака желудка в зависимости от локализации и формы роста?
11. Определите место комбинированных расширенных операций по поводу местнораспространенного и осложненного рака желудка.
12. В каких случаях выполняют гастроэнтеростомию (наложение гастроэнтеростомоза)?
13. Какова роль химиотерапии диссеминированного рака желудка?
14. Назовите принципы лучевой терапии при раке желудка.
15. Каков прогноз рака желудка и отдаленные результаты лечения?

Глава 13. Рак ободочной кишки

1. Назовите показатели заболеваемости при раке ободочной кишки.
2. Перечислите предраковые заболевания ободочной кишки.
3. Приведите патолого-анатомические характеристики рака ободочной кишки.
4. Опишите особенности метастазирования рака ободочной кишки.
5. Перечислите основные клинические проявления рака ободочной кишки.
6. В чем особенности течения рака ободочной кишки в зависимости от локализации?
7. Перечислите основные клинические варианты рака ободочной кишки.
8. С какими заболеваниями проводят дифференциальную диагностику рака ободочной кишки?
9. Охарактеризуйте принципы и методы диагностики рака ободочной кишки. Какое диагностическое значение имеют рентгенологические и эндоскопические методы исследования?
10. Опишите принципы лечения рака ободочной кишки. Какие объемы операций выполняют в зависимости от локализации рака?
11. В чем суть паллиативных операций?
12. Перечислите показания к лекарственному и комбинированному лечению.

Глава 14. Рак прямой кишки

1. Какое место в общей структуре онкологической заболеваемости занимает рак прямой кишки?
2. Какие факторы способствуют возникновению рака прямой кишки?
3. Перечислите предраковые заболевания прямой кишки.
4. Перечислите гистологические варианты рака прямой кишки. Какие клинико-анатомические формы рака прямой кишки вы знаете?
5. Какие пути метастазирования характерны для рака верхнеампулярного и нижнеампулярного отделов прямой кишки?
6. Какие из клинических симптомов, характерных для рака прямой кишки, преобладают?
7. Как провести дифференциальную диагностику между геморроем и раком прямой кишки?
8. Как проводится пальцевое исследование прямой кишки?
9. Какие рентгенологические признаки характерны для рака прямой кишки?
10. Что такое гемокульттест?
11. Перечислите виды лечения, которые применяют у больных раком прямой кишки.
12. Назовите радикальные операции при раке прямой кишки. Назовите паллиативные операции при раке прямой кишки.
13. Какие химиотерапевтические препараты используют для лечения больных раком прямой кишки?
14. Проводят ли лучевую терапию больным раком прямой кишки?

Глава 15. Первичные злокачественные опухоли печени

1. Дайте определение первичного и метастатического рака печени.
2. Каковы тенденции заболеваемости и смертности от первичного рака печени в России и в мире?
3. Охарактеризуйте макроскопические формы роста первичного рака печени.
4. Назовите гистологические варианты рака печени.
5. Какие факторы являются ведущими в этиологии и патогенезе ГЦР?
6. Какова роль описторхоза в возникновении холангиокарциномы?
7. Меры профилактики первичного рака печени.
8. Охарактеризуйте периоды развития и клинические формы рака печени.
9. Какие существуют методы диагностики рака печени?
10. Назовите принципы и методы лечения первичного и метастатического рака печени.
11. Каков прогноз при раке печени?

Глава 16. Рак поджелудочной железы.

1. Каковы тенденции заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы?
2. Назовите факторы, способствующие раку поджелудочной железы, и меры профилактики.

3. Перечислите макро- и микроскопические формы рака поджелудочной железы.
4. Как метастазирует рак поджелудочной железы?
5. Какие симптомы характерны для рака поджелудочной железы?
6. Охарактеризуйте клиническую картину рака поджелудочной железы в зависимости от локализации опухоли.
7. Опишите методы диагностики рака поджелудочной железы.
8. Назовите «сигналы тревоги» при раке поджелудочной железы.
9. Как провести дифференциальный диагноз желтухи на почве опухоли головки поджелудочной железы?
10. Какова роль анамнеза, объективного и лабораторных исследований в диагностике рака поджелудочной железы?
11. Какова роль современных инструментальных методов обследования в диагностике рака поджелудочной железы?
12. Назовите принципы лечения рака поджелудочной железы. Каковы результаты лечения рака поджелудочной железы?

Глава 17. Опухоли женских половых органов

1. Приведите данные об эпидемиологии опухолей женской репродуктивной системы.
2. Какие факторы повышают риск возникновения опухолей женской репродуктивной системы?
3. Какие гистологические типы рака вульвы выделяют согласно морфологической классификации? Приведите клиническую классификацию рака вульвы по системе TNM и Международную классификацию федерации акушеров и гинекологов.
4. Какие методы применяют в диагностике рака вульвы?
5. Какие методы лечения рака вульвы используют на современном этапе?
6. Какие существуют гистологические типы рака влагалища? Приведите клиническую классификацию рака влагалища по системе TNM и Международную классификацию федерации акушеров и гинекологов.
7. Какие методы применяют в диагностике рака влагалища?
8. Какие методы лечения рака влагалища в зависимости от стадии заболевания используют на современном этапе?
9. Какую роль отводят инфицированию вирусом папилломы человека в этиологии рака шейки матки?
10. Какие выделяют морфологические варианты рака шейки матки? Приведите клиническую классификацию рака шейки матки по системе TNM и Международную классификацию федерации акушеров и гинекологов.
11. Какие методы применяют в диагностике рака шейки матки?
12. Какие методы лечения рака шейки матки используют на современном этапе?
13. Какие выделяют морфологические варианты рака тела матки? Приведите клиническую классификацию рака тела матки по системе TNM и Международную классификацию федерации акушеров и гинекологов.

14. Какие методы применяют в диагностике рака тела матки?
15. Какие методы лечения рака тела матки используют на современном этапе?
16. Какие гистологические типы опухолей яичника выделяют согласно морфологической классификации ВОЗ? Приведите клиническую классификацию рака яичника по системе TNM и Международную классификацию федерации акушеров и гинекологов.
17. Какие методы используют в диагностике рака яичника?
18. Какие особенности лечебной тактики существуют в зависимости от стадии рака яичника?

Глава 18. Рак почки

1. Что относят к факторам риска развития рака в урологии?
2. Какие морфологические виды рака почки встречаются?
3. Назовите основной метод диагностики при раке почки.
4. Какие существуют методы лечения рака почки?
5. Какой гистологический тип опухоли наиболее часто развивается в верхних мочевыводящих путях?
6. Какие лабораторные и инструментальные методы обследования обязательны при опухолях лоханки?
7. Какие существуют методы лечения при опухолях лоханки?
8. Какой морфологический тип опухоли чаще всего встречается при опухолевом поражении мочевого пузыря?
9. Какой инструментальный метод диагностики считают ведущим при раке мочевого пузыря?
10. Какие существуют методы лечения при раке мочевого пузыря? Что считают показанием к проведению цистэктомии у больных раком мочевого пузыря?

Глава 19. Рак предстательной железы

1. Какой гистологический тип опухоли чаще всего встречается при РПЖ?
2. Перечислите основные методы диагностики РПЖ.
3. Какие существуют методы лечения при РПЖ?
4. Какие морфологические варианты рака полового члена выделяют? Приведите клиническую классификацию рака полового члена по системе TNM.
5. Какие методы применяют в диагностике рака полового члена?
6. Какие методы лечения рака полового члена используют на современном этапе?
7. Какие морфологические варианты рака яичка выделяют?
8. Какие методы используют в диагностике рака яичка?
9. Какие методы лечения рака яичка используют на современном этапе?

Глава 20. Опухоли костей и мягких тканей

1. Какие злокачественные опухоли остеогенного происхождения вы можете перечислить?

2. Перечислите виды злокачественных опухолей неостеогенного происхождения.
3. Какая триада симптомов характерна для всех злокачественных новообразований костей?
4. Каким путем чаще всего метастазируют первичные опухоли костей?
5. В каких отделах длинных трубчатых костей чаще всего локализуется остеогенная саркома? В каких отделах длинных трубчатых костей чаще всего локализуется саркома Юинга?
6. Какие рентгенологические симптомы наиболее характерны для остеогенной саркомы? Какие рентгенологические симптомы наиболее характерны для саркомы Юинга?
7. Перечислите злокачественные опухоли костей, высокочувствительные к лучевому лечению.
8. Какие препараты наиболее часто используют у больных с первичными опухолями костей?
9. Какие калечащие операции применяют у больных со злокачественными опухолями костей? Какие условия необходимы для проведения органосохраняющих операций?
10. Перечислите злокачественные опухоли мягких тканей.
11. Какие клинические признаки характерны для доброкачественных и для злокачественных новообразований мягких тканей?
12. Какие злокачественные новообразования мягких тканей отличаются быстрым ростом, а какие медленным?
13. Какие гистологические варианты рабдомиосаркомы вы знаете?
14. Перечислите злокачественные опухоли мягких тканей, чувствительные и не чувствительные к лучевому воздействию.
15. Для каких злокачественных новообразований мягких тканей хирургический метод является единственным методом лечения?

Глава 21. Лимфогранулематоз

1. Дайте определение злокачественным лимфомам. Какие группы заболеваний объединяет эта нозологическая группа?
2. Какие группы лимфатических узлов поражаются наиболее часто при лимфогранулематозе?
3. Какие гистологические варианты лимфогранулематоза вы знаете? Как называется диагностическая для лимфогранулематоза клетка?
4. Какой радиоизотопный препарат используют для диагностики распространенности поражения у больных лимфогранулематозом?
5. Сколько стадий лимфогранулематоза вы знаете?
6. Какие методы лечения используют у больных лимфогранулематозом? Какие схемы полихимиотерапии (первой линии) наиболее часто используют у больных лимфогранулематозом?
7. Как и в каких дозах проводят лучевую терапию у больных лимфогранулематозом?

8. Каковы этиопатогенетические особенности неходжкинских лимфом?
9. Приведите классификацию неходжкинских лимфом по морфологии и иммунофенотипам.
10. В чем особенности диагностики и клинической картины неходжкинских лимфом?
11. Как проводят определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом?
12. Назовите основные принципы лечения неходжкинских лимфом.
13. На каких параметрах основан международный прогностический индекс?

Глава 22. Опухоли центральной нервной системы

1. Какие опухоли объединяет термин «опухоли ЦНС»?
2. Охарактеризуйте заболеваемость опухолями ЦНС.
3. Охарактеризуйте первичные (очаговые) и вторичные симптомы опухолей головного мозга.
4. В чем особенности клинической картины опухолей спинного мозга?
5. Как проводят диагностику опухолей головного мозга?
6. Какие методы применяют в диагностике опухолей спинного мозга?
7. В чем особенности хирургического лечения опухолей головного мозга?
8. Назовите основные типы операций при опухолях головного мозга.
9. В чем особенности хирургического лечения опухолей черепа и опухолей спинного мозга?
10. Назовите основные типы операций при различных опухолях спинного мозга.
11. Как проводят лучевое, медикаментозное и комбинированное лечение опухолей ЦНС?
12. Каков прогноз при опухолях ЦНС?

Глава 23. Детская онкология

1. Каковы основные статистические показатели, характеризующие распространенность злокачественных новообразований среди детского населения России?
2. Перечислите факторы риска, вызывающие развитие опухолей у детей.
3. Что входит в понятие «гемобластозы»?
4. Опишите клиническую картину, диагностику и лечение лейкозов у детей.
5. Опишите клиническую картину, диагностику и лечение злокачественных лимфом у детей.
6. Охарактеризуйте клиническую классификацию опухолей головного и спинного мозга.
7. В чем особенности клинической картины опухолей ЦНС у детей?
8. Какие методы диагностики и лечения используют при опухолях ЦНС у детей на современном этапе?
9. Опишите классификацию эмбриональных опухолей.
10. В чем заключается особенность опухоли Вильмса?

11. Опишите клиническую картину, диагностику и лечение опухоли Вильмса.
12. В каких отделах длинных трубчатых костей чаще всего локализуется остеогенная саркома, а в каких — саркома Юинга?
13. Какие рентгенологические симптомы наиболее характерны для остеогенной саркомы и саркомы Юинга?
14. Какие сосудистые опухоли у детей вы знаете?
15. Какова тактика лечения ребенка с гемангиомой в зависимости от ее локализации и воздействия на жизненно важные функции?

ПРИЛОЖЕНИЕ

Раздел I. Общая онкология



Рис. П1. Главный специалист-онколог Минздрава России, академик РАН Каприн А.Д.



Рис. П2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена



Рис. П3. Главный специалист-онколог Минздрава России, академик РАН Стилиди И.С.



Рис. П4. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина



**Рис. П5. Академик РАН Давыдов М.И. (в центре)
и Председатель Совета Федерации Федерального собрания Российской Федерации
Матвиенко В.И. (справа)**



Рис. П6. Академик РАН Чиссов В.И.



Рис. П7. Профессор Вельшер Л.З., профессор Дыхно Ю.А., профессор Шайн А.А., доцент Ручкин В.Н., профессор Ганцев Ш.Х. (слева-направо) на учебно-методическом совете МЗ РФ по специальности «Онкология»



Рис. П8. Профессор Ганцев Ш.Х. в операционной



Рис. П9. Профессор Казуо Умегава на встрече со студентами



Рис. П10. Профессор Немёнов М.И., основоположник рентгенорадиологии СССР



Рис. П11. Сидней Берннер, Нобелевский лауреат 2002 г., за «открытия в области генетического регулирования развития человеческих органов»



Рис. П12. Джеймс Эллисон, Нобелевский лауреат 2018 г., за «открытие терапии онкологических заболеваний путём ингибирования негативной иммунной регуляции»



Рис. П13. Тасуку Хондзе, Нобелевский лауреат 2018 г., за «открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной иммунной регуляции»



Рис. П14. «Фронт» раковых клеток в лимфатическом узле



Рис. П15. Продольный разрез лимфатического узла при раке.
Тотальное поражение метастатическими клетками



Рис. П16. Метастатический лимфатический узел, выделенный методом сонолиподеструкции,
при меланоме



Рис. П17. Лимфатический узел, пораженный метастазами, в разрезе

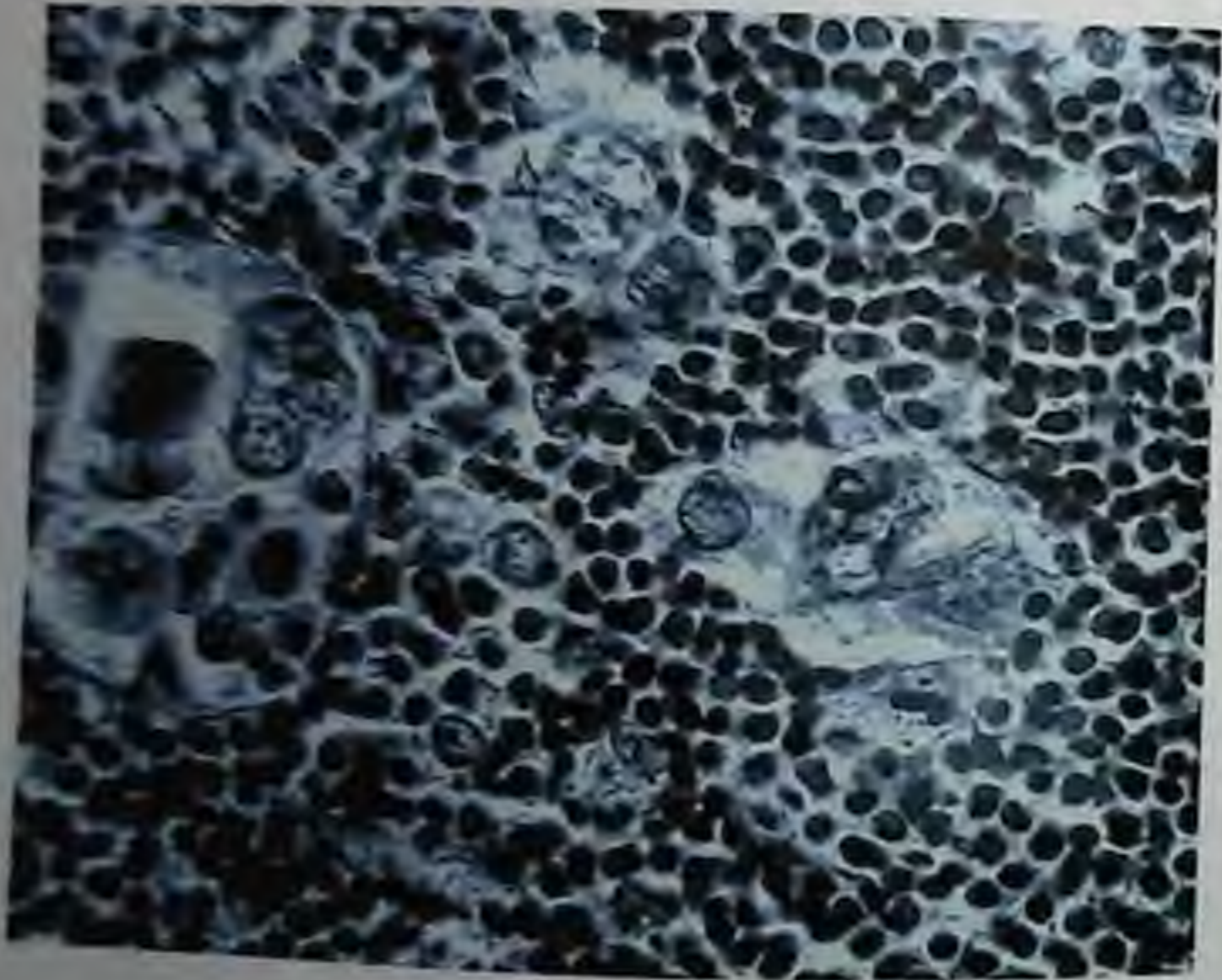


Рис. П18. Раковые клетки при микроскопии



Рис. П19. Тромбоз лимфатического сосуда раковыми клетками



Рис. П20. Лимфография сосудов лимфатического узла



Рис. П21. - Арест* грудного лимфатического протока (патент на изобретение). ГЛП взят на держалки



Рис. П22. Электронная микроскопия раковой клетки

Раздел II. Частная онкология

Глава 7. Рак кожи. Меланома



Рис. П23. Рак кожи лобной области



Рис. П24. Рак кожи кисти



Рис. П25. Меланома первого пальца стопы



Рис. П26. Меланома кожи затылочной области



Рис. П27. Послеоперационный макропрепарат опухоли и лимфатического узла — меланомы



Рис. П28. Метастазы меланомы в лимфатическом узле

Глава 8. Опухоли головы и шеи



Рис. П29. Рак нижней губы



Рис. П30. Опухоль верхней челюсти

Глава 9. Опухоли молочной железы



Рис. П31. Рак молочной железы IV стадии



Рис. П32. Атипичный рак молочной железы



Рис. ПЗЗ. Метастазы рака молочной железы в подмышечную область



Рис. ПЗ4. Тumor resection при раке молочной железы. Ультразвуковая диссекция

Глава 10. Рак лёгкого



Рис. П35. Рентгенограмма органов грудной клетки. Рак легкого

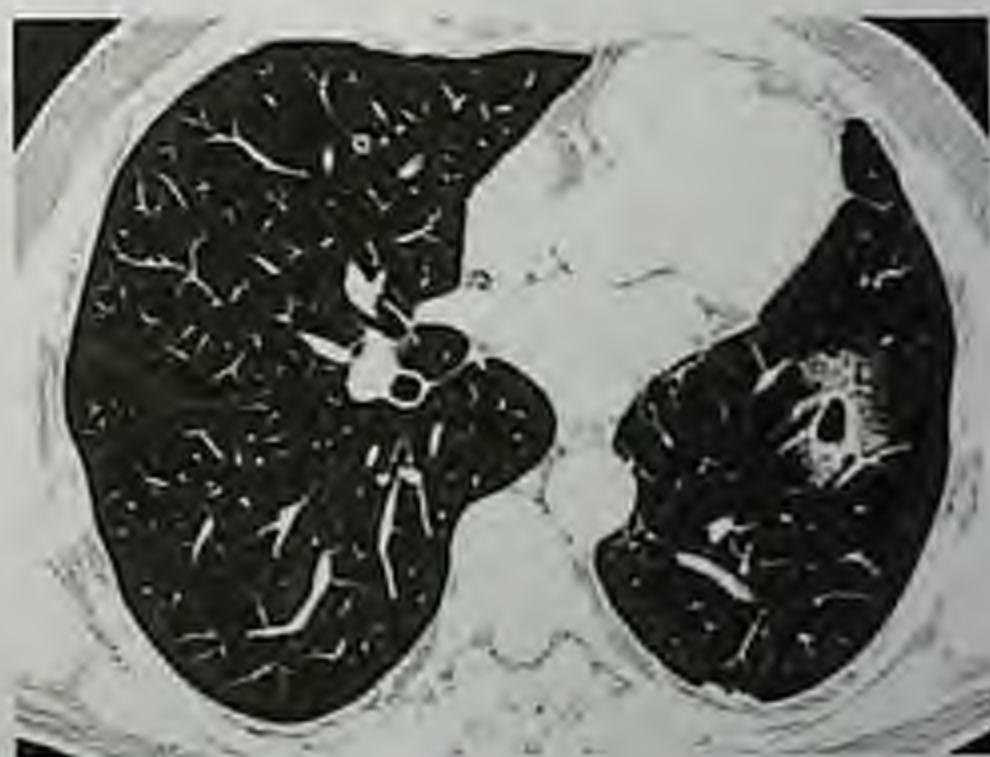


Рис. П36. Компьютерная томограмма. Рак легкого



Рис. П37. Компьютерная томограмма. Множественные метастазы рака в легкие

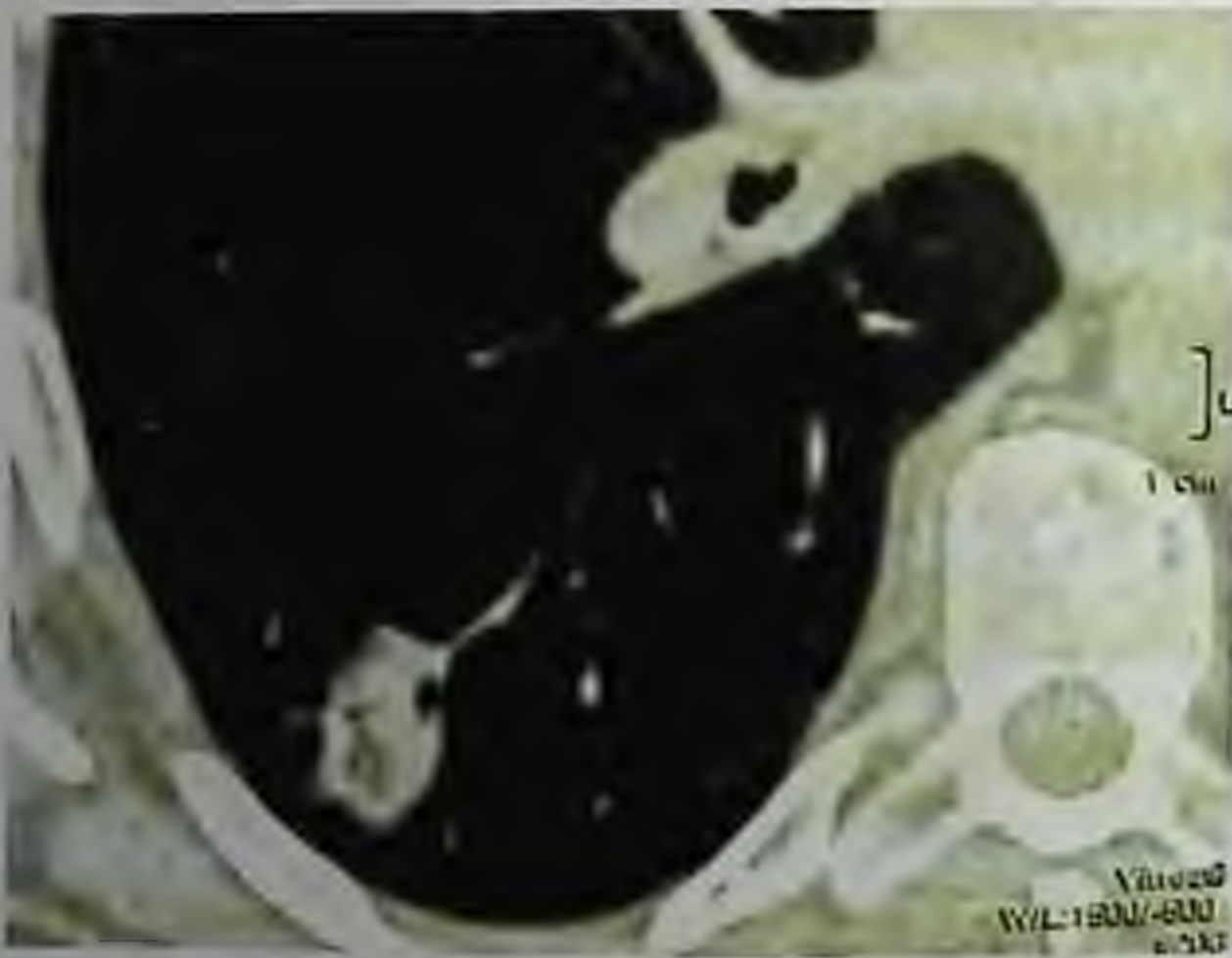


Рис. П38. Компьютерная томограмма. Периферический рак легкого



Рис. П39. Интрабронхиальный вариант рака лёгкого

Глава 11. Рак пищевода



Рис. П40. Рентгенограмма. Рак нижней трети пищевода



Рис. П41. Рентгенограмма. Рак средней трети пищевода

Глава 12. Опухоли желудка



Рис. П42. Интраоперационное фото. Гастрэктомия при раке желудка.
Расширенная лимфодиссекция

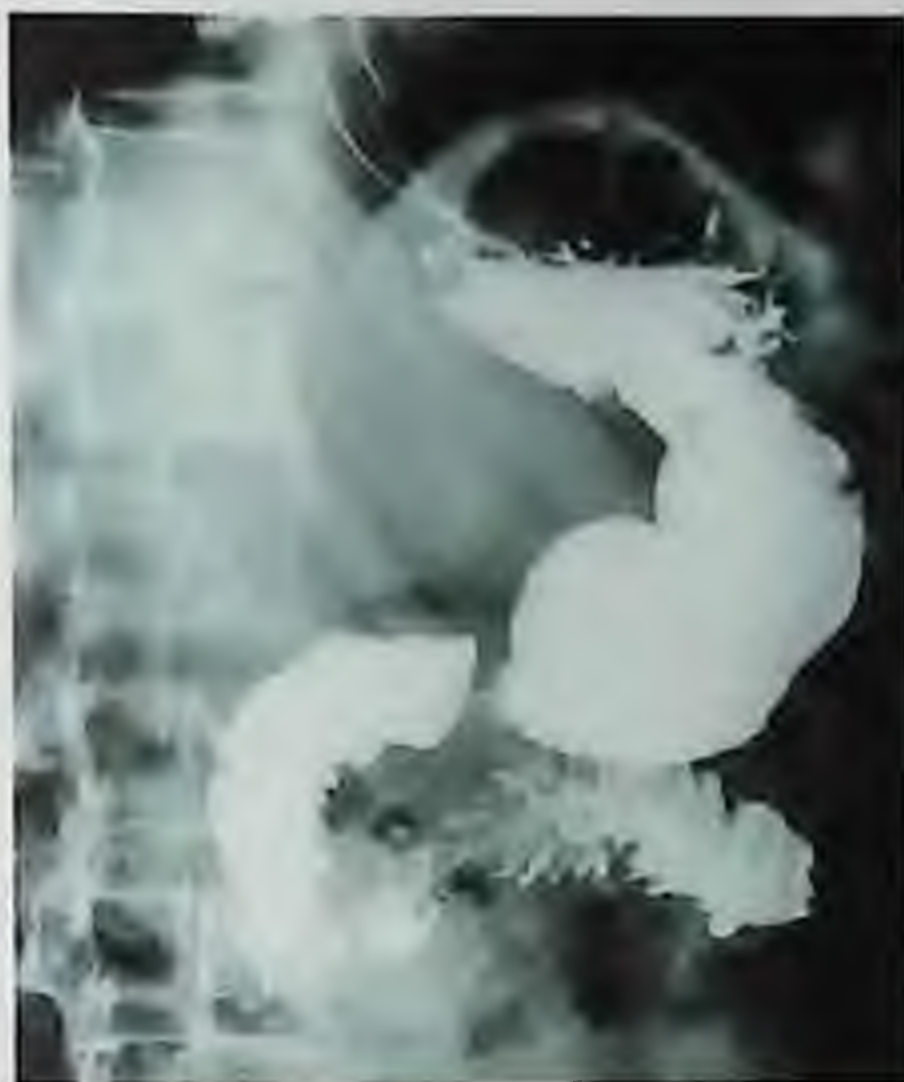


Рис. П43. Рентгенограмма. Рак желудка



**Рис. П44. Интраоперационное фото.
Пищеводно-тонкокишечный анастомоз после гастрэктомии**



Рис. П45. Послеоперационный макропрепарат. Рак желудка

Глава 13. Рак толстой кишки



Рис. П46. Рак слепой кишки, прорастающий в брюшную стенку



Рис. П47. Послеоперационный макропрепарат. Рак толстой кишки



Рис. П48. Послеоперационный макропрепарат. Рак толстой кишки



Рис. П49. Послеоперационный макропрепарат.
Рак толстой кишки, исходящий из полипов



Рис. П50. Послеоперационный макропрепарат.
Рак прямой кишки

Глава 14. Рак печени

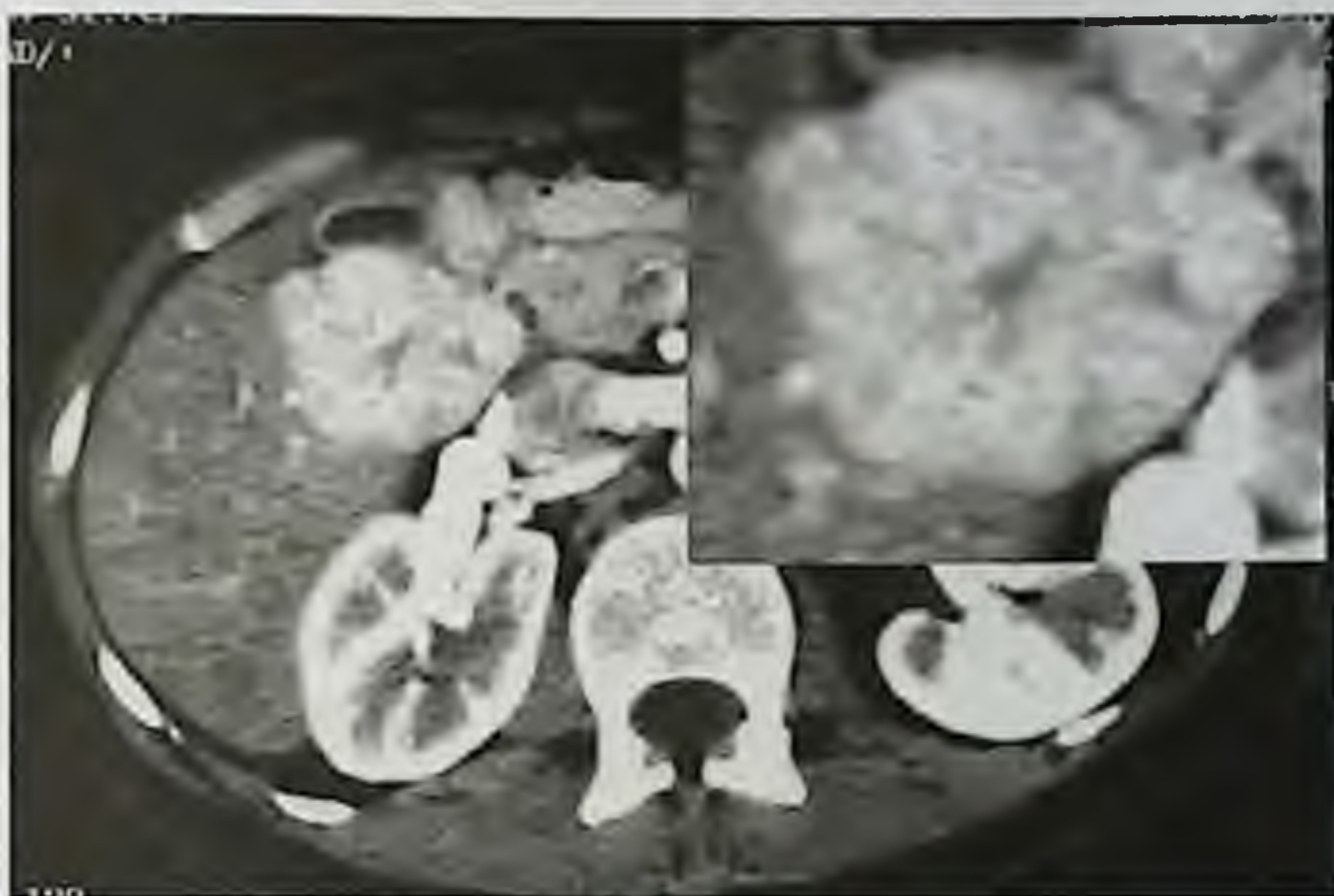


Рис. П51. Компьютерная томограмма.
Первичный рак печени

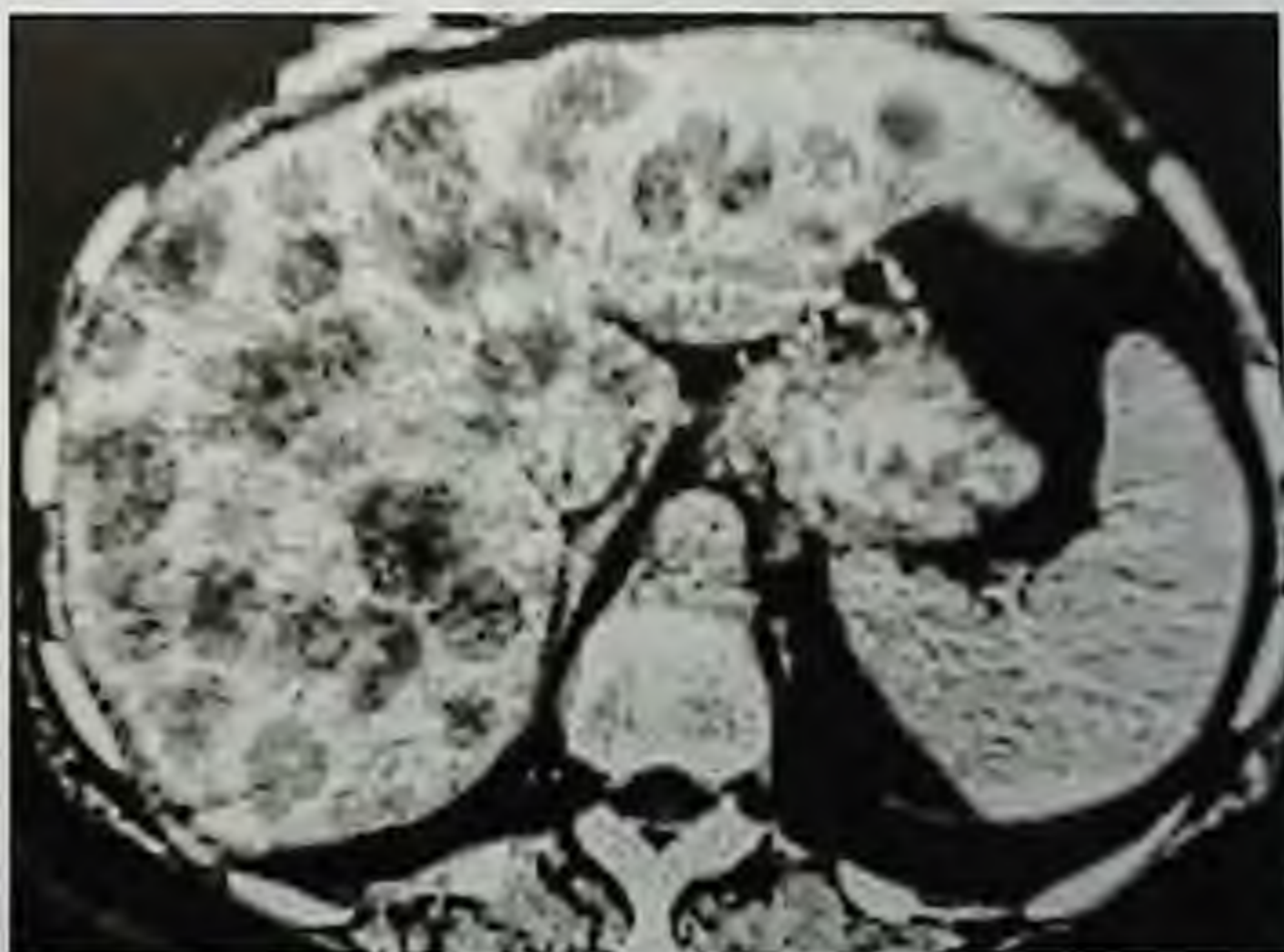


Рис. П52. Компьютерная томограмма.
Множественные метастазы рака в печени



**Рис. П53. Интраоперационное фото.
Метастазы рака в печени**



**Рис. П54. Аутопсия.
Метастазы рака в печени**

Глава 16. Опухоли женских половых органов



Рис. П55. Интраоперационное фото.
Рак яичников



Рис. П56. Послеоперационный макропрепарат. Билатеральный рак яичников



**Рис. П57. Послеоперационный макропрепарат.
Рак тела матки**



**Рис. П58. Эндофото.
Операция по поводу рака тела матки**



Рис. П59. Рак вульвы



Рис. П60. Распад вульвы при раке



Рис. П61. Метастазы в паховые лимфатические узлы

Глава 17. Рак почки



Рис. П62. Послеоперационный макропрепарат.
Рак почки



**Рис. П63. Послеоперационный макропрепарат.
Рак почки в разрезе**



**Рис. П64. Послеоперационный макропрепарат.
Тотальный распад почки при раке**



**Рис. П65. Послеоперационный макропрепарат.
Тотальный рак почки**



Рис. П66. Метастазы в паховые лимфатические узлы

Глава 19. Опухоли костей и мягких тканей



Рис. П67. Опухоль мягких тканей затылочной области



Рис. П68. Опухоль мягких тканей заушной области



Рис. П69. Липома шеи



Рис. П70. Хондросаркома плечевой кости



**Рис. П71. Интраоперационное фото.
Опухоль тонкой кишки**



**Рис. П72. Интраоперационное фото.
Саркома тонкой кишки**



Рис. П73. Послеоперационный макропрепарат.
Опухоль забрюшинного пространства



Рис. П74. Рецидивная опухоль ягодичной области



Рис. П75. Распад саркомы нижней конечности



**Рис. П76. Рентгенограмма.
Саркома второй пястной кости**



Рис. П77. Рентгенограмма.
Хондросаркома правой плечевой кости

Глава 21. Опухоли центральной нервной системы

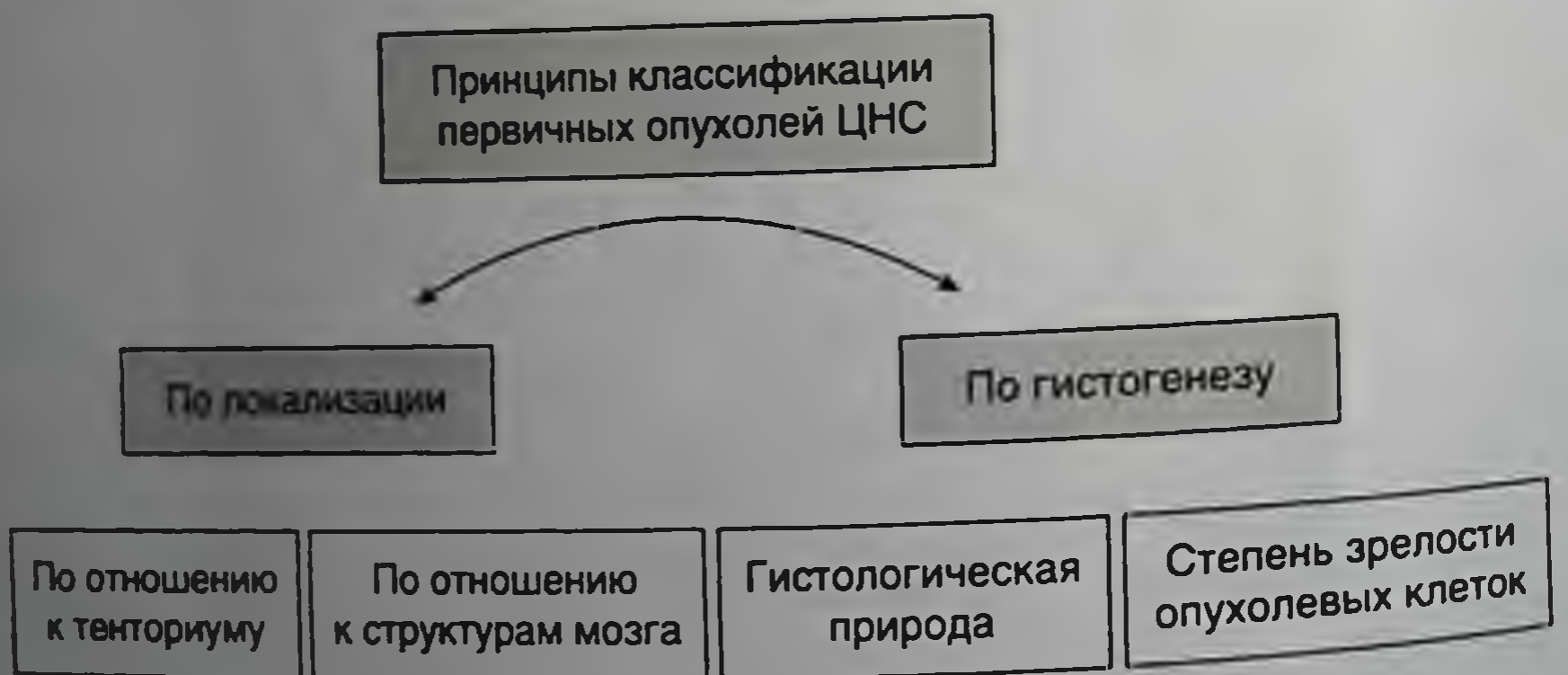


Рис. П78. Классификация опухолей центральной нервной системы

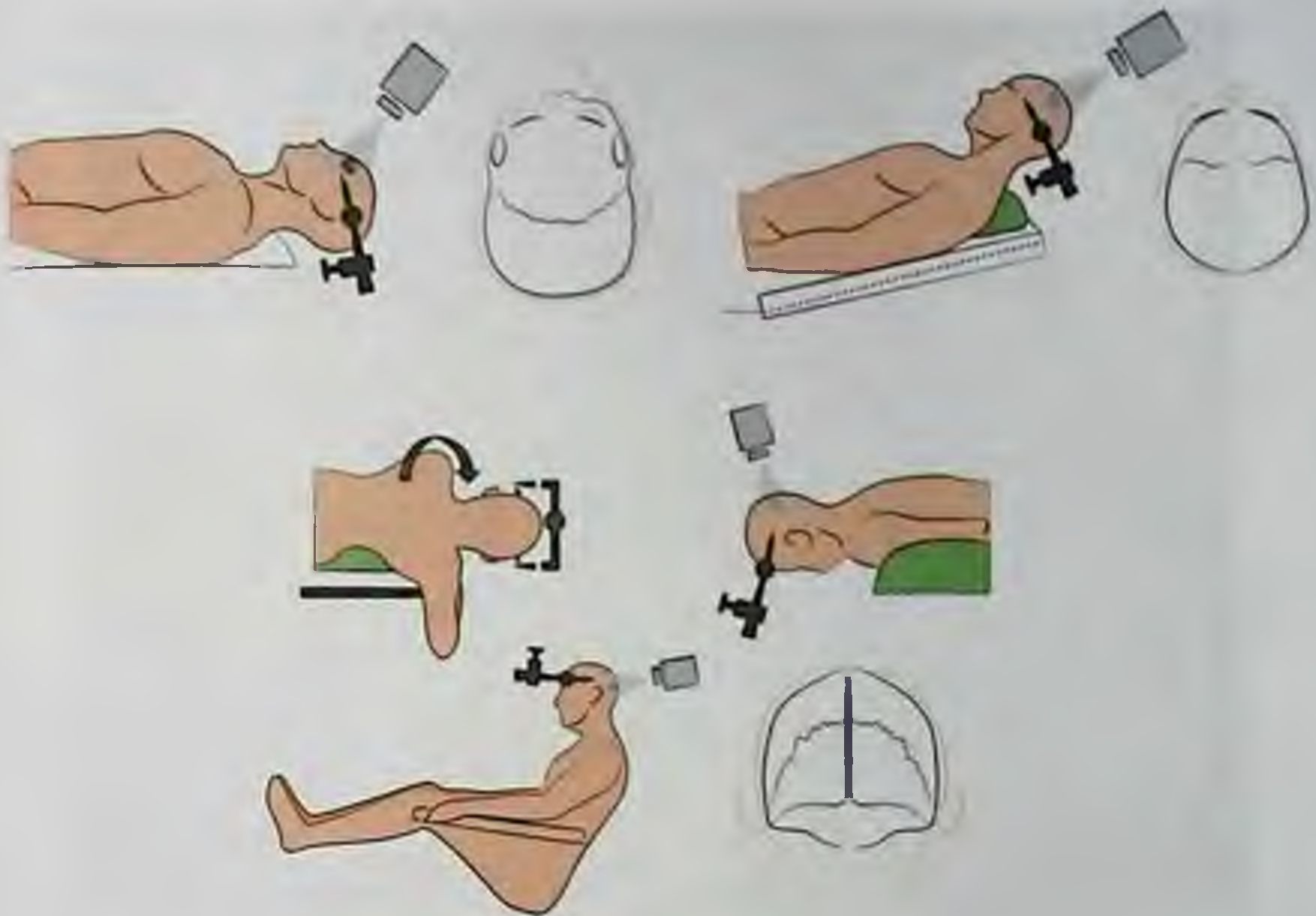


Рис. П79. Основные положения пациента на операционном столе при опухолях головного мозга



Рис. П80. Патоморфологическая характеристика степеней злокачественности первичных опухолей центральной нервной системы



**Рис. П81. Магнитно-резонансная томограмма.
Гетерогенное новообразование боковых желудочков головного мозга**



**Рис. П82. Магнитно-резонансная томограмма.
Глиальная опухоль головного мозга**

Эти и другие фотографии см. по QR-коду



ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абиратерон 532
Агент алкилирующий 245
Аденома 7
Аденокарцинома 331
 кожи 277
 коллоидная 377
 муцинозная 377
 папиллярная 377
 пищевода 353
 протоковая 432
Аденома 7
 желудка 371
 кистозная 14
Аденоматоз 169
Адреналэктомия 488
Акантоз 7
Активность
 противометастатическая 192
Аллель 7
Альфа-фетопротейн 180
Аминоглутетимид 529
Амитоз 7
Амплификация 7, 151
Амфилия 7
Анаплазия 7
Ангиогенез 185
Ангиография 219
Ангиома 7
Ангиосаркома 7, 547, 549
Ангиофибролипома 10
Ангиоэндотелиома 7
Антиандроген 249, 527
Антибиотик противоопухолевый 246
Антиген 7
 карбоангидратный 435
 простатспецифический 181, 498
 раково-эмбриональный 395
Антиметаболит 245
Антионкоген 7, 155
Антитело моноклональное 253
Анеуплоидия 7
Апудома 7, 197
Астроцитома 588
Атипия 157, 173
 биохимическая 174
 клеточная 175
 тканевая 175
 функциональная 173, 174
 ядерная 176
Атрофия 7
Бикалутамид 529
Биобанк 75
Биопсия 231
 железы предстательной 501
 печени 426
 прескаленная 343
 пункционная 279
 стереотаксическая 315
 чрескожная трансторакальная 342
Блеомицин 246
Блок операционный 136
Болезнь
 Боуэна 274, 295
 Менетрие 372
 миеломная 10
 Педжета 274
 Ходжкина 9, 614
Боль 624
Брахитерапия 319, 348, 521
Бронхоскопия
 узкополосная 340
Бусерелин 527
Вакцина
 противоопухолевая 252
Вертебрэктомия 599
Видеобронхоскопия 232
Вирус папилломы
 человека 440
Время удвоения опухоли 171
Гамартома 8
Ганглиоглиома 589
Гастрит 369
Гемангиобластома 588
Гемангиома 8
Гемцитабин 246
Ген
 трансформирующий 149
Ген-супрессор 155
Гентри 220
Гепатобластома 622
Гетеротория 8
Гиалиноз 8
Гиперкератоз 8
 предраковый ограниченный 290

- Гиперплазия 8
 Гипертрофия 8
 Гистiocитoма 8
 фибpозная цтoкoчeствeнная 549
 Гистогенез 8
 Глoссит ромбoвидный 295
 Гoзерлин 527
 Гoнадoтpолин хoриoнический 181, 468
 Гoрмoнoтepалия 248
 Гpанулeма эoзинофильная 8
 Гpуппa клиничeская 145
 Дaктинoмицин 246
 Дaнные бoльшиe 76
 Дeгapeликс 527
 Дeлeция 8, 153
 Дeнoсyмaб 534, 602
 Дepмaтoскoпия
 эпилyминeсцeнтная 286
 Дeсмoнд 8
 Диагнoстикa pадиoнyклидная 228
 Дисгepминoма 8
 Дискepaтoз 8
 Диспансepизация 143
 Диспансep oнкoлогичeский 26, 122
 Диспaзия 8, 368, 373
 Диссeкция лимфaтичeская 93
 Дисхpoния 9
 Дoкcoрyбицин 246
 Дoцeтaксeл 532
 Дyктoгpафия 315
 Жирoвик 10
 Зaбoлeвaниe пpeдoпyxoлeвoе 11
 Зaкoн Бepгoньe—Трибoндo 209
 Зaнoс пyзыpный 470
 Измeнeниe эпигeнeтичeское 9
 Иммoртaлизaция 9
 Иммyнoтepалия 250
 Иммyнoфeнoтип 9
 Иммyнoфeнoтипирoваниe 234
 Инвaзия 9, 188
 Инвepсия 9
 Ингибитoр
 aрoмaтaзы 320
 тиpoзинкинaзы 253
 Индeкс
 нeфpoмeтpичeский 478
 Инициaтoр 160
 Инициaция 160
 Инсepция 153
 Интeллeкт иcкyсствeнный 104
 Интepлeйкин 251
 Интepфepoн 250
 Ирригoскoпия 215
 Испытaниe клиничeское 243
 Исслeдoвaниe
 peктaльнoe
 пaльцeвoе 498
 тpансpeктaльнoe yльтpазвyкoвoе 501
 yльтpазвyкoвoе 227
 Ишемия 9
 Кaбинeт
 oнкoлогичeский пepвичный 118
 тepaпии фoтoдинaмичeской 139
 Кaнцepoгeн
 пoльный 162
 эпигeнeтичeский 153
 Кaнцepoгeнeз встaвoчный 153
 Кaнцepoмaтoз
 пepитoнeальный 100
 Кaнцep-peгистp 42
 Кaриoлeммa 9
 Кaрцинемия 191
 Кaрцинoид 9
 кaрцинoмa 12
 Кaрцинoмa
 цистaдeнoидная 14
 Кaрциносaркoмa 9
 Кaстpация 525
 мeдикaмeнтoзнaя 526
 хиpyргичeская 525
 Кaтaплaзия 9
 Кeйлoн 159
 Кepaтoакaнтoмa 291
 Кepaтoз стapчeский 274
 Кepaтoмa стapчeская 275
 Кeтoкoнaзoл 529
 Кислoтa зoлeндрoнoвaя 534
 Кистa жeлeзы мoлoчнoй 307
 Клaссификaция
 Бoсньякa 483
 Глиcoнa 495
 Клeткa
 Бepезoвскoгo—Рид—
 Штepнбepгa 554
 лaтeнтная 160
 oпyxoли изолиpoвaнная 203
 Кoкaнцepoгeн 160
 Кoнтpастиpoваниe 221
 Кoэффициeнт pадикaлизмa 280
 Кpиптoaнтигeн 182

- Ксеродерма пигментная 273
Ламинэктомия 597
Лапароскопия 232
Лейкемия 9
Лейкоз 9
Лейкокератоз 295
Лейкоплакия 9, 295
Лейомиома 9, 387
Лейомносаркома 9, 547, 549
Лейпрорелин 527
Лентиго 9
Лечение радикальное 145
Лимфаденэктомия 92
Лимфаденэктомия
 расширенная 514
Лимфогранулематоз 9, 554
Лимфография 96
Лимфодиссекция аксиллярная 317
Лимфолейкоз 9
Лимфология онкологическая 85
Лимфома 9
 желудка 386
 кости 536
 кости злокачественная 538
 неходжкинская 9
 Ходжкина 554
Лимфосаркома 9
Липобластома 10
Липобластоматоз 548
Липома 10, 585, 589
Липосаркома 10, 546, 548
Ловушка субстратная 173
Локус 10
Люк серозно-лимфатический 101
Мазок-отпечаток 278
Маммография 314
Маммосцинтиграфия 316
Масс-спектрометрия 84
Мастопатия 306
Мастэктомия 317
Медиастиноскопия 232, 342
Медиастинотомия
 парастеральная 343
Медуллобластома 613
Мезенхиома 10
Мезотелиома 10
Меланома 10, 280
Менингиома 583
 спинномозговая 580
Метаболит вторичный 82
Металлопротеаза 10
Метаплазия 10, 170
 кишечная 372
Метастаз 10
Метастазирование 10, 20, 85, 188
Метахромазия 10
Метотрексат 246
Миелома 10
Менингиома 10
Митомин 247
Морфогенез опухоли 10
Неврилеммома 10, 547
Невринома 584
 злокачественная 550
Невус 10
 внутридермальный 281
 диспластический 282
 пограничный 282
Нейробластома 10, 621
Нейрофиброма 10
Нейтропения 254
Некроз 10
Неогенез лимфоидный 99
Неолимфангиогенез 86
Неолимфогенез 99
Неолимфомикроангиогенез
 субкапсульный 94
Неоплазия
 интраэпителиальная 373
 панкреатическая 432
 цервикальная
 интраэпителиальная 449
Непроходимость кишечная острая 404
Нефробластома 21
Нефрэктомия 488
 паллиативная 490
 радикальная 489
Нилутамид 528
Оксалиплатин 245
Олигодендроглиома 589
Онкобелок 11, 151
Онкоген 149
Онкология 41
Онкомаркер 180
 циркулирующий 235
Операбельность 242
Операция
 Вертгейма 453
 диагностическая 240

- Крышка 294
- лечебная 240
- одномоментная 241
- органосохраняющая 242
- радикальная 242
- сочетанная 241
- стандартная 241
- Опухоль
 - салидная 184
- Опухоль II
 - Вильмса 21, 620
 - герминогенная 614, 623
 - гистiocитная 184
 - доброкачественная 169
 - интрамедуллярная 587
 - карциноидная 9
 - мозга спинного 579
 - нейроэктодермальная
 - примитивная 536
 - органондная 184
 - Панкоста 337
 - перевиваемая 243
 - печени 421
 - почки 473
 - салидная II
 - стромальная
 - гастроинтестинальная 387
 - тканей мягких 545
 - ткани мягкой II
 - трофобластическая 468
 - цистocитная 308
- Орган лимфоидный вторичный 97
- Орхидэктомия
 - двусторонняя 525
- Остеодисплазия II
- Ответ объективный 259
- Отдел
 - организационно-методический 139
 - технологии телемедицинских 141
- Отделение
 - радиологии 128
 - радиотерапии 137
 - терапии противоопухолевой
 - лекарственной 131
- Панкреатит
 - аутоиммунный 435
- Панкреатохолангиография 232
- Папиллома II, 295
 - внутрипротоковая 307
- Параганглии II
- Параганглиома II
 - Паракератоз II
 - Паренхима 183
 - Патоморфоз II, 205
 - Плазмоцитома 10
 - Платформа научная 69
 - Полиморфизм 175
 - Полип
 - гиперпластический 370
 - железы фундальной 371
 - Пейтца–Егерса 371
 - Полиплоидия II
 - Полихимиотерапия 257
 - Помощь онкологическая 112
 - Предрак II, 145, 164
 - бородавчатый 290
 - желудка 368
 - кожи 273
 - молекулярный 172
 - Препарат таргетный 253
 - Прогрессирование опухоли 259
 - Прогрессия опухолевая 162
 - Прогрессор 162
 - Пролиферация II
 - Промотор II, 152, 160, 161
 - Промоция 160
 - Просвечивание
 - рентгенотелевизионное 215
 - Простатэктомия радикальная 509, 516
 - Протеинкиназа 12
 - Протокапилляры 186
 - Протокол лечения 239
 - Протоонкоген 12, 150
 - Профилактика 141
 - Псевдососуд 186
 - Рабдомиома 12
 - Рабдомиосаркома 12, 546, 548, 618
 - Радиохирургия стереотаксическая 601
 - рак
 - in situ* 168
 - Рак 12, 149, 184
 - бронхиолоальвеолярный 332
 - бронхоальвеолярный 327
 - влагалища 444
 - вульвы 440
 - гепатоцеллюлярный 421, 622
 - губы нижней 290
 - железы
 - молочной 303, 308
 - поджелудочной 431
 - предстательной 494
 - метастатический 529

- желудка 46, 366
 - ранний 375
- кишки
 - ободочной 399
 - прямой 411
- кожи 273, 276
 - базальноклеточный 276, 277
 - плоскоклеточный 276, 278
- легких 44
- легкого 325
 - крупноклеточный 334
 - мелкоклеточный 333, 347
 - миллиарный 337
 - плоскоклеточный 332
 - центральный 335
- Панкоста 327, 337
- Педжета 314
- пищевода 351
 - плоскоклеточный 351
- плоскоклеточный 12
- почечноклеточный 473
- почки хромофобный 476
- протоков собирательных 477
- холангиоцеллюлярный
 - внутрипеченочный 421
- шейки матки 448
- Рак яичника 461
- Реакция токсическая 260
- Регенерация 12
- Регистр раковый 146
 - популяционный 42
- Регресс опухоли 259
- Режим
 - FLOX 407
 - XELOX 407
- Резектабельность 243
- Резистентность 258
- Рентгенография 214, 217
- Рентгеноскопия 215
- Репарация 12
- Ретинобластома 12, 619
- Рецептор 12
- Роботизация 109
- Рог кожный 274
- Самообследование 316
- Саркома 12, 535
 - кости
 - плеоморфная
 - недифференцированная 539
 - нейрогенная 550
 - остеогенная 12, 537, 541, 616
 - параоссальная 538
 - синовальная 546, 548
 - тканей мягких 545, 618
 - Юинга 536, 537, 617
- Сателлит 284
- Семинома 12
- Сигнал митогенный 151
- Симпатогоннома 12
- Симптом 12
 - Кеннига 313
 - Краузе 314
 - Пайра 313
 - Прибрама 313
- Синдром 12
 - Базекса 276
 - Броун-Секара 583
 - Вернера-Моррисона 197
 - Горлина-Гольца 276
 - Золлингера-Эллисона 12, 197
 - карциноидный 196
 - Панкоста 328
 - паранеопластический 195
 - признаков малых 381
 - Ромбо 276
 - Хорнера 328
- Синовииома злокачественная 548
- Система
 - АПУД 7
 - TNM 199
- Сифилис желудка 388
- Скирр 12
- Скрининг 142, 210
- Сонолипострукция 94
- Сонотомография 227
- Сосуд лимфатический 85
- Стабилизация опухоли 259
- Стационар дневной 112, 129
- Стратификация 13
- Строма 184
- Структура лимфоидная третичная 97
- Тамоксифен 249, 320
- Текома 13
- Терапия
 - адьювантная 256
 - лучевая 318
 - неoadьювантная 516
 - паллиативная 256
 - таргетная 321
- Тератома 13
- Томография
 - компьютерная 220

- линейная 218
 магнитно-резонансная 225
 позитронно-эмиссионная 230, 340
 Топонометраза 248
 Торакоскопия 232
 Транслюкация 13
 Трансплантация печени 428
 Транспозиция 13
 Трипторелин 527
 Трихозителиома 13
 Тромб 13
 Тромбоз 13
 Тромбоз венозный 624
 Тромбофлебит 13
 Тромбоэмболия 13
 Туберкулез желудка 389
 Узел лимфатический сторожевой 88, 203
 Условие предраковое 164
 Фактор колоннестимулирующий 255
 Фенотип 13
 Феохромоцитомы 14
 Фибрин 13
 Фибринолиз 13
 Фиброаденома 307
 Фибробронхоскопия 339
 Фиброма 13
 десмоидная 8
 Фиброматоз 13
 Фибросаркома 13, 547, 549
 кости 538
 Флебит 13
 Флеботромбоз 13
 Флутамид 528
 Флюорография 217
 Фосфатаза 13
 Фототип кожи 275
 Фулвестрант 249, 320
 Хейлит Манганотти 290
 Холангиокарцинома 622
 Хондродисплазия 13
 Хондрома 13
 Хондросаркома 13, 537, 538
 Хорнокарцинома 470
 Хорионэпителиома 14
 Хорнстома 14
 Хроматида сестринская 14
 Хромаффинома 14
 Центр помощи амбулаторной 119
 Цилиндрома 14
 Ципротерон 528
 Цирроз печени 423
 Цисплатин 245
 Цистаденокарцинома 14
 Цистаденома 14
 Цистоскопия 233
 Цитокин 250
 Цитостатик 244
 Шваннома 10, 584
 злокачественная 547, 550
 Шкала
 Глисона 496
 Карновского 568
 PADUA 479
 RENAL 478
 Экспрессия гена 14
 Эктопия 8, 14
 Эмбол 14
 Эмболия 14
 Эмбриопатия 14
 Эндокринотерапия 248
 Эндометриоз 14
 Эндометриома 14
 Эндонуклеаза 14
 Эндоскопия
 тримодальная 389
 Эндоскопия 230
 Эндосонография 339, 390
 Энзалутамид 532
 Энхансер 8
 Эпендимомы 14, 585, 587
 Эпулид 14
 Эпулис 14
 Эрибулин 247
 Эритроплазия Кейра 274
 Эффект противоопухолевый 258
 Эхиноцит 194
 Яд митотический 247
 Язва простая 295
 G-белок 14
 MALT-лимфома 387
 p53 155

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Отдел оптовых продаж

Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 109, 112, 192, 143, 152);
моб.: (916) 876-90-59;
e-mail: opt@geotar.ru,
iragor@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07
(доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;
e-mail: bobyleva@medknigaservis.ru,
gnezdilov@medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92;
www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;
доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)



М. «ФРУНЗЕНСКАЯ»,
Комсомольский пр-т, д. 28, под. 3
(здание Московского дворца
молодежи, вход в магазин со стороны
Комсомольского пр-та).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (499) 685-12-47;
моб.: (916) 877-06-84



М. «НОВОКУЗНЕЦКАЯ»,
«ТРЕТЬЯКОВСКАЯ»,
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 602, 603)



М. «САВЁЛОВСКАЯ»,
ул. Сущёвский Вал, д. 9, стр. 1
(вход справа от Мебельного центра).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 729);
моб.: (985) 387-14-57

Москва

Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1,
тел.: (495) 780-33-70,
238-50-01

Торговый дом «Библио-Глобус»:
ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел.: (495) 781-19-00;
факс (495) 628-87-58

Смоленск

СГМУ, магазин «Пульс»:
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Рязань

Супермаркет «Книги»:
Московское ш., 5А,
ТД «БАРС-1»;
тел. (4912) 93-29-54

Воронеж

ИП Собацкий Б.Н.,
«Медицинская книга»:
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56

Краснодар

ИП Мирзоян А.А.
(«Медицинская книга»):
ул. Седина, 6/1;
тел.: (918) 075-98-86

ИП Белих Е.Н.:

ул. Седина, 4;
тел. (918) 330-08-73

Ставрополь

«Мир Знаний»:
ул. Лермонтова, 191, корп. 43,
тел. (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Санкт-Петербург

«Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

ИП Кузьменок И.В. (медицинская и ве-
теринарная литература):
ДК им. Крупской, 2-й этаж,
место № 54, 80; тел.: (962) 708-77-64
(место № 54), (911) 24-22-54
(место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal/medkniga.htm

Магазин «Медицинская
литература»: ул. Боткинская, 3,
ТК «ТуКан», 2-й этаж;
тел.: (812) 642-24-67;
e-mail: Medbook-spb@bk.ru,
Medbook.shop



Санкт-Петербург

Архангельск

Смоленск

МОСКВА

Иваново

Рязань

Нижний Новгород

Казань

Пермь

Воронеж

Краснодар

Саратов

Екатеринбург

Ставрополь

Астрахань

Челябинск

Саратов

«Стержень»: ул. Валовая, 92;
тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Астрахань

«Медицинская книга»:
ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинского
университета);
тел.: (8512) 60-87-06,
(917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:

Архангельск

«АВФ-книга»:

ул. Ленина, 3;

тел.: (8182) 65-38-79

Иваново

«Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5;

тел.: (4932) 41-64-16

Нижний Новгород

«Дом книги»:

ул. Советская, 14;

тел.: (831) 246-22-92,

246-22-73, 277-52-07;

e-mail: kniga@kis.ru

Казань

Магазин «Медкнига»:

ул. Бутлерова, 35/15;

тел.: (843) 238-82-39,

(962) 557-83-37;

ул. Бутлерова, 36, КГМА;

тел.: (952) 038-11-12

Пермь

Книжный магазин «Пермкнига»:

ул. Лодыгина, 6;

тел.: (342) 278-33-23,

242-84-90, 242-72-74

Екатеринбург

Магазин «Медицинская книга»:

ул. Волгоградская, 184;

тел./факс: (343) 338-77-25;

<http://www.mmbook.ru/>;

торговый представитель: Тюмень,

ул. Одесская, 59. Магазин «Милан»,

отдел «Медкнига»

Хабаровск

«Деловая книга»:

ул. Промышленная, 20Д/1;

тел.: (4212) 45-06-65,

46-95-31, 45-06-64

Новосибирск

Челябинск

ЧП Луговых А.Ю.,

Южно-Уральский ГМУ

(главный корпус, 1-й этаж):

ул. Воровского, 64;

тел.: (351) 775-77-47,

(912) 895-26-36

Новосибирск

«Книги Сибири»:

ул. Часовая, 6/2;

тел.: (383) 335-61-63

Иркутск

Магазин «Медкнига»:

ул. К. Либкнехта, 157;

тел.: (3952) 20-06-68,

(914) 910-53-48

Иркутск

Хабаровск

**Фирменные магазины «Медкнига»
(Республика Татарстан)**

г. Казань, ул. Бутлерова, д. 35/15.
Тел.: +7 (843) 238-82-39, +7 (962) 557-83-3;
e-mail: gafurovan@mail.ru, kazanmedkniga@mail.ru
Время работы: ежедневно с 8.00 до 19.00.
г. Казань, ул. Бутлерова, 36, КГМА, 1-й этаж.
Тел.: +7 (952) 038-11-12
Время работы: пн.-пт. с 9.00 до 16.30

**РЕАЛИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В СНГ
(ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ИЗДАТЕЛЬСТВА,
ФИЛИАЛЫ, ДИЛЕРЫ, МАГАЗИНЫ)**

**Дистрибьютор в Республике Казахстан
ТОО «ГЭОТАР-НС»**

Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, пр-т Республики, д. 42.
geotarns@bk.ru
Тел.: 8 (7172) 20-51-20

**Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
в Республике Беларусь
ЧПТУП «Дар-Ника»**

Республика Беларусь, 247760, г. Мозырь, ул. Ленинская, д. 9/10.
Тел.: (37529) 662-46-51, (37529) 730-13-66

**Дилер Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»
в Республике Беларусь
ООО «Лебенскрафт»**

Республика Беларусь, 210024, г. Витебск, пр-т Победы, д. 7/1, комн. 112.
Тел.: (37529) 718-41-51

Консультант за 5 минут

ЗОЛОТАЯ
серия

Удобный помощник в принятии
быстрых и точных решений



Медицинские
бестселлеры
для врачей всех
специальностей

4 КНИГИ, подготовленные в сотрудничестве с ведущими профильными медицинскими учреждениями России

3500 СТРАНИЦ полной и сжатой информации по самым распространенным заболеваниям и синдромам

2300 СТАТЕЙ, схем и алгоритмов, дополненных актуальными сведениями из клинических рекомендаций РФ

5 МИНУТ – И У ВАС ЕСТЬ ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ!

www.5MCC.ru



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЗОТАР-Медиа»



ВЫСШАЯ ШКОЛА
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ



СЕРИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА «ТАКТИКА ВРАЧА»

БЫСТРЫЙ ПОИСК НУЖНОЙ ИНФОРМАЦИИ

- указанный уровень доказательности соответствует российским клиническим рекомендациям
- сканируйте QR-коды и получайте дополнительную информацию онлайн на портале «Консультант врача»



ГОВОРИТЕ С ПАЦИЕНТОМ ПРОСТО О СЛОЖНОМ

- добавлены речевые модули формирования приверженности терапии
- в каждой главе разработаны памятки, которые пациент может сфотографировать



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Учебное издание

ОНКОЛОГИЯ

Под редакцией **Ш.Х. Ганцева**

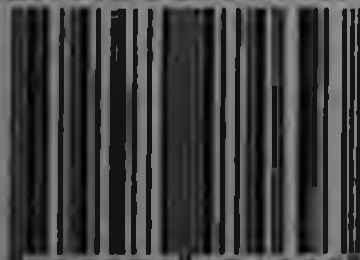
Главный редактор *О.В. Агафонова*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.М. Страхова*
Выпускающий редактор *С.Ю. Федотова*
Корректор *Т.Н. Асташевич*
Компьютерная верстка *Т.В. Писаренко*
Дизайн обложки *Д.Т. Халмурзина*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 16.09.2022. Формат 70×100¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 56,76 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 7390

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-7469-3



9 785970 474693 >



Учебник подготовлен в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования.

Книга состоит из двух разделов. Раздел «Общая онкология» содержит сведения об истории, современных проблемах онкологии, организации онкологической помощи, основах канцерогенеза, методах диагностики злокачественных опухолей, принципах лечения злокачественных новообразований. Раздел «Частная онкология» содержит данные об основных нозологических формах злокачественных новообразований, отраженных в соответствующих главах.

Издание предназначено студентам медицинских вузов, обучающимся по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», по специальностям 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело».



ISBN 978-5-9704-7469-3



9 785970 474693 >



Онкология

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru