

Моїм пацієнтам і студентам присвячується

І.Й.Галайчук

КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЯ

Частина I

*Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої
медичної освіти МОЗ України як навчальний посібник для
студентів вищих медичних навчальних закладів
III-IV рівнів акредитації*

Тернопіль
“Укрмедкнига”
2003

ББК 55.6я73

Г 15

УДК 616-006 (075)

Рецензенти: *Шевченко Анатолій Іванович*, доктор медичних наук, доцент кафедри онкології Запорізького державного медичного університету;
Чешук Валерій Євгенович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри онкології Національного медичного університету, м. Київ.

Галайчук І.Й.

Г 15 Клінічна онкологія. Частина I: Посібник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 276 с.

ISBN 966-673-053-7

У посібнику “Клінічна онкологія” (частина I) подано клінічну характеристику, методи лікування і статистику злоякісних захворювань основних локалізацій.

У 1999-2000 роках автор як Фулбрайтівський стипендіат мав змогу ознайомитись із системою протиракової освіти і надання онкологічної допомоги в Сполучених Штатах Америки. Ця книга є частиною його освітнього Фулбрайтівського проекту, в якій відображено і поєднано особливості вітчизняної і американської онкологічних шкіл з урахуванням змін, що відбулися в діагностиці, лікуванні, профілактиці та класифікації (TNM, 2002) злоякісних пухлин.

У розділах книги відтворено алгоритм практичних кроків лікаря для встановлення діагнозу й коротко описано сучасні принципи лікування онкохворих на основі досягнень клінічної онкології за останні роки.

Посібник розрахований на онкологів, хірургів, інтернів, сімейних лікарів, студентів медичного факультету.

ББК 55.6я73

УДК 616-006 (075)

ISBN 966-673-053-7

© І.Й. Галайчук, 2003

ПЕРЕДМОВА

Протягом останнього десятиліття спостерігається швидкий прогрес у лікуванні злоякісних пухлин різних локалізацій. Діагностика, лікування і профілактика раку вимагають застосування таких принципів, які інтегрують хірургічні методи з хіміотерапією і променевою терапією, імунологією і фармакологією, молекулярною біологією і генетикою, морфологією і біостатистикою.

Якість медичної допомоги і результати лікування хворих на злоякісні пухлини прямо залежать від якості професійних онкологічних знань лікарів загальної практики, хірургів, онкологів, медсестер, студентів тощо. У Сполучених Штатах система протиракової освіти охоплює не лише студентів, лікарів і медичний персонал, але й пацієнтів та різні верстви населення.

Доцент І. Галайчук з Тернопільської державної медичної академії, перебуваючи в Пітсбургському університеті як Фулбрайтівський стипендіат, мав чудову нагоду для об'єктивного порівняння методів навчання студентів медичних факультетів у США і Україні та особливостей онкологічної допомоги в обох країнах. Все це лягло в основу нового посібника "Клінічна онкологія", який спрямований на навчання студентів, інтернів та онкологів. У розділах книги відображено основні відомості про профілактику і зменшення ризику розвитку раку, ранню діагностику потенційно уражених локалізацій, сучасні схеми лікування злоякісних пухлин, симптоматичне лікування і статистику злоякісних захворювань.

Отже перший крок до участі українських онкологів в міжнародній програмі протиракової освіти вже зроблений. І я сподіваюся, що ця книга сприятиме покращенню якості навчання і надання онкологічної допомоги в Україні.

Майкл Т. Лотц

професор хірургії, молекулярної генетики і біохімії,
зав. відділом хірургічної онкології
медичного центру Пітсбургського університету;
співдиректор програм біологічної і генетичної терапії
Інституту раку Пітсбургського університету;
Пітсбург, Пенсильванія, США



UPMC HEALTH SYSTEM

Department of Surgery

300 Kaufmann Building
3471 Fifth Avenue
Pittsburgh, PA 15213-3221
412-692-2852
Fax: 412-692-2520

Preface

Over the past decade, we have observed extraordinary advances in the therapy of cancer diseases of various sites. The management of the malignancies employs the use of approaches that integrate surgery, medical oncology, radiation oncology, diagnostic radiology, pathology, immunology, molecular biology and genetics, pharmacology, and biostatistics.

The quality of medical care provided to cancer patients depends directly on the oncology knowledge of medical students, residents, general practitioners, nurses and other health care professionals. Thus, the quality of cancer education directly affects the results of oncological care. In the United States, the system of cancer education is effective among students, physicians, patients, and community.

Dr. Igor Galaychuk from the Ternopil State Medical Academy had an excellent opportunity as a Visiting Fulbright Scholar at the University of Pittsburgh to make an objective comparison between methods of teaching of medical students in the US and Ukraine, and peculiarities of oncological care in both countries. This integrated knowledge served as the basis for the new textbook "Clinical Oncology," which is directed at the education of medical students, nursing students, and residents. Its main topics include the essentials of oncology care: what is known today about cancer prevention and how to reduce one's risk for cancer; early detection tests to diagnose potentially curable cancers; current treatment modalities for cancer; advances in symptom control; and issues related to cancer statistics.

Thus the first step in participation of Ukrainian oncologists in International cancer educational program has been taken.

I believe the new textbook will assist in improving both the quality of cancer education and oncological care in Ukraine.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Michael T. Lotze".

Michael T. Lotze, MD
Professor of Surgery, Molecular Genetics and Biochemistry
Chief, Division of Surgical Oncology
University of Pittsburgh Medical Center
Co-Director, Biological Therapeutics Program
Co-Director, Human Gene Therapy Program
University of Pittsburgh Cancer Institute
Pittsburgh, PA
USA

Розділ I

СТАТИСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ

Злоякісні захворювання є однією з обтяжливих медичних і соціально-економічних проблем в Україні. Суспільна криза, що триває протягом останніх 15 років, негативно впливає на демографічну ситуацію в країні. Починаючи з 1991 року, відсутній природний приріст населення, відзначається постаріння нації. Тепер смертність перевищує народжуваність більш ніж на 300 тисяч осіб щорічно. У загальній структурі смертності злоякісні хвороби займають друге місце (13-15 %), поступаючись лише серцево-судинній патології. А 35 % померлих від раку – це люди працездатного віку.

У 2001 році населення України, за офіційними даними, становило 48 мільйонів (у 1991 році – 52 мільйони жителів). У 2000 році в країні було зареєстровано 160 тисяч нових випадків раку. Порівняно з 1980 роком захворюваність зросла більш як на 30 %. Згідно з прогностичними розрахунками, у 2020 році хворих на рак буде двісті тисяч, тобто захворюваність зросте ще на 25 % порівняно з 2000 роком (табл. 1). Вже сьогодні ризик захворіти на злоякісне захворювання протягом життя становить для чоловіків 28 %, а для жінок – 18,5 %.

Таблиця 1. Захворюваність на злоякісні новоутворення в Україні

Рік	1980	1991	2000	2020
Абсолютне число	119 058	157 922	160 000	≈ 200 000
На 100 000 населення	238,3	305,2	325,1	≈ 400,0

Перехід від централізованої системи державного управління до ринкової економіки спричинив появу цілого ряду нових проблем, які були відсутні або не так гостро проявлялися в державі раніше. Наприклад, близько 60 % населення за своїм матеріальним становищем перебуває нижче офіційної межі бідності.

Понад 7 мільйонів громадян України є трудовими мігрантами за кордоном. За показником витрат на охорону здоров'я з розрахунку на одного жителя Україна займає місце в четвертій десятці країн світу. У державі відсутнє загальне медичне страхування. Існує конфлікт у правовому медичному полі, коли стаття 49 Конституції гарантує безкоштовне державне медичне забезпечення кожному громадянину, а насправді цього немає.

Антропогенне забруднення зовнішнього середовища в країні пов'язане з автотранспортом (автомобілі в Україні не мають каталізаторів), гірничо-металургійною, паливно-енергетичною, хімічною і нафтохімічною промисловістю та ядерною енергетикою. За останнє десятиліття на 30 % збільшився обсяг викидів вуглецю в атмосферу від спалювання добувних видів палива. У 2001 році за індексом екологічної сталості Україна знаходилась на 110 місці серед 122 країн світу. У північних областях країни близько шести мільйонів населення живе в умовах підвищеного рівня радіації – результату наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (1986). Найбільш високою онкологічною захворюваністю відзначаються Південні і Східні регіони України, в яких знаходяться основні металургійні, вугільні та енергетичні комплекси.

В Україні не заборонена реклама тютюнових виробів. Законодавча база стосовно боротьби з курінням є недосконалою. У країні курять 51 % чоловіків і 19 % жінок. У той же час куріння є фактором ризику понад 25 хвороб, які в структурі смертності нашого населення становлять 75 %. Вважається, що куріння призводить до загибелі не менше 120 тисяч осіб щорічно, спричиняє 25-40 % випадків смертності від раку і є основною причиною раку легень (30 %).

Відомо, що спосіб життя людини приблизно на 50 % визначає її здоров'я. Отже, шкідливі звички (куріння, алкоголь, наркотики), неправильне харчування, несприятливі умови праці, моральне і психічне навантаження, бідність, самотність, низький освітній і культурний рівень і т.д. – все це не можна ігнорувати, тому що в сукупності ці негативні фактори є основним фоном, а то й причиною розвитку хвороб. Природні кліматичні

умови проживання та екологічні фактори (забруднення повітря, води, ґрунту) визначають ще 20 % здоров'я людини. Генетичний фонд популяції, схильність до спадкових хвороб – це також близько 20 %. І лише на 10 % здоров'я залежить від якості медичної допомоги.

Таким чином, розглядаючи національні проблеми онкологічних захворювань у суспільно-економічному контексті, стає зрозумілим, що сподіватися на значний прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактиці раку в найближчий період ще не реально.

Захворюваність

У 2000 році в Україні загальна захворюваність на злоякісні новоутворення становила 325,1 випадку, в тому числі серед чоловіків – 351,9, а серед жінок – 301,9 випадку на 100 тисяч населення.

У структурі захворюваності чоловічого населення рак легень займає перше місце, рак шлунка – на другому, рак простати – на третьому місці (табл. 2). Це офіційний розподіл, в якому для порівняння зі світовими статистичними показниками рак шкіри не враховується. Хоча насправді рак шкіри міг би займати третє місце в чоловіків (9,5 %) і друге – у жінок (12,9 %). Крім того, це саме та локалізація, при якій результати лікування раку є найкращими, і тому статистично не помічати її зовсім було б некоректно.

Статистичне розділення пухлин товстої кишки на дві локалізації применшує справжнє рангове місце колоректального раку. Питома вага карцином прямої і ободової кишок разом становить 10,7 %, тобто колоректальний рак фактично знаходиться на третьому місці (для порівняння див. табл. 3). Але якщо сумарно оцінити питому вагу раку шлунково-кишкового тракту (стравохід, шлунок, товста кишка), то виходить, що ця патологія займає провідне місце (23,8%) у структурі злоякісних новоутворень у чоловічого населення України. За аналогічними розрахунками рак сечостатевої системи (простата, сечовий міхур, нирки) також входить в основну трійку злоякісних захворювань (14,3 %). Такий розгляд онкологічної статистики може вплинути на зміну

Таблиця 2. Десятьнайбільшпоширенихзлоякісних захворюваньвУкраїніза2000рік(у%відзагальної кількостівипадків)

Рангове місце	Чоловіки		Жінки	
	1	Рак легені	22,1	Рак молочної залози
2	Рак шлунка	11,0	Рак тіла матки	7,5
3	Рак простати	6,2	Рак шлунка	7,5
4	Рак прямої кишки	5,4	Рак ободової кишки	6,2
5	Рак ободової кишки	5,3	Рак шийки матки	6,0
6	Рак сечового міхура	5,0	Рак яєчників	5,1
7	Рак гортані	3,5	Рак прямої кишки	5,0
8	Рак підшлункової залози	3,5	Рак легені	4,5
9	Рак нирки	3,1	Рак підшлункової залози	2,9
10	Лейкемії	2,7	Лейкемії	2,4

Примітка. Рак шкіри (чоловіки – 9,5 %, жінки – 12,9 %) виключено з порівняння.

Таблиця 3. Десятьнайбільшпоширенихзлоякісних захворювань уСШАза2000рік(у%відзагальноїкількостівипадків)

Рангове місце	Чоловіки		Жінки	
	1	Рак простати	29,0	Рак молочної залози
2	Рак легені	14,0	Рак легені	12,0
3	Колоректальний рак	10,0	Колоректальний рак	11,0
4	Рак сечового міхура	6,0	Рак тіла матки	6,0
5	Лімфоми (НХ)	5,0	Рак яєчників	4,0
6	Меланома шкіри	4,0	Лімфоми (НХ)	4,0
7	Рак ротової порожнини і глотки	3,0	Меланома шкіри	3,0
8	Рак нирки	3,0	Рак сечового міхура	2,0
9	Лейкемії	3,0	Рак підшлункової залози	2,0
10	Рак підшлункової залози	2,0	Рак щитоподібної залози	2,0

Примітки: 1. НХ – неходжкінські лімфоми.

2. Рак шкіри (1,3 млн випадків) виключено з порівняння.

акцентів і пріоритетів національних протиракових заходів. Прикладом цього може служити позитивний досвід Японії щодо ранньої діагностики і лікування раку шлунка.

У структурі злоякісних захворювань серед жіночого населення України перших три місця офіційно займають рак молочної залози, рак тіла матки і рак шлунка. Однак, якщо дані таблиці 2 розглянути з клінічних позицій, то рак жіночих репродуктивних органів (тіла і шийки матки, яєчників) фактично поділяє друге місце (18,6 %) із пухлинами шлунково-кишкового тракту (18,7 %). Високий відсоток раку шлунка і кишок як в чоловіків, так і в жінок заставляє задуматися над проблемою якості харчових продуктів, які споживає населення України. У США, для прикладу, рак шлунка навіть не входить в десятку найпоширеніших пухлин (табл. 3).

Рак молочної залози і репродуктивних органів становить основну частку ($\approx 40\%$) злоякісної патології у жінок. Якщо до них додати ще пухлини шкіри, то стає очевидним, що 50 % злоякісної патології у жінок має візуальну локалізацію, в той час як у чоловіків переважають невізуальні локалізації раку.

У США рак молочної залози значно випереджує інші локалізації (30 %), далі йдуть рак легень (12 %), товстої кишки (11 %), тіла матки (6 %), яєчників (4 %). Цікаво, що рак шийки матки не входить у десятку найпоширеніших пухлин серед білих жінок США.

Таким чином, статистика в онкології – це не просто цифри, це планування стратегії і тактики протиракових заходів у державі загалом і кожному з регіонів зокрема.

Діагностика

Співвідношення стадій злоякісних пухлин є важливим критерієм, що впливає на ефективність спеціальних методів протипухлинного лікування і загальний прогноз захворювання. При візуальних локалізаціях раку (молочна залоза, губа, шкіра, меланома, гортань, пряма кишка, ротова порожнина, шийка матки) перша-друга стадія діагностується в 30-88% хворих. У випадках невізуальних локалізацій

(шлунок, стравохід, ободова кишка, легені) перша-друга стадія виявляється лише у 18-25 % хворих, а в 30-40 % випадків діагностується четверта стадія.

Смертність

В Україні в загальній структурі смертності злоякісна патологія займає друге місце (13-15 %), поступаючись лише смертності від серцево-судинних захворювань. У 2000 році показник смертності на 100 тисяч населення становив 194,4 при захворюваності 325,1 випадку (для порівняння в цей же період у США серед білого населення смертність була 167,5, а захворюваність 402,9 випадку на 100 тисяч).

Більше 50 % смертності припадає на п'ять локалізацій: легені, шлунок, ободова і пряма кишки та молочна залоза (табл. 4).

Таблиця 4. Смертність від основних злоякісних захворювань (1999-2000)

Локалізація раку	Абсолютне число	на 100 000 населення
Легені	18269	35,9
Шлунок	12877	25,0
Ободова кишка	5923	11,8
Пряма кишка	5577	11,2
Молочна залоза (ж)	6943	29,3

Вітчизняна статистика визначає дуже корисний показник, якого не вираховують на Заході, – це летальність первинних хворих впродовж одного року з часу виявлення злоякісного захворювання (табл. 5). У значній мірі цей показник ретроспективно відображає реальну стадійність. Впродовж одного року з моменту діагностики помирає 68,8 % хворих на рак легень, 66,0 % хворих на рак шлунка, 76,2 % – на рак стравоходу, 48,7 % – на рак ободової кишки. Загалом серед усього числа первинних хворих летальність до року становить 41,5 %. В інших країнах СНД статистика не краща.

У структурі смертності населення України від злоякісної патології окремих нозологій найбільша частка належить раку

Таблиця 5. Летальність дороку у перше виявленіх онкохворих (1999)

Локалізація раку	Летальність, %	Локалізація раку	Летальність, %
Стравохід	76,2	Легені	68,8
Шлунок	66,0	Гортань	38,4
Ободова кишка	48,7	Порожнина рота	52,2
Пряма кишка	38,5	Яєчники	39,7

легень у чоловіків і раку молочної залози у жінок (табл. 6). Смертність від пухлин шлунково-кишкового тракту (шлунок, товста кишка, стравохід) займає друге місце (27,0 %) серед чоловічого і перше (25,2 %) серед жіночого населення. Рак жіночих репродуктивних органів (яєчники, шийка і тіло матки) займає третє кумулятивне місце за смертністю (18,1 %).

Звертає на себе увагу значна диспропорція в структурі смертності серед населення України і США (наприклад: рак простати, лімфоми та ін., табл. 7). Певною мірою це можна пояснити тим, що на Заході приблизно 60 % раку діагностують у людей віком понад 65 років, у той час як в Україні середня тривалість життя людей менша від 65 років.

Таблиця 6. Структура смертності від злоякісних новоутворень в Україні за 2000 рік (у % від загальної кількості випадків)

Рангове місце	Чоловіки		Жінки	
	Рак	Відсоток	Рак	Відсоток
1	Рак легені	28,3	Рак молочної залози	19,2
2	Рак шлунка	13,7	Рак шлунка	11,6
3	Рак прямої кишки	5,3	Рак ободової кишки	7,4
4	Рак ободової кишки	5,2	Рак яєчників	6,6
5	Рак простати	4,8	Рак легені	6,5
6	Рак підшлункової залози	4,5	Рак шийки матки	6,3
7	Рак сечового міхура	4,4	Рак прямої кишки	6,2
8	Рак гортані	3,6	Рак тіла матки	5,2
9	Рак ротової порожнини	3,2	Рак підшлункової залози	4,7
10	Рак стравоходу	2,8	Лейкемії	3,2

Таблиця 7. Структура смертності від злоякісних новоутворень у США за 2000 рік (у% від загальної кількості випадків)

Рангове місце	Чоловіки		Жінки	
	1	Рак легені	31,0	Рак легені
2	Рак простати	11,0	Рак молочної залози	15,0
3	Колоректальний рак	10,0	Колоректальний рак	11,0
4	Рак підшлункової залози	5,0	Рак підшлункової залози	5,0
5	Лімфоми (НХ)	5,0	Рак яєчників	5,0
6	Лейкемії	4,0	Лімфоми (НХ)	5,0
7	Рак стравоходу	3,0	Лейкемії	4,0
8	Рак печінки	3,0	Рак тіла матки	2,0
9	Рак сечового міхура	3,0	Пухлини мозку	2,0
10	Рак шлунка	3,0	Рак шлунка	2,0

Примітка. НХ – неходжкінські лімфоми.

Лікування

Приблизно 60% первинних хворих отримують спеціальне протиракове лікування. Із них у 35% пацієнтів основним методом лікування є хірургічний, у 21% хворих – променева терапія і в 13% – цитостатична хіміотерапія. Отже, майже 70% пацієнтів отримують монотерапію і лише 30% – комбіноване лікування. На жаль, майже половині пацієнтів хірургічне лікування проводиться в хірургічних стаціонарах загального профілю, де, як правило, комбінованих методів не застосовують. У результаті тривалість життя таких пацієнтів у 2-3 рази коротша, ніж тих, що лікувались у спеціалізованих онкологічних клініках. Низький процент радикального хірургічного лікування (6-20%) спостерігається при невізуальних локалізаціях раку (легені, стравохід, шлунок, ободова кишка). І навпаки, при візуальних локалізаціях (молочна залоза, губа, щитоподібна залоза, шийка матки, шкіра) радикальне оперативне втручання вдається здійснити в 53-90% хворих.

Найкращим критерієм діагностичних та лікувальних мож-

ливостей є показник виживання пацієнтів (табл. 8). При карциномах невізуальних локалізацій відмічається низький показник 5-річного виживання пацієнтів як в Україні, так і в США (виняток становить колоректальний рак).

Таблиця 8. П'ятирічне виживання онкохворих в Україні і США

Локалізація	Україна, %	США, %
<i>Легені</i>	9,1	14,0
<i>Стравохід</i>	6,2	12,0
<i>Шлунок</i>	13,2	21,0
Колоректальний рак	25,0	61,0
Молочна залоза	49,9	85,0
Меланома	49,7	88,0
ЛГМ	48,7	82,0

Прогрес у лікуванні візуальних і системних злоякісних захворювань очевидний у США (5-річне виживання > 80 %) порівняно з Україною (50 %).

Чому так? Тому що в Україні відсутні національні скринінгові програми, використовується застаріла (у 20-95 % випадків) лікувально-діагностична апаратура, а головне – здоров'я людини не розцінюється поки що як економічна категорія.

Таким чином, проблеми злоякісних захворювань в Україні вимагають всебічного вирішення на правовому, економічному, політичному, соціально-культурному і медичному рівнях.

З медичної точки зору, для підвищення ефективності онкологічної допомоги необхідно:

- розробити національні скринінгові програми для населення віком понад 45 років;
- розробити національні діагностичні та лікувальні стандарти для основних локалізацій раку;
- налагодити систему протиракової освіти серед різних верств населення;
- збільшити програми з вивчення клінічної онкології в медичних вищих та середніх навчальних закладах;
- запровадити систему безперервної медичної освіти для ліка-

- рів-онкологів;
- забезпечити лікарні сучасною діагностичною і лікувальною апаратурою;
- впроваджувати нові методи і лікувальні технології;
- здійснювати спільні наукові і клінічні дослідження з онкологічними центрами Західної Європи і Америки.

Профілактика

За прогностичними розрахунками ВООЗ, з 2020 року у світі щорічно буде реєструватися 20 мільйонів нових випадків раку. З них більш як 70% буде діагностуватися в країнах, що розвиваються, і близько 50 % усіх випадків раку будуть не курабельні. Стратегія ВООЗ з контролю над раком передбачає розвиток трьох глобальних напрямків: профілактичних, скринінгових і освітніх програм.

Вважається, що лише модифікацією дієти можна зменшити захворюваність на рак на 30%. Для цього необхідно збагатити свій раціон овочами, фруктами, клітковиною, зменшити споживання м'яса, уникати тваринних жирів, не переїдати.

При відмові від куріння щорічну захворюваність на злоякісні пухлини можна було б зменшити на 20%.

До 15% ракових захворювань у світі спричиняють різноманітні інфекційні збудники (наприклад: рак печінки – віруси гепатитів В і С, рак шийки матки – герпесвіруси, рак шлунка – *Helicobacter pylori*, лімфоми і назофарингеальний рак – вірус Епштейн-Бара, саркому Капоші – ВІЛ-інфекція). Отже, цю групу злоякісних пухлин потенційно можна попередити шляхом імунізації і вакцинації.

Скринінгові програми для ранньої діагностики раку невіддільні від масового навчання населення і медичних кадрів. Підготовка спеціалістів, наукові дослідження молекулярних і генетичних механізмів розвитку раку, розвиток новітніх лікувальних технологій – все це невід'ємний компонент науково-освітньої програми ВООЗ.

Передбачається, що при успішному вирішенні стратегічної програми ВООЗ у світі вдасться зменшити захворюваність на рак з 20 до 15 мільйонів, а смертність – з 10 до 6 мільйонів щорічно.

Література

1. Галайчук І.Й., Дрижак В.І., Мороз Г.С., Домбрович М.І., Загурська Н.О. Рак в Україні: нові і старі проблеми в новому столітті // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: Збірник наукових праць XLV підсумкової (міжрегіональної) науково-практичної конференції. Випуск 7. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 16-19.
2. Охорона здоров'я в Україні: проблеми та перспективи / за ред. В.М. Пономаренко. – К., 1998. – 310 с.
3. Рак в Україні, 1998-2000: Бюлетень національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Шалімова. – К., 2001. – 117 с.
4. Рак в Україні, 2000-2001: Бюлетень національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Шалімова. – К., 2002. – 73 с.
5. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 1991-1996 р р. (епідеміологічні та організаційні аспекти проблеми) / за ред. С.О. Шалімова. – К., 1997. – 113 с.
6. Статистика раку в Україні 1992-1997 рр. / за ред. С.О. Шалімова. – К., 1998. – 117 с.
7. Трапезников Н.Н., Абдрахманов Ж.Н., Алиев Д.А. и др. Состояние онкологической помощи населению государств СНГ // Онкология. – 2000. – Т. 2, №1-2. – С. 6-10.
8. Шалімов С.О., Федоренко З.П. Стан протиракової боротьби в Україні // Матеріали X з'їзду онкологів України. – К., 2001. – С. 3-4.
9. Ballard-Barbash R., Brown M.L., Potosky A.L. Exploring the role of prevention, screening, and treatment in cancer trends // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – Alexandria, VA, 2002. – P. 127-136.
10. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000 // A Cancer Journal for Clinicians. – 2000. – Vol.50 (1). – P. 7-34.
11. Levi F., Lucchini F., Negri E., Boyle P., La Vecchia C. Mortality from major cancer sites in the European Union, 1955-1998 // Annals of Oncology. – 2003. – Vol.14 (3). – P. 490-495.
12. Oliver G. WHO programme on cancer control: developing a global strategy for cancer, a review // European Journal of Cancer Care. – 1999. – Vol.8 (1). – P.10-11.
13. Reddy B.S. Novel Approaches to the Prevention of Colon Cancer by Nutritional Manipulation and Chemoprevention // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2000. – Vol.9 (3). – P. 239-247.

Розділ II

РАК МОЛОЧНОЇ (ГРУДНОЇ) ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Рак молочної залози (РМЗ) займає перше місце в загальній структурі онкологічної захворюваності серед жінок України (19,3 % усіх злякисних новоутворень, 1999 р.). Щороку в Україні діагностується понад 15 тисяч випадків РМЗ, що становить 57 випадків на 100000 жіночого населення, і щорічно близько 7,5 тисяч жінок помирає від цієї патології: смертність 29/100000, що складає 19 % у загальній структурі смертності й знаходиться на першому місці. Протягом одного року з моменту встановлення діагнозу помирає 15 % жінок, а відносний показник 5-річного виживання становить всього 50 % (1999). Захворюваність на РМЗ різко зростає, починаючи з 35 років. Якщо у віковій групі 25-29 років захворюваність 5,4 випадку на 100 тисяч, то вже у віці 35-39 років – 37,1, а в 60-64 роки – 142/100000. Відповідно, смертність у цих вікових інтервалах становить: 1,8; 11,0; 77,0 випадків, а пік смертності припадає на вік 75-79 років (79/100 000).

У США захворюваність на РМЗ становить 110/100000 – це 184 тисячі нових випадків у 2000 р., або 30 % усіх злякисних захворювань у жінок (1-ше місце). За смертністю РМЗ знаходиться на другому місці (15 %), в абсолютних цифрах це більше 40 тисяч померлих (21/100000). П'ятирічне виживання становить 85 %. За прогностичними підрахунками, у однієї з восьми американок протягом життя буде діагностовано карциному молочної залози – це розцінюється в Америці як “епідемія РМЗ” серед жінок.

Рак грудної залози у чоловіків виникає досить рідко й складає ≈ 1 % усієї злякисної патології молочної (грудної) залози (ж:ч=99:1).

Етіологія та фактори ризику

На сьогодні ще не відома причина виникнення РМЗ. Вважають, що РМЗ може бути результатом серії генетичних і гормональних змін в організмі й впливу зовнішнього середовища, які, поєднуючись, сприяють виникненню злоякісного росту та його розвитку. У зв'язку з цим важливим є визначення факторів ризику для раку молочної залози. До них відносяться:

1. Вік понад 40 років.
2. Спадкові фактори: а) РМЗ в сім'ї (мати, сестра, дочка); б) генетична схильність (жінки, які успадкували домінуючі гени BRCA-1 і BRCA-2 в хромосомах 17 і 13. При мутаціях в генах BRCA-1 і BRCA-2 ризик розвитку РМЗ становить 33-50 % у жінок віком до 50 років).
3. Рак в анамнезі.
4. Дисгормональна дисплазія молочної залози з атипією.
5. Ендогенні ендокринні фактори (раннє менархе, пізня менопауза, перша вагітність після 30 років, ожиріння, цукровий діабет).
6. Екзогенні ендокринні фактори (естрогенна замісна терапія в постменопаузі, оральні контрацептиви).
7. Операції на молочній залозі (розвиток так званого "раку оперованої молочної залози" через 20-30 років після секторальної резекції з приводу доброякісної пухлини; вкл. – рис. 12).
8. Фактори зовнішнього середовища (місце народження і проживання, дієта, алкоголь, іонізуюче випромінювання, травми).

Фактори, які зменшують ризик розвитку РМЗ: вагітність до 18 років, рання менопауза, хірургічна кастрація у віці до 37 років.

Обстеження молочної залози

Скринінг

Лише виявлення РМЗ на ранніх стадіях створює умови для радикального лікування і ймовірності виздоровлення. Ось чому

регулярний контроль стану молочних залоз рекомендується здійснювати усім жінкам. Самообстеження молочних залоз потрібно проводити щомісячно, починаючи з 20-літнього віку. Необхідно пам'ятати, що жінкам фертильного віку самообстеження слід здійснювати на 7-14-й день менструального циклу. Клінічне обстеження молочних залоз лікарем чи медичною сестрою рекомендується виконувати раз у три роки жінкам у віці від 20 до 40 років і щорічно після 40 років.

Маммографію (від лат. *mamma* – груди) як метод скринінгу жінок вікової групи 40-49 років необхідно виконувати раз в один-два роки, а жінкам у віці понад 50 років – щорічно. Первинна маммографія як основа (еталон) для подальших порівнянь виконується в 35-40 років. Як показав досвід скандинавських країн, маммографічний скринінг сприяє значному зменшенню смертності від раку молочної залози у жінок вікової групи 40-69 років.

Методика самообстеження молочних залоз. Огляд молочних залоз здійснюють перед дзеркалом (спочатку руки на поясі, потім – закладені за голову). Звертають увагу на зміну розмірів (асиметричність) і контурів молочних залоз, колір і тургор шкіри, появу нових складок, зморшок; зміни з боку соска і ареоли: виділення, епідермальні нашарування, ерозії, тріщини, втягнення чи відхилення соска. Кожний сосок легко стискають пальцями, слідкуючи за виділеннями, якщо вони є, та їх забарвленням.

Лежачи, жінка пальпує молочну залозу круговими, вертикальними, горизонтальними і радіарними рухами. Звертають увагу на ущільнення в товщі залози, наявність пухлиноподібного утвору, болючість; все це порівнюють з протилежною залозою.

Обстеження під час приймання ванни (душу): намиленою рукою проводять декілька разів від надключичної ділянки вниз до соска, відчуття порівнюють із протилежною залозою. Далі, підтримуючи знизу молочну залозу однією рукою, іншою рукою її пальпують ковзкими рухами. І на закінчення обстежують кінчиками чотирьох пальців пахвову ділянку (наявність збільшених лімфатичних вузлів) при піднятій та опущеній руці.

Вважається, що 80 % вперше діагностованого раку виявляється самими жінками, тому самообстеження молочних залоз як метод скринінгу не можна недооцінювати.

Клінічне обстеження

Клінічне обстеження молочних залоз здійснюється лікарем, фельдшером, медсестрою.

Огляд: оцінюють симетричність залоз і сосків, зміни на шкірі, як-от локальне розширення вен, почервоніння, симптом “лимонної шкірки”, симптом “площини”, зморшкуватість шкіри та її втягнення, ретракцію соска та ареоли. Оглядають молочні залози у вертикальному положенні пацієнта із закладеними за голову й опущеними руками.

Пальпація: починають пальпацію симетрично з надключичних і підключичних ділянок обома руками одночасно, потім ковзкими поглажувальними рухами руки переміщують вниз до сосків. Злегка стискають соски і при появі виділень прикладають до них предметні скельця й готують мазки для цитологічного дослідження. Запам'ятовують колір виділень. Продовжують пальпацію кожної молочної залози окремо: розмістивши залозу на долоні однієї руки й підтримуючи її знизу, пальцями іншої руки прощупують зверху всю товщу її тканин. Для обстеження регіонарних лімфатичних вузлів лікар складені пальці однієї своєї долоні прикладає до пахвової ділянки (рука жінки піднята вгору), а іншу кладе на надпліччя. Жінка повільно опускає руку, а лікар ретельно пальпує пахвову ділянку ковзкими вертикальними рухами. При цьому під пальцями відчуваються дрібні еластичні рухомі лімфатичні вузли (норма: до 1 см у діаметрі). Аналогічно все повторюють із протилежного боку. Далі пропонують жінці лягти горілиць на кушетку й продовжують пальпацію розпластаної на грудній клітці молочної залози. Ретельно, послідовно пальпують всі ділянки залози по колу, починаючи з периметра й закінчуючи ділянкою навколо ареоли. Ще раз перевіряють наявність виділень із сосків, пальпують пахвові, над- і підключичні ділянки.

Після закінчення фізикального обстеження лікар у медичній документації (амбулаторній карті, історії хвороби) описує його результати: вказує квадрант молочної залози, де виявлено

патологію, розміри новоутворення, його консистенцію, контури, поверхню, рухомість, фіксацію до шкіри чи підлеглих тканин, болючість, асиметричність залоз, стан сосків і ареол, характер виділень із сосків, розміри лімфатичних вузлів – усі симптоми порівнюються з протилежною залозою.

Діагностика

Пухлина в молочній залозі

Рак (вузлова форма РМЗ) – щільна, горбкувата пухлина, неправильної форми, обмежено рухома, прогресуюча в рості, не болюча в більшості випадків. Якщо в процес втягується шкіра, з'являються симптоми “площини”, “лимонної шкірки”, умбілікації. Гіперемія шкіри над пухлиною – це ознаки специфічного лімфангіту; потовщення складок ареоли (симптом Краузе) – це локальний лімфостаз внаслідок ураження лімфатичного сплетення субареолярної зони. Симптом Прибрама: при потягуванні за сосок пухлина зміщується за ним. Симптом Кеніга: при натискуванні долонею на молочну залозу пухлина відчувається під долонею і не зміщується; у випадку доброякісної пухлини вона зміщується за межі долоні. Найчастіше раковий вузол локалізується у верхньозовнішньому квадранті. При локалізації пухлини під соском спостерігається ретракція, деформація або відхилення соска, патологічні виділення. Пухлина середніх або великих розмірів деформує контур молочної залози (вкл. – рис. 4, 7, 10). У пахвових, під- і надключичних ділянках можуть пальпуватися збільшені лімфатичні вузли щільно-еластичної консистенції.

Фібroadенома – доброякісна пухлина щільно-еластичної консистенції, овальної (еліпсоподібної) або округлої форми з гладкою поверхнею і чіткими контурами, відносно рухома, інколи болюча при пальпації. Розміри: від 5 мм до кількох сантиметрів. Тривалий анамнез росту.

Кіста – доброякісна пухлина округлої форми, гладка, еластична, пружна, рухома. В анамнезі: лактаційний період, травми, кістозні зміни яєчників. Кіста має менше 1,0 % ймовірності переродження в рак.

Вузлова мастопатія – доброякісний утвір м'яко-еластичної консистенції з ділянками ущільнення без чітких меж, болючий при пальпації. Залежно від фази менструального циклу змінюється консистенція і чутливість вузла. Вузлова мастопатія є найбільш небезпечною в плані злоякісного переродження.

Ліпома – доброякісна пухлина м'якої консистенції, овальної форми, без чітких контурів, не болюча, з тривалим анамнезом росту; у випадку фіброліпоми границі пухлини контуруються добре.

Виділення із соска

РМЗ проявляється виділеннями з сосків у 3 % жінок і в 20 % чоловіків. У більшості ж випадків виділення свідчать про доброякісні зміни (фіброзно-кістозна мастопатія, внутрішньопроотокова папілома та ін.). Молокоподібні виділення характерні для галактореї, гнійні – для інфекційно-запального процесу, липкі й різнокольорові – для внутрішньопроотокової ектазії, кров'янисті – для внутрішньопроотокової папіломи (хвороба Мінца; вкл. – рис. 5). Однак виділення у жінок, старших 50 років, більше ймовірні для злоякісного росту.

Серозні виділення лише в 5 % випадків вказують на РМЗ, сукровичні – у 15 %, кров'янисті – у 20 %, а водянисті – це 50 % ймовірності злоякісного процесу. У випадках наявності злоякісного росту часто вже при цитологічному дослідженні виділень знаходять клітини карциноми.

Дифузні форми РМЗ

Набряково-інфільтративний рак: уражена молочна залоза збільшена в розмірах, шкіра напружена, має характерний вигляд “лимонної шкірки”, пальпаторно відмічається дифузне набрякове ущільнення залози, пастозність (вкл. – рис. 8).

Панцирний рак: характеризується пухлинною інфільтрацією шкіри і грудної стінки. Шкіра з часом стає щільною, пігментованою, сама молочна залоза ущільнюється, зменшується в розмірах, підтягується догори, стає нерухомою й разом з інфільтративно-індуративним ураженням прилеглих тканин, ніби панциром, покриває грудну стінку. Серед дифузних форм лише панцирний рак має торпідний перебіг.

Бешихоподібний рак: на шкірі молочної залози ділянки інтенсивної гіперемії з нерівними контурами, які нагадують еритематозну стадію бешихи. Почервоніння зумовлено раковою інфільтрацією капілярів і лімфатичних судин шкіри (карциноматозний лімфангіт). Для цієї форми раку характерний гострий початок, висока злоякісність і швидке метастазування.

Маститоподібний рак: молочна залоза збільшена, щільна, відмічається гіперемія шкіри й місцеве підвищення температури (вкл. – рис. 9). У товщі залози можуть пальпуватися дифузні ущільнення. Інфільтрація швидко охоплює всю залозу й поширюється на прилеглі тканини, pojawiaються регіонарні й віддалені метастази.

Інші форми РМЗ

Карцинома Педжета клінічно нагадує прояви односторонньої екземи соска і ареоли;

Первинно-множинний РМЗ характеризується одночасним ураженням кількох пухлинами однієї чи обох молочних залоз.

Саркоми становлять менше 1 % від усіх злоякісних пухлин молочної залози (вкл. – рис. 11). Найчастіше серед м'якотканинних сарком молочної залози зустрічаються ангіосаркоми, ліпосаркоми, фібросаркоми і злоякісні фіброзні гістіоцити.

Візуалізація, біопсія, лабораторні тести

Маммографія – це рентгенівський метод обстеження, який дозволяє діагностувати пухлини молочної залози у 85 % випадків. Показання: скринінг жіночого населення віком після 40 років; обстеження жінок із високим ризиком розвитку РМЗ; діагностика доброякісних і злоякісних новоутворень молочної залози (вкл. – рис. 2, 3); оцінка протилежної молочної залози у жінок, які вже мають РМЗ; контрольне (диспансерне) обстеження після лікування.

За допомогою білатеральної маммографії можна виявляти до 45 % РМЗ на **доклінічній** (тобто непальпабельній) стадії розвитку. Діагностична маммографія завжди передре біопсії молочної залози.

Дуктографія – рентгеноконтрастне обстеження проток молочної залози, виконується для диференційної діагностики

внутрішньопротокової патології при кров'янистих виділеннях із соска (вкл. – рис. 6).

Дуктоскопія мікροендоскопом і лаваж молочних проток виконується з метою ендоскопічної і морфологічної верифікації діагнозу при внутрішньопротоковій патології.

Ультразвукова діагностика може використовуватись як метод скринінгу у жінок до 40 років; вона доцільна у випадках розходження клінічних і маммографічних даних; під контролем УЗД можна здійснювати пункційну аспіраційну біопсію молочної залози.

Інші методи візуалізації:

– візуалізація пухлини за допомогою переносного *сканера (T-Scan 2000)* в операційній. Цей прилад створює на екрані комп'ютеризоване зображення підозрілої на злоякісний утвір ділянки й, таким чином, орієнтує хірурга у виборі місця для відкритої біопсії чи секторальної резекції;

– комп'ютерна лазерна маммографія;

– ЯМР-візуалізація молочних залоз. Цей метод більш ніж на 90 % дає вірогідні результати в діагностиці інвазивної карциноми і мультифокального ураження. ЯМР-візуалізація доцільна у молодих жінок з вираженою щільно-еластичною структурою молочних залоз і високим ризиком розвитку РМЗ, з імплантованими силіконовими протезами, у випадках рубцевої деформації молочної залози після травми або хірургічного втручання.

Діагностика віддалених метастазів і супутньої патології:

рентген-обстеження органів грудної порожнини; УЗД печінки, надниркових залоз, яєчників, щитоподібної залози; огляд гінеколога. При необхідності виконують комп'ютерну томографію, сканування кісток скелета, ЯМР-візуалізацію.

Біопсія пухлини

Аспіраційна пункційна біопсія пухлини виконується тонкою голкою; з вмісту, який набрався в просвіт голки, готують мазки для цитологічного дослідження. Через 1-2 години отримують результат. Якщо знаходять злоякісні клітини, то вважають

ється, що є морфологічна верифікація діагнозу. Пункційну біопсію невеликих за розмірами новоутворень виконують під контролем УЗД. Діагностична можливість пункційного методу наближається до 90 %. Однак цитологічне дослідження в даному випадку не дає змоги відрізнити інвазивну карциному від неінвазивної. Негативний результат аспіраційної біопсії не виключає хірургічного втручання.

Трепан-біопсія виконується спеціальною голкою з широким просвітом. Тканинний матеріал, отриманий під час біопсії, віддається для експрес-гістологічного дослідження, визначення гормональних рецепторів та ін.

Стереотаксична трепан-біопсія. У випадках маммографічної підозри на карциному *in situ* з діагностичною метою (інколи це стає і лікувальною процедурою) виконують вакуум-біопсію тканин молочної залози в ділянці мікрокальцинатів під контролем цифрової стереотаксичної маммографічної установки (Mammotome; АВВІ). При цьому використовують спеціальні голки з широким просвітом від 0,5 до 1,5-2,0 см.

Ексцизійна біопсія частки (сектора) молочної залози виконується для морфологічної верифікації діагнозу у випадку маммографічної підозри злоякісного утвору (кальцифікати). Для того, щоб хірург міг знайти потрібну ділянку в товщі молочної залози, рентгенолог перед операцією здійснює розмітку цієї ділянки шляхом введення сталюого J-подібного дротика через пункційну голку. Локалізація цієї гачкоподібної мітки відображається на маммограмі. Завдяки такій розмітці хірург впевнений в тому, що видалається потрібна для діагностики частина залози. Після ексцизії виконується рентгенограма видаленої частки (разом з дротяною міткою), яка порівнюється з доопераційною маммограмою. У певних випадках така діагностична біопсія-операція може бути і лікувальною.

Лабораторні тести

Гормональні рецептори (до естрогену і прогестерону) визначають у біоптатах пухлини молочної залози. Якщо злоякісні клітини не містять гормональних рецепторів, то гово-

рядь про естроген-рецептор негативну (ER-) чи/або прогестерон-рецептор негативну (PR-), або просто гормон-рецептор негативну пухлину. Це означає, що дана пухлина майже не чутлива до гормональної терапії. І навпаки, наявність гормональних рецепторів на поверхні карциноми (ER+, PR+) свідчить про те, що в даному випадку злоякісна пухлина буде чутливою до гормональної терапії.

HER2протеїн – це рецептор епідермального фактора росту (human epidermal growth factor receptor-2; HER2), рівень якого в 10-100 разів вищий у злоякісній пухлині, ніж у нормальній тканині молочної залози. У 25-30 % первинних хворих на РМЗ відзначається гіперпродукція пухлиною HER2 протеїну, що асоціюється з несприятливим прогнозом, включаючи швидке прогресування пухлини, рецидиви, резистентність до стандартної терапії.

ФракціяS-фази злоякісних клітин (*S-phasefraction, SPF*) – це відсоток ракових клітин, які здатні реплікувати свої ДНК у синтетичній фазі поділу клітини. ДНК-реплікація сигналізує, що клітина готова до поділу на дві нових клітини. Низький SPF індекс вказує на повільний поділ пухлини; а високий – на швидкий. Це дослідження здійснюється методом проточної цитометрії з невеликої порції біопсійного матеріалу і є одним із прогностичних критеріїв.

Генетичні тести: мутації в генах BRCA-1, BRCA-2, TP53, ATM.

Морфологічні типи раку молочної залози

Морфологічне дослідження пухлини допомагає встановити стадію захворювання, впливає на вибір лікування і прогноз.

Неінвазивний рак

Лобулярна карцинома in situ (LCIS), або лобулярна неоплазія, – це тип пухлини, яка розвивається лише з лобулярного (молокопродукуючого) епітелію (вкл. – рис.1) і не проростає за межі часточки (лобули), тому пальпаторно вона не визначається. Вважається, що LCIS є маркером високого ризику розвитку інвазивного раку. LCIS діагностують, як правило,

випадково, коли жінці виконують ексцизійну біопсію з інших причин. Деякі патологи вважають, що LCIS не відноситься до раку, однак існує ризик розвитку РМЗ після діагностики лобулярної неоплазії від 20 до 30 % упродовж всього подальшого життя даної особи. Лобулярна карцинома часто буває мультицентричною і білатеральною; первинно проявляється в пременопаузі.

Протокова карцинома in situ (KCIS) – це неінвазивний рак, який розвивається в епітеліальних клітинах молочної протоки і не поширюється за межі її стінок (вкл. – рис.1). Цей тип карциноми тепер діагностується досить часто завдяки маммографічному скринінгу жіночого населення. На маммограмах DCIS візуалізується у вигляді кальцифікатів, які можуть і не асоціюватись з пухлиною в молочній залозі. Якщо DCIS не видаляється, вона переходить у стадію інвазивної карциноми. Росте пухлина, як правило, унілатерально й діагностується в будь-якому віці.

Інвазивний (інфільтруючий) рак

Інвазивна лобулярна карцинома. Цей тип раку виходить за межі молокопродукуючої залозистої часточки. На початку поширення його трудно діагностувати, тому що клінічно він проявляється не вузлом, а лише ущільненням тканин, й часто не візуалізується на маммограмі.

Інвазивна протокова карцинома. Проростаючи крізь стінку молочних ходів, внутрішньопотокова карцинома стає інвазивною й починає інфільтрувати жирову і сполучну тканини молочної залози, поширюватись із током лімфи і крові. Інвазивний протоковий рак становить біля 80 % від усіх різновидностей РМЗ.

Гістологічні варіанти інвазивного раку: медулярна карцинома, колоїдна (муцинозна), тубулярна, апокринова, папілярна та ін. – усі вони мають більш сприятливий прогноз, ніж протоковий рак.

Особливі анатомо-клінічні форми

Інфільтративно-запальна форма РМЗ відноситься до інвазивного раку з початковим поширенням його по лімфатичних судинах дерми, що й створює характерну картину

“запалення” молочної залози й симптом “лимонної шкірки”. Ця форма раку зустрічається рідко (1-2 %) і є прогностично несприятливою.

Рак Педжета – це варіант протокової карциноми *in situ* соска в початковий період розвитку. Прогноз при цьому сприятливий. Якщо карцинома *in situ* проростає крізь стінку протоки і переходить в інвазивну фазу, тоді під соском пальпується пухлина. У цій фазі розвитку карцинома Педжета стає особливо агресивною.

Природний розвиток РМЗ

Рак молочної залози – це гетерогенна хвороба й часто, на момент діагностики, вона знаходиться вже на стадії системного захворювання. Очевидність цього підтверджується наступним: а) пухлина діаметром 1 см містить приблизно 10^9 злоякісних клітин. Враховуючи час подвоєння пухлини, вважається, що розвиток РМЗ від однієї клітини до об’єму одного сантиметра може тривати від двох до 17 років (це 30-40 подвоєнь). А пухлині розміром 1 см необхідно ще 10 подвоєнь, щоб стати причиною смерті пацієнта; б) мікрометастази наявні в 2/3 пацієнтів на час першого звернення; в) неліковані пацієнти в середньому живуть 2,5 роки; г) локальний рецидив асоціюється з віддаленими метастазами в 90 % випадків; д) метастази в лімфатичні вузли є передвісниками системної хвороби. У половини пацієнтів з чотирма і більше позитивними лімфовузлами виникають віддалені метастази впродовж 18 місяців після операції; е) різні способи місцевого лікування (радикальна, модифікована радикальна чи проста мастектомія) не впливають на віддалені результати виживання.

Регіонарні лімфатичні вузли (для однієї молочної залози на боці ураження):

1. Пахвові лімфовузли, розміщені вздовж *v. axillaris* та її гілок, поділяють на три рівні:

рівень I – нижньоаксиллярні лімфовузли, що розміщені назовні від латерального краю малого грудного м’яза;

рівень II – середньоаксиллярні: лімфовузли між медіальним і латеральним краями малого грудного м’яза, включаючи між-

пекторальні лімфовузли (Роттера);

рівень III – верхньоаксиллярні – це верхівкові (апикальні) лімфовузли і ті, що розміщені медіальніше від внутрішнього краю малого грудного м'яза, за виключенням підключичних.

2. Підключичні лімфовузли.

3. Внутрішні грудні – це лімфовузли, що розміщені вздовж краю груднини на fascia endothoracica.

4. Надключичні лімфовузли.

Інші групи уражених лімфатичних колекторів класифікуються як віддалені метастази (M1), включаючи шийні і контра-латеральні внутрішні грудні лімфатичні вузли.

TNM класифікація раків молочної залози (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

Tx – первинна пухлина не може бути визначеною

T0 – немає ознак первинної пухлини

Tis – карцинома *in situ*:

Tis (DCIS) – внутрішньопротокова карцинома *in situ*

Tis (LCIS) – лобулярна карцинома *in situ*;

Tis (Paget) – рак Педжета соска* *in situ*;

T1 – пухлина ≤ 2 см в найбільшому вимірі

T1mic – мікроінвазія $\leq 0,1$ см (мікроінвазія – це поширення ракових клітин за межі базальної мембрани в прилеглі тканини з фокусом ураження не більше 0,1 см).

T1a – розмір пухлини понад 0,1 см, але не більше ніж 0,5 см

T1b – розмір пухлини понад понад 0,5 см, але не більше ніж 1,0 см

T1c – розмір пухлини понад понад 1,0 см, але не більше ніж 2,0 см

T2 – пухлина > 2 см, але ≤ 5 см в найбільшому вимірі

T3 – пухлина > 5 см в найбільшому вимірі

T4 – пухлина будь-якого розміру з поширенням на грудну стінку** або шкіру

T4a – поширення пухлини на грудну стінку

T4b – набряк із симптомом “лимонної шкірки”, або

ракова виразка на шкірі молочної залози, або сателітні вузли на шкірі ураженої молочної залози

T4c – категорії T4a і T4b разом

T4d – інфільтративно-запальна форма раку

Примітки:* – якщо рак Педжета проявляється пухлиною, то вона класифікується згідно з символом T;

** – грудна стінка – це ребра, міжреберні м'язи і передній зубчатий м'яз, але не грудні м'язи.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними (наприклад, вже були попередньо видалені)

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастаз(и) в рухомі лімфатичні вузли пахвової ділянки на боці ураження

N2: N2a – метастаз(и) в пахвові лімфатичні вузли, які зрощені між собою або ж фіксовані до навколишніх тканин.

N2b – метастази у внутрішньогрудні лімфатичні вузли (які діагностуються лише клінічно або візуалізуються іншими методами, за виключенням лімфосцинтиграфії) при відсутності клінічно очевидних метастазів у пахвові лімфовузли

N3: N3a – метастаз(и) в підключичні лімфатичні вузли з/без ураження пахвових лімфовузлів

N3b – метастази у внутрішні грудні і пахвові лімфатичні вузли

N3c – метастази в надключичні лімфовузли з/без ураження пахвових чи внутрішніх грудних лімфовузлів

M – віддалені метастази:

Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – віддалені метастази

M3 найчастіше метастазує в легені, кістки скелета, печін-

ку, головний мозок, яєчники, протилежну молочну залозу.

Заключний діагноз встановлюється на основі патоморфологічного дослідження видаленої пухлини і лімфатичних вузлів (pTNM).

pTNM – патогістологічна класифікація

pT – первинна пухлина

Категорії pT відповідають категоріям T.

Примітка. При pT-класифікації розмір пухлини оцінюється за інвазивним компонентом. Якщо є великий *in situ* компонент (наприклад, 4 см) і малий інвазивний компонент (наприклад, 5 мм), то пухлина кодується як pT1a.

pN – регіонарні лімфатичні вузли

Дослідження одного і більше “сторожових” лімфатичних вузлів може використовуватися для патогістологічної класифікації. Якщо кодування базується лише на біопсії “сторожового” лімфовузла (sentinel node), необхідно вводити позначення (sn) – наприклад, pN1(sn).

pNx – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені (не були видалені для дослідження або були видалені раніше).

pN0 – немає метастазів

Примітка. У випадку, якщо виявляють лише ізольовані клітини пухлини (ІКП), регіонарні лімфовузли класифікуються як pN0. ІКП – це окремі клітини пухлини або невеликі кластери клітин не більші ніж 0,2 мм в найбільшому вимірі, які виявляються імуногістохімічним або молекулярним методами, однак можуть бути верифіковані також і при фарбуванні гематоксилін-еозином. ІКП не проявляють метастатичної активності.

pN1mi – мікрометастази розмірами понад 0,2 мм, але не більші ніж 2 мм

pN1a – метастази в 1-3 пахвові лімфовузли, принаймні один із них розмірами понад 2 мм

pN1b – внутрішні грудні лімфовузли з мікрометастазами, визначеними шляхом біопсії “сторожового” лімфовузла*

pN1c – метастази в 1-3 пахвові лімфовузли і у внутрішні грудні лімфовузли з мікрометастазами, верифікованими після біопсії “сторожових” лімфовузлів*

pN2a – метастази в 4-9 пахвових лімфовузли, принаймні один з

- них розмірами понад 2 мм
- pN2b – метастази в клінічно наявні внутрішньогрудні лімфатичні вузли при відсутності метастазів у пахвові лімфовузли
- pN3a – метастази в 10 і більше пахвових лімфовузли (принаймні один із них розмірами понад 2 мм) або метастази в підключичні лімфовузли
- pN3b – метастази в клінічно наявні внутрішньогрудні лімфатичні вузли при наявності метастазів у пахвові лімфовузли; або метастази більш ніж у три пахвові лімфовузли із одночасним мікроскопічним метастазуванням внутрішньогрудних лімфовузлів, визначених після біопсії “сторожових” лімфовузлів*
- pN3c – метастази у надключичні лімфатичні вузли

Примітка. * – метастази в лімфовузли клінічно не визначаються. x діа-

Стадії	T	N	M	3 роки, %	6 років, %
Стадія 0	Tis	N0	M0	100	98
Стадія I	T1	N0	M0	98	95
Стадія IIА	T0	N1	M0	95	84
	T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
Стадія IIВ	T2	N1	M0	84	66
	T3	N0	M0		
Стадія IIIА	T0	N2	M0	68	49
	T1	N2	M0		
	T2	N2	M0		
	T3	N1, N2	M0		
Стадія IIIВ	T4	N0, N1, N2	M0	64	46
Стадія IIIС	будь-яке T	N3	M0		
Стадія IV	будь-яке T	будь-яке N	M1	34	15

гностують лише при лімфосцинтиграфії з біопсією “сторожових” лімфовузлів.

pM – віддалені метастази

Категорії pM відповідають категоріям M.

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Відносний показник виживання

Приклади клінічного діагнозу.

1. Рак правої молочної залози T1N0M0, I стадія.
2. Інфільтративно-запальна карцинома лівої молочної залози T4N1M0, IIIВ стадія.

Приклади післяопераційного діагнозу.

1. Інвазивна протокова карцинома правої молочної залози pT1b pN0(sp)M0G2, I стадія.
2. Аденокарцинома лівої молочної залози pT3pN2aM0G2, IIIА стадія.

Клініко-патогенетичні форми раку молочної залози (за Семиглазовим В.Ф., 1980):

- *гіпотироїдна* ($\approx 4\%$; вік до 30 років, гіпотиреоз, ожиріння, фолікулярні кісти яєчників, раннє метастазування; прогноз несприятливий);
- *яєчникова* ($\approx 45\%$; вік 28-50 років, мастопатія, кістозні зміни в яєчниках, пізні роди, ожиріння, сексуальні розлади);
- *наднирникова* ($\approx 40\%$; вік 45-65 років, гіпертонічна хвороба, ожиріння, $>$ рівень холестерину, фіброміома матки, цукровий діабет);
- *стареча* ($\approx 10\%$; вік 60-84 роки, прогноз більш сприятливий в порівнянні з іншими формами);
- *рак вагітних* (прогноз несприятливий).

Лікування

Лобулярна карцинома *in situ* (LCIS) – стадія 0. У зв'язку з тим, що лобулярна карцинома виявляється випадково під час біопсії (ексцизійної чи трепано-біопсії) або секторальної резекції, то, як правило, рекомендується постійне спостереження (обстеження лікарем двічі на рік), щорічна маммографія. Із превентивною метою призначають тамоксифен протягом п'яти

років. Лише в окремих жінок із високим ризиком розвитку інвазивного раку (наприклад, сімейний РМЗ) рекомендують просту двобічну мастектомію з одночасною реконструкцією молочних залоз.

Протокова карцинома *in situ* (DCIS) – стадія 0.
Секторальна резекція (у випадку локального ураження) + променева терапія 45-50 Гр. При множинному ураженні – проста мастектомія з одночасною або відстроченою реконструкцією. Далі превентивна терапія тамоксифеном протягом 5 років; щорічно маммографія.

Інвазивний РМЗ, стадія I-II:

а) секторальна резекція з видаленням регіонарних (пашових) лімфовузлів + променева терапія 45-50 Гр на всю молочну залозу (з додатковим опроміненням післяопераційної ділянки, сумарно до 60 Гр). При інвазивній протоковій карциномі T1-2N0 (< 3 см) після секторальної резекції призначають курс брахітерапії (Iridium-192).

Для вирішення питання доцільності регіонарної лімфаденектомії у випадках T1N0M0 і T2N0M0 застосовують біопсію

Таблиця 9. Прогностичні фактори ризику, які впливають на лікування і перспективи виживання

Прогностичні фактори	Зменшений ризик	Підвищений ризик
Стадія	I, IIА	IIIВ, III, IV
Лімфатичні вузли, Mts +	03	4 і >
Розміри пухлини	до 2 см	понад 2 см
Вік	54 роки і >	< 46 років
Патоморфологія, G :	Диференційована (G 1-2)	Недиференційована (G 3-4)
	внутрішньопотокова	інвазивна
ER, PR	+	-
Індекс S-фази	низький	високий
HER-2/neu	-	+
Активність катепсину-D	низька	висока
Тип клітин (цитометрія)	диплоїдний	анеуплоїдний
Сімейний онкоанамнез	відсутній	позитивний

“сторожового” лімфатичного вузла (sentinel node biopsy) пахвової ділянки. “Сторожовим” називають лімфовузол, який першим із групи регіонарних приймає на себе лімфовідток від пухлини. Визначення його розміщення за допомогою лімфосцинтиграфії й наступна селективна біопсія та гістологічне дослідження дозволяють уточнити діагноз pTNM й уникнути недоцільної лімфаденектомії у випадку N0. Діагностична цінність цієї біопсії становить 98 %.

Якщо метастазів у лімфовузлі не виявлено (N0), а розміри пухлини в межах до 1 см (колоїдна, тубулярна, медулярна, цистаденоїдна карциноми), то хіміотерапія не рекомендується. При розмірах пухлини 1-3 см питання ад’ювантної хіміотерапії вирішується індивідуально з врахуванням факторів ризику (табл. 9). Хіміотерапія обов’язкова при пухлині розміром понад 3 см.

У випадках інвазивної протокової чи лобулярної карциноми розміром 0,5-1,0 см хіміо- чи гормонотерапія призначається якщо наявні фактори ризику. При пухлинах розмірами понад 1,0 см і з негативним гормон-рецепторним статусом призначається ад’ювантна хіміотерапія; при ER+, PR+ призначається тамоксифен і хіміотерапія.

б)радикальнамодифікованамастектомія. Операція Пейті (Patey): видаляється молочна залоза, малий грудний м’яз, пахвові лімфовузли I, II і III рівнів. Операція Маддена-Пирогова: видаляється молочна залоза, пахвові лімфовузли I, II і III рівнів, жирова клітковина між грудними м’язами, малий грудний м’яз зберігається.

У випадках метастатичного ураження лімфовузлів та розмірах пухлини > 3 см, в післяопераційний період призначають хіміотерапію, якщо ж пухлина має позитивні рецептори (ER+, PR+), то хіміотерапію поєднують із тамоксифеном.

Променева терапія призначається після хіміотерапії у випадках, коли первинна пухлина була за розмірами більша як 2 см і є підтвердження метастазів у лімфатичні вузли. Якщо ж лімфовузли не уражені, а пухлина < 2 см – променеву терапію не призначають.

Як показали віддалені результати клінічних досліджень,

застосування короткого курсу *протоад'ювантної (періопераційної) хіміотерапії* у пацієнтів з карциномою II стадії збільшило відсоток загального 10-річного виживання з 67 до 90 %.

Інвазивний РМЗ, III стадія

III-Астадія (операбельна) – прийнято декілька варіантів лікування, які підбираються індивідуально:

- а) модифікована радикальна мастектомія (з/без реконструкції молочної залози) + хіміотерапія (при ER+, PR+ в комбінації з тамоксифеном) + променева терапія;
- б) неоад'ювантна хіміотерапія + модифікована радикальна мастектомія + хіміотерапія (\pm тамоксифен) + променева терапія;
- в) неоад'ювантна хіміотерапія + радикальна секторальна резекція з видаленням пахвових лімфовузлів + променева терапія + хіміотерапія (\pm тамоксифен).

III-Астадія (сумнівно операбельна) і III-Встадія: лікування починають із неоад'ювантної хіміотерапії (CMF, CA або FAC три-чотири курси). Якщо після цього пухлина зменшилась у розмірах і стала операбельною, можливі такі варіанти подальшого лікування: 1) модифікована радикальна мастектомія + променева терапія + хіміотерапія (\pm тамоксифен); 2) радикальна секторальна резекція з лімфаденектомією + променева терапія + хіміотерапія (\pm тамоксифен); 3) операція – радикальна мастектомія за Холстедом (видалення в єдиному блоці молочної залози, великого і малого грудних м'язів, жирової клітковини разом з лімфатичними вузлами в пахвовій, підключичній і підлопатковій ділянках) + променева терапія + хіміо-гормонотерапія.

Якщо ж пухлина не реагує на неоад'ювантну хіміотерапію, тобто залишається інооперабельною, подальше лікування комбінують із застосуванням променевої та гормональної терапії, підбирають нестандартну схему хіміотерапії.

Щодо **інфільтративної карциноми**, то в кожному випадку наступний крок в лікуванні вирішують індивідуально, проте

дотримуючись певної стратегії: 1) агресивна хіміотерапія 3-4 курси (ефективність в 70-80 % випадків), у жінок в пременопаузі поєднується з оваріоектомією; 2) променева терапія 45-50 Гр протягом 4-6 тижнів; 3) хірургічне лікування (\pm); 4) хіміо-гормонотерапія.

IV стадія: у пацієнтів з ER+, PR+ пухлинами та метастатичним ураженням м'яких тканин чи кісток лікування починають із гормональної терапії (антиестрогени). Жінкам у пременопаузі призначають Zoladex (при ER+), в інших випадках виконують оваріоектомію (в тому числі лапароскопічним методом) або застосовують променеву кастрацію. Якщо пухлина реагує на гормонотерапію (зменшення розмірів або стабілізація росту як пухлини, так і метастазів), то її продовжують, комбінуючи різні препарати (інгібітори ароматази, прогестини, андрогени). Коли ж пухлина не реагує на терапію гормонами – вибір за хіміотерапією.

Із поліхіміотерапії починається лікування у випадку рецептор-негативної пухлини (ER-, PR-) і/або метастатичного ураженням внутрішніх органів. Курси хіміотерапії продовжують до тих пір, поки на неї відповідає пухлина чи метастази. Якщо ж відповідь відсутня, то застосовують іншу схему хіміотерапії. Коли ж пухлина не реагує на жодну зі схем, то проводять підтримуючу і симптоматичну терапію.

Ад'ювантна терапія

Системна ад'ювантна цитостатична і гормональна терапія РМЗ зменшують смертність на 15-25 %. **Хіміотерапія** рекомендується в усіх випадках *метастатичного ураження лімфовузлів:*

- 1) жінкам в пременопаузі призначають шість курсів хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфамід, метотрексат, флюороурацил), або CAF (циклофосфан, адриаміцин/доксорубіцин, флюороурацил), чи CA (циклофосфан, адриаміцин).

Токсичність CMF режиму проявляється нудотою, блюванням, діареєю і алопецією (40 %). Побічні ефекти антрациклінів (адриаміцину), крім аналогічних режиму CMF,

проявляються кардіотоксичною дією і гематологічними ускладненнями;

- 2) жінкам в постменопаузі (при ER+, PR+) призначають тамоксифен 20 мг щоденно протягом двох і більше років після операції; ± хіміотерапію;
- 3) жінкам в постменопаузі (при ER-, PR-) призначається ад'ювантна хіміотерапія (± тамоксифен);
- 4) якщо метастази діагностовано в 10 і більше лімфатичних вузлах, то рекомендується високодозна хіміотерапія з трансплантацією кісткового мозку або аутореінфузією гемопоетичних стовбурових клітин в комбінації з гемопоетичними факторами росту.

Для хіміотерапії метастатичного раку застосовують препарати таксанового ряду (Paclitaxel, Docetaxel), які вважаються найбільш активними. Далі йдуть антрацикліни (ліпосомальний доксорубіцин, 4-епідоксорубіцин), алкалоїд барвінку Vinorelbine (Navelbine), Gemzar (Gemcitabine), Mitoxantrone та ін.

Ендокринна терапія

Ефективність ендокринної терапії метастатичного раку залежить від наявності в клітинах пухлини естрогенних (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів. Пацієнти з рецептор-негативним статусом (ER-, PR-) лише в 10 % випадків чутливі до гормонотерапії. Якщо ж пухлина рецептор-позитивна (ER+, PR+), то ефективність гормонотерапії становить 70 %.

- 1) Тамоксифен (Nolvadex) – антиестроген і перший препарат ендокринної терапії призначається по 20 мг/день (протягом 5 років) жінкам в пре- і постменопаузі з рецептор-позитивними пухлинами. Цей препарат використовують не тільки для лікування, але й для профілактики виникнення первинного раку молочної залози у жінок з високим ризиком його розвитку. Тамоксифен і Raloxifene на 45-50 % зменшують частоту виникнення РМЗ.
- 2) Інгібітори ароматази (Aromasin, Letrozole, Anastrozole) застосовують як гормональну терапію другої лінії при неефективності тамоксифену.

- 3) Мегестрола ацетат (Megace) – це прогестин, препарат вибору другої лінії ендокринної терапії.
- 4) Zoladex – гормональний аналог лютеїн-релізінг гормону (LHRH) разом з антиестрогенами застосовують для медичної кастрації у жінок в пременопаузі (при ER+), витісняючи таким чином з клінічної практики оваріоектомію.
- 5) Інші препарати: естрогени і андрогени комбінують в тих випадках коли немає відповіді на лікування тамоксифеном, мегестролом, інгібіторами ароматази.
- 6) Хірургічна (оваріоектомія) та променева кастрація жінок у пременопаузальний період при появі рецидивів чи метастазів (якщо ER+).

Моноклональні антитіла. Herceptin (Trastuzumab) – це рекомбінантні анти-HER2 моноклональні антитіла (rhuMAb HER2), які стримують ріст злоякісних клітин, що містять рецептор-2 людського епідермального фактора росту. Призначають при прогресуючому РМЗ як монопрепарат, так і в комбінації з таксанами (Paclitaxel). Herceptin покращує на 16 % однорічне виживання пацієнтів з метастатичним РМЗ.

Реконструкція молочної залози

Реконструктивні операції з відновленням об'єму молочної залози можуть здійснюватися відразу ж після модифікованої радикальної чи простої мастектомії, або через деякий період часу. Якщо планується реконструкція одночасно з мастектомією, то остання здійснюється за типом шкірнозберігаючої. Найбільш поширеними є операції моделювання нової залози шляхом транспозиції м'язово-шкірно-жирового комплексу з передньої черевної стінки (TRAM-операція) або переміщення тканин на основі широкого м'яза спини.

Для відновлення форми залози також використовують тканинні експандери, які імплантують під великий грудний м'яз.

Диспансерне спостереження

Пацієнтів оглядають кожних три місяці протягом перших

трьох років. Потім два рази на рік. Мета спостереження – це виявлення рецидивів (місцевих та регіонарних) і метастазів на початкових стадіях розвитку, коли ще можна здійснити успішне лікування. Контрольне обстеження включає в себе огляд і пальпацію післяопераційного рубця; пахвових, під- і надключичних лімфовузлів (з двох боків); пальпацію протилежної молочної залози. У випадку органозберігаючої операції – пальпація двох залоз, контрольна маммографія оперованої залози через 6 місяців після операції, а далі – один раз на рік. Маммографія неоперованої залози здійснюється щорічно.

Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини: двічі на рік в перші два роки, далі один раз на рік. УЗД печінки, яєчників, підшлункової залози – раз на півроку. Щорічне обстеження гінекологом. Рентгенографія кісток (за показаннями), скінтиграфія скелета – раз на два роки.

У випадку виявлення рецидиву чи метастазу, тактика подальшого лікування вирішується спільно такими спеціалістами: онкохірургом, радіологом і хіміотерапевтом.

Прогноз

Прогноз залежить, в першу чергу, від стадії раку молочної залози. Десятирічне виживання при стадії 0 становить 95 %, при стадії I – 88 %, в II стадії – 66 %, в III стадії – 36 % і в IV – 7 %.

Література

1. Билинский Б.Т. Рак молочной железы как общемедицинская проблема // Международный медицинский журнал. – 2002. – №4. – С. 111-117.
2. Губайдуллин Х.М., Сигал Е.И., Хасанов Р.Ш. и др. Стереотаксическая биопсия непальпируемых образований молочной железы с применением ABBI System (USSC) // Вопросы Онкологии. – 2001. – Т.47, №1. – С.103-105.
3. Дрижак В.І. Гормони і рак молочної залози. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – с. 172.

4. Пат. 25681А Україна. Спосіб пластики рани після мастектомії / Галайчук І.Й., Костишин Р.Д. (Україна). – Заявл. 09.12.96; Опубл. 30.10.98.
5. Путырский Л.А. Рак молочной железы: Учебн. пособие. – Минск.: Выш. шк., 1998. – 95 с.
6. Рак в Україні, 1998-2000: Бюлетень Національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Шалімова. – Київ, 2001. – 117 с.
7. Тарутінов В.І., Югрінов О.Г., Скляр С.Ю., Тильний В.В. Неoad'ювантна селективна внутрішньо-артеріальна хіміотерапія при лікуванні хворих з місцево-поширеним раком молочної залози // Онкологія. – 2002. – Т. 3, № 2-3. – С. 186-190.
8. Шпарик Я.В., Білинський Б.Т. Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози. – Львів, 1997. – 64 с.
9. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology / [edited by] G.P. Murphy, W. Lawrence, Jr., R.E. Lenhard, Jr. – 2nd ed. The American Cancer Society, Inc., Atlanta, GA, 1995. – 768 p.
10. Breast Cancer Management. Application of Evidence to Patient Care / Edited by J-M. Nabholz, K. Tonkin, M.A. Aapro, A.U. Buzdar. – Martin Dunitz Ltd, UK, 2001. – 569 p.
11. Goss P. Anti-aromatase agents in the treatment and prevention of breast cancer // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9. – № 2. – P. 2-8.
12. Harris K.M., Vogel V.G. Breast cancer screening // Cancer and Metastasis Reviews. – 1997. – Vol. 16. – P. 231-262.
13. Henderson I.G. Endocrine therapy, chemotherapy, or both as adjuvant systemic treatment of patients with early breast cancer // ASCO Educational Book. – Alexandria, VA, 2001 – P. 53-60.
14. Lattanzio V., Guerrieri A.M., Giardina C. Interventional breast imaging: Mammotome // Tumori. – 2001. – Vol. 87. – S. 10-12.
15. Lohrisch C., Piccart M.J. Standard medical treatment for early breast cancer // European Journal of Cancer. Education Book. – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 7). – S. 45-58.
16. McCarthy N.J., Swain S.M. Update on Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer // Oncology. – 2000. – Vol.14, № 9. – P. 1267-1280.
17. Nag S., Kuske R.R., Vicini F.A., Arthur D.W., Zwicker R.D. Brachytherapy in the treatment of breast cancer // Oncology. – 2001. – Vol.15, № 2. – P. 195-205.
18. Ollila D.W., Stitzenberg K.B. Breast cancer sentinel node metastases: histopathologic detection and clinical significance // Cancer Control. –

2001. – Vol. 8, № 5. – P. 407-414.
19. Overgaard M. Radiotherapy as part of a multidisciplinary treatment strategy in early breast cancer // *European Journal of Cancer. Education Book*. – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 7). – S. 33-43.
 20. Perez E.A. HER-2 as a prognostic, predictive, and therapeutic target in breast cancer // *Cancer Control*. – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 233-240.
 21. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G. Occult breast cancer: a challenge from a surgical perspective // *Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 8, № 1. – P. 27-33.
 22. Soran A., Vogel V.G. Optimal management of primary breast cancer // *The Breast Journal*. – 1999. – Vol. 5, № 2. – P. 81-93.
 23. Tamoxifen for treatment and prevention of breast cancer / [edited by] V. Craig Jordan – PRR, Inc., USA, 1999. – 309 p.
 24. The breast cancer epidemic in the United States. An informed woman's guide to breast cancer / edited by Ezra M. Greenspan – The Chemotherapy Foundation, New York, 1999. – 61 p.
 25. Tabar L., Yen M-F., Vitak B., Chen H.T., Smith A., Duffy S.W. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1405-1410.
 26. TNM classification of malignant tumours / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind. – 6th ed. Wiley-Liss, New York, 2002. – 239 p.
 27. Cancer. A comprehensive clinical guide / edited by D. Morris, J. Kearsley, C. Williams – Harwood Academic publishers, Australia, 1998. – 321 p.
 28. Breast Cancer: worldwide statistics // *CA – A cancer journal for clinicians*. – 1999. – Vol. 49. – No 3.
 29. Trecate G., Tessoro Tess J.D., Vergnaghi D., Bergonzi S. et al. Lobular breast cancer: how useful is breast magnetic resonance imaging? // *Tumori*. – 2001. – Vol. 87. – P. 232-238.
 30. Whelan T., Levine M., Gafni A., Sanders K. et al. Mastectomy or lumpectomy? Helping women make informed choices // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17. – NO. 6. – P. 1727-1735.
 31. Going J.J., Mallon E.A., Leake R.E., Bartlett J.M., Gusterson B.A. What the clinician needs from the pathologist: evidence-based reporting in breast cancer // *European Journal of Cancer. Education Book*. – 2001. – Vol. 37 (Suppl. 7). – S. 5-17.

Розділ III

РАК ЛЕГЕНЬ

Епідеміологія

Рак легень у структурі онкологічної захворюваності займає перше місце серед чоловічого населення України (22,3 % від усіх злоякісних новоутворень, 1999 р.). У жінок частка раку легень становить лише 4,8 %. Щороку в Україні діагностується близько 22 тис. нових випадків раку легень (захворюваність 43,7/100 000), а помирає близько 19 тис. хворих (смертність 35,9/100 000), причому до одного року з моменту встановлення діагнозу помирає майже 70 % пацієнтів. Відносний показник 5-річного виживання становить лише 9,1 % (1999).

Статистичні показники серед чоловічого населення такі: захворюваність – 77,7/100 000, смертність – 65,3/100 000. Із віком захворюваність збільшується в сім разів, починаючи від 45 років і до 70 (відповідно, 60 і 435/100 000). Смертність у цьому віковому інтервалі зростає в 9 разів (з 40 до 375/100 000).

Серед жінок захворюваність на рак легень значно нижча – 14,2/100 000, проте смертність займає 4-5 місце (10,4/100 000) в структурі загальної онкологічної смертності. У віковому інтервалі 60-79 років захворюваність на рак легень зростає від 37 до 70 випадків, відповідно збільшується і смертність: з 25 до 50 на 100 тис. жіночого населення.

У Західній Європі захворюваність серед чоловіків становить 79,3 випадку на 100 тис., серед жінок – 21,6, а смертність – 78,3 і 20,5/100 000 відповідно.

У США в 2000 році було діагностовано понад 89 тис. нових випадків раку легень серед чоловічого населення і більше 74 тисяч – серед жіночого. Захворюваність на рак легень серед американських чоловіків і жінок знаходиться на другому місці (74,3 і 43,3/100 000), а от смертність – на першому (70,7 і 33,6/100 000 – показники для білого населення). П'ятирічне виживання – 14 %.

Наведені статистичні дані показують, що рак легень – це невришена онкологічна проблема.

Етіологія та фактори ризику

Все більш очевидно на сьогодні, що рак легень є багатоступеневим процесом у генетично схильних до його розвитку індивідуумів. Про це свідчать такі генетичні зміни, як втрата хромосомного матеріалу (делеція ділянки хромосоми 3p21), мутації в туморсупресорних генах (p53), мутації чи зміни експресії протоонкогенів (RAS, NEU, JUN, MYC, c-ERB-B2).

У складному взаємопов'язаному процесі виникнення і розвитку злоякісної пухлини важлива роль належить гемопоетичним факторам росту: інсуліноподібному (IGF), епідермальному (EGF), трансформуючому (TGF) та гормонам (кальцитоніну, АКТГ, нейрон-специфічній енолазі, окситоцину, b-ендорфіну та ін.).

Ініціаторами виникнення злоякісного росту в легеневій тканині можуть бути як чинники зовнішнього середовища, так і внутрішні зміни в організмі.

Факторами ризику для раку легень є:

1) Куріння:

- а) вважається, що активне куріння сигарет є основною причиною розвитку раку легень у 80-85 % пацієнтів. У курців ризик розвитку раку в 30 разів вищий, ніж у некурящих. "Типовий" пацієнт має понад 30 років "стажу" куріння. Однак лише в 10-15 % активних курців виникає рак легень, інші ж помирають від хронічних обструктивних захворювань легень, серцевої та судинної патології;
- б) пасивне паління ймовірно збільшує ризик раку легень удвічі;
- в) тривале, понад 10 років утримання від паління, при умові, що в анамнезі є 20 років "стажу" курця, наполовину знижує ризик. Необхідно пам'ятати про те, що від моменту трансформації нормальної клітини в злоякісну і клінічними проявами раку може пройти більш ніж 10 років.

2) Професійно-шкідливі фактори: постійний контакт з азбестом, хромом, нікелем, арсенієм та ін., із нафтопродуктами; робота в шахтах, каменоломнях, металургійних комбінатах.

Розвиток злоякісної мезотеліоми пов'язують із професійною хворобою – азбестозом, при якому ризик розвитку раку легень в осіб, що курять, зростає в 90 разів.

- 3) *Радіаційний фактор* (в т.ч. радон) збільшує ризик як у курящих, так і в некурящих.
- 4) *Туберкульоз*.
- 5) *Хронічні запальні процеси* в легенях. Склеродерма.
- 6) *Рак легень* у родичів; злоякісна пухлина в анамнезі.
- 7) *Вік*: 95 % раку легень виявляється у пацієнтів, старших 40 років.

Скринінг

Рентгенологічне обстеження населення: на сьогодні немає достовірних доказів покращання виживання за результатами масових рентгенографій грудної клітки. Майже 75 % первинних пацієнтів виявляються на III-IV стадіях захворювання. Тому вважається, що формування груп ризику (на основі наведених вище факторів) та їх постійний моніторинг (рентгенографія, КТ, бронхоскопія, цитологія харкотиння) може сприяти ранній діагностиці раку легень.

Патоморфологія

Знати морфологічні варіанти раку легень необхідно для розуміння клініки, інтерпретації лабораторно-діагностичних даних, вибору лікування та контролю за перебігом захворювання.

Розрізняють такі **гістологічні варіанти** раку легень:

- 1. Дрібноклітинний рак** становить близько 20 % від усіх карцином легень. Він розвивається з гормональних клітин легеневої тканини й характеризується надзвичайною агресивністю (період подвоєння 30 днів) з швидким метастазуванням. У більшості випадків (95 %) – це центральна (чи в корені легень) карцинома. Дрібноклітинний рак метастазує гематогенно в печінку, мозок, надниркові залози, кістки (кістковий мозок); дисемінація часто супроводжується плевральним випотом. Лімфогенне метастазування відбувається в медіастинальні лімфовузли. Асоціюється з такими паранео-

пластичними синдромами: гіперкальціємією (при метастазах у кістки), синдромом підвищеної секреції антидіуретичного гормону (5-10 % пацієнтів), синдромом Кушінга (5 %) – підвищеною секрецією АКТГ (як і в попередньому випадку гормони продукуються додатково клітинами самої карциноми), гіперкоагуляцією, гінекомастією.

2. Недрібноклітинний рак легень – це загальна назва трьох морфологічних варіантів:

- а) *плоскоклітинний рак* (25-35 % від усіх карцином) локалізується центрально в 80 % випадків, периферично – в 20 %; розвивається з епітелію трахеобронхіального дерева. Порівняно з дрібноклітинним раком цей тип карциноми менш агресивний (період подвоєння 100 днів), і тривалий час він росте локалізовано. Супроводжується паранеоплазією: гіперкальціємією (результат ектопічної продукції пухлиною паратиреоїдних гормон-залежних пептидів), гіпертрофічною остеоартропатією, гіперкоагуляцією;
- б) *аденокарцинома* становить 20-35 % від усіх злоякісних новоутворень легень, розвивається з респіраторного епітелію секреторної зони бронхіального дерева. Поділяється на ацинарну, папілярну, бронхоальвеолярну і солідну карциноми (класифікація ВООЗ). У більшості жінок і в некурящих виявляється цей гістологічний тип раку, який характеризується відносно повільним ростом (період подвоєння пухлини 180 днів), периферичною локалізацією (75 % випадків), метастазуванням у периферичні лімфовузли, мозок, надниркові залози, нирки; неврологічною симптоматикою, паранеопластичними синдромами (остеоартропатія, гіперкоагуляція, гіперкальціємія);
- в) *крупноклітинна карцинома* (10-15 %) локалізується як у периферичній зоні (дещо частіше), так і в центральній, метастазує гематогенно (кістки, печінка, мозок), паранеоплазія проявляється гінекомастією.

Клінічна класифікація раку легень

Клінічно зручно поділяти рак легень на *центральный і периферичний*

феричний (вкл. – рис. 13, 14). До центрального відносяться пухлини, які розвиваються в головних, проміжних і сегментарних бронхах. Вони становлять 75-80 % від усіх бронхогенних карцином.

У випадку периферичного раку пухлина розвивається в субсегментарних бронхах і бронхіолах (15-20 %). Якщо ж наявні інші, нетипові для цих двох форм ознаки злоякісного ураження легень, то говорять про *атиповий* рак. До нього відносять рак Пенкоста (особлива форма периферичного раку верхівок легень), медіастинальний рак, міліарний карциноматоз та ін.

Залежно від росту пухлини відносно бронхіальної стінки розрізняють екзофітну форму раку (ріст у просвіт бронха), ендофітну (ріст пухлини вздовж стінки бронха), перибронхіальну форму росту і змішану.

Клінічні ознаки раку легень

Симптоми *центральної* бронхогенної карциноми:

- постійний кашель або зміна його характеру в хронічних курців;
- приступи сухого кашлю;
- відкашлювання харкотиння або зміна його кількості в хронічних курців;
- прожилки крові в харкотинні, кровохаркання;
- задишка при фізичному навантаженні та при зміні положення тіла;
- стридорозне дихання;
- рецидивні обструктивні пневмонії.

Симптоми *периферичної* бронхогенної карциноми залежать від розмірів пухлини. У випадку невеликої пухлини, як правило, немає ніяких скарг і симптомів. Коли ж пухлина збільшується, можуть бути кашель, біль, задишка.

Симптоми, пов'язані з *локальним поширенням* раку (T3-T4):

- інвазія пухлини в нерви проявляється болем (інтеркостальні нерви), хриплістю голосу (n. recurrens sin.), задишкою в результаті паралічу діафрагми (n. phrenicus); парестезією і болем у надпліччі та плечі (інвазія в n. plexus brachialis); синд-

ромом Горнера (*truncus simpaticus*). Два останні синдроми характерні для раку Пенкоста;

- інвазія або компресія пухлиною прилеглих структур. Синдром верхньої порожнистої вени виникає в результаті прямого проростання пухлини у вену або здавлення вени збільшеними метастатичними лімфовузлами середостіння (медіастинальна форма раку). При цьому спостерігається набряк верхньої половини грудної клітки, шиї, обличчя, ціаноз, розширення підшкірних вен, задишка.

Проростання пухлини в серцеву сумку, міокард спричиняє аритмію і серцеву недостатність як результат карциноматозного перикардиту.

Симптоми стравохідної непрохідності виникають при прямій інвазії або компресії стравоходу. Проростання пухлини в плевру з розвитком карциноматозного плевриту проявляється постійною задишкою. Резистентне до терапії ікання виникає в результаті ураження пухлиною діафрагми. Інвазія в грудну стінку проявляється видимою пухлиною з інфільтрацією м'яких тканин і деструкцією ребер (рентгенологічно).

Симптоми *метастатичного* поширення раку легень:

- метастази в мозок: постійний головний біль, порушення зору;
- метастази в скелет (ребра, плечові, стегнові і тазові кістки): локалізований біль із деструкцією або патологічним переломом;
- метастази в спинний мозок: біль у попереку чи між лопатками, слабкість в ногах, неконтрольоване сечовипускання і випорожнення кишечника, нижній парапарез чи парапараліч;
- метастази в печінку тривалий час клінічно не проявляються (контроль УЗД);
- метастази в надниркові залози: високий артеріальний тиск, при УЗ-дослідженні чи КТ виявляють збільшені в розмірах надниркові залози;
- метастази в підшкірно-жирову клітковину і шкіру: як правило пацієнти самостійно знаходять щільно-еластичні вузли розмірами до 1,0-1,5 см у різних ділянках тіла.

Загальні симптоми: втрата апетиту, ваги, швидка втомлю-

ваність, нічне потовиділення, лабільність нервової системи. Втрата більш як 10 % маси тіла вважається несприятливим прогностичним фактором.

Діагностика

Клінічне обстеження.

На першій стадії раку легень фізикальні дані, як правило, не інформативні. Виявляється патологія лише рентгенологічно та під час бронхоскопії. Починаючи з другої стадії вже можна клінічно запідозрити злоякісний процес. На жаль, у 75 % первинних пацієнтів рак легень діагностують на третій і четвертій стадіях.

Традиційне пульмонологічне обстеження (огляд грудної клітки, пальпація, перкусія, аускультация) доповнюється пальпацією лімфатичних вузлів ший, надключичних, підключичних і пахвових ділянок, перкусією і пальпацією печінки, пальпацією хребта і кісток, оцінкою неврологічного статусу.

На основі клінічного обстеження лікар повинен оцінити загальний стан пацієнта згідно з прогностичним індексом Карновського чи за шкалою ECOG (Zubrod) (табл. 10).

Описання стану	Індекс Карновського (%)	Шкала Зюброта (ECOG)
1	2	3
Немає скарг; немає ознак захворювання	100	0
Нормальний стан; мінімальні ознаки хвороби (повністю амбулаторний статус)	90	
Окремі ознаки хвороби при фізичному напруженні	80	1
Наявні ознаки хвороби; обмежена активність (перебуває в ліжку менше 50 % денного часу)	70	
Потребує часткової допомоги, але здатний самостійно обслуговувати себе	60	2
Захворювання прогресує, пацієнт вимагає догляду і медичної допомоги (знаходиться в ліжку більше 50 % денного часу)	50	

Продовження табл.10

1	2	3
Недієздатний, вимагає спеціальної медичної допомоги і догляду	40	3
Постійно знаходиться в ліжку, необхідне стаціонарне лікування	30	
Стан дуже важкий. Необхідна активна підтримуюча терапія	20	4
Агонуючий стан	10	
Смерть	0	5

Таблиця 10. Шкала життєвої активності пацієнта
(performance status scales)

Індекс Карновського (ІК) є прямо пропорційний до терміну виживання пацієнтів і повинен враховуватись при плануванні лікування. Наприклад: підраховано, що медіана виживання нелікованих пацієнтів із місцево поширеним раком легень становить 20 тижнів якщо ІК 50-70 %, і 10 тижнів при ІК 10-40 %.

Інструментальні методи обстеження

Рентгенологічні методи:

- а) рентгенографія в двох проекціях органів грудної порожнини з томографією (для центрального раку найбільш характерні рентгенологічні ознаки – гіповентиляція, ателектаз; для периферичного – синдром округлої тіні; при метастазах у медіастинальні лімфовузли збільшуються розміри середостіння; при дисемінації процесу – велика кількість дрібних вогнищ у легневих полях);
- б) комп'ютерна томографія (КТ) необхідна для уточнення стадійності при плануванні оперативного втручання (рентгенологічна анатомія органів грудної порожнини: інвазія

первинної пухлини в сусідні структури, стан лімфовузлів та ін.). В нормі медіастинальні лімфовузли мають розмір менше 1,0 см, метастатичними вважаються лімфовузли більші 1,5 см, а лімфовузли розміром 1,0-1,5 см є перехідними);

в) рентгенографія кісток (якщо є больовий синдром).

Ультразвукова діагностика печінки, надниркових залоз, нирок, підшлункової залози, позаочеревинних лімфовузлів.

Інші методи візуалізації, які необхідні в окремих випадках:

а) позитронна емісійна томографія (ПЕТ) – для встановлення поширення процесу в лімфовузли середостіння, метастазування в іншу легеню тощо.

б) сканування кісток (остеосцинтиграфія) – у пацієнтів із дрібноклітинним раком легень;

в) комп'ютерна томографія або ядерно-магнітно-резонансне (ЯМР) дослідження головного (при дрібноклітинні карциномі) і спинного мозку, органів черевної порожнини;

г) однофотонна емісійна комп'ютерна томографія – СPECT (моноклональні антитіла + Технецій-99m);

Інвазивні методи:

а) бронхоскопія повинна виконуватися у всіх пацієнтів із центральним раком легень. Пряма біопсія пухлини, трансbronхіальна біопсія (у місцях здавлення бронха ззовні), “браш-біопсія” і цитологічне дослідження промивних вод бронхів дозволяють верифікувати діагноз у 85 % випадків. У хворих із периферичною карциномою дослідження аспірату промивних вод із бронхів під час бронхоскопії є обов'язковим.

Застосування фотофлуоресцентної методики дозволяє здійснювати прицільну біопсію бронхів в місцях підозрілих на злоякісний ріст у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень;

б) пункційна або ексцизійна біопсія збільшених лімфатичних вузлів у надключичних і пахових ділянках, на шиї. Отриманий матеріал досліджується цитологічно або гістологічно;

- в) ексцизійна біопсія новоутворення в шкірі чи підшкірній клітковині, підозрілого на метастаз;
- г) трансторакальна пункція пухлини під рентгенологічним або КТ-контролем виконується у випадку периферичної карциноми; одержаний матеріал досліджується цитологічно;
- д) медіастиноскопія (біопсія лімфовузлів середостіння);
- е) відеоторакоскопія з біопсією;
- є) діагностична торакотомія;
- ж) біопсія кісткового мозку (якщо планується операція та у випадку дрібноклітинного раку).

TNM класифікація раку легень (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

- T_x – первинна пухлина не може бути визначена за допомогою променевих методів дослідження і бронхоскопії, хоча в харкотинні та промивних водах бронхів знаходять злоякісні клітини
- T₀ – немає ознак первинної пухлини
- T_{is} – карцинома *in situ*
- T₁ – пухлина розміром ≤ 3 см в межах легеневої тканини, або оточена вісцеральною плеврою, без бронхоскопічних ознак інвазії в головний бронх
- T₂ – пухлина > 3 см; або проростає у головний бронх дистальніше на 2 см від кіля трахеї; пухлина інфільтрує вісцеральну плевру або є причиною ателектазу чи обструктивного пневмоніту, що поширюється на корінь, але не захоплює всієї легені
- T₃ – пухлина будь-якого розміру з прямою інвазією в грудну стінку (в т.ч. рак Пенкоста), діафрагму, медіастинальну плевру, парієтальний перикард; або пухлина головного бронха на віддалі < 2 см від кіля трахеї, без ураження самого кіля; або ателектаз чи обструктивний пневмоніт усієї легені
- T₄ – пухлина будь-яких розмірів, що проростає в середостіння, серце, великі судини, трахею, стравохід, тіла хребців, кіль трахеї; або є ще одна чи декілька пухлин

у тій самій частці легені; або пухлина з плевральним ексудатом, що містить злоякісні клітини*

N – регіонарні лімфатичні вузли:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначені

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастази в перибронхіальні і/або лімфовузли кореня легені і внутрішньопульмональні на боці ураження, включаючи безпосереднє поширення пухлини на лімфовузли

N2 – метастази в лімфовузли середостіння з боку ураження і/або біфуркаційні лімфовузли

N3 – метастази в контралатеральні медіастинальні і контралатеральні лімфовузли кореня легені, або прескаленні і надключичні лімфатичні вузли з боку ураження чи з протилежного

M – віддалені метастази:

Mx – наявність віддалених метастазів не можна визначити

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази, включаючи метастатичні ураження в інших частках легень (іпсилатеральні чи контралатеральні)

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Примітка. * – якщо при багаторазовому цитологічному дослідженні в плевральній рідині не знаходять злоякісних клітин (а сама рідина не містить крові і не є ексудатом), то такий плевральний випіт, як фактор стадійності, не враховується, й пухлина класифікується, відповідно, до T1, T2 чи T3.

Приклади діагнозу.

1. Плоскоклітинний рак правого верхньочасткового бронха

Групування за стадіями **5-річне виживання
(недрібноклітинний рак)**

Стадії	T	N	M	%
Прихований рак	Tx	N0	M0	
Стадія 0	Tis	N0	M0	
Стадія 1A	T1	N0	M0	60
Стадія 1B	T2	N0	M0	38
Стадія 2A	T1	N1	M0	34
Стадія 2B	T2	N1	M0	24
	T3	N0	M0	22
Стадія 3A	T1, T2	N2	M0	13
	T3	N1, N2	M0	9
Стадія 3B	T4	будь-яке N	M0	7
	будь-яке T	N3	M0	3
Стадія 4	будь-яке T	будь-яке N	M1	1

(центральна форма) T1N0M0, 1A стадія.

2. Периферична аденокарцинома нижньої частки лівої легені T2N0M0, 1B стадія.
3. Дрібноклітинний рак лівого верхньочасткового бронха T2N2M0, 3A стадія.

Примітка. У випадку оперативного втручання заключний діагноз встановлюється на основі патоморфологічного дослідження видаленої пухлини і лімфатичних вузлів (pTNM).

Лікування

Недрібноклітинний рак.

У випадках карциноми *in situ* (стадія 0) добрий лікувальний ефект (90-100 %) отримано при застосуванні фотодинамічної лазерної терапії.

Хірургічне лікування є методом вибору в пацієнтів, які мають I-II стадію раку. На жаль, I-II стадія діагностується лише в 15-20 % пацієнтів. Крім того, ще в доопераційний період необхідно чітко визначитися з такими факторами як резектабельність та операбельність. Якщо наявні ці дві умови, то хірургічне лікування раку 1A стадії буває успішним в 65-80 % випадків,

IВ стадії – в 50 %, а ІА-В стадії – в 30-40 % випадків. Вважається обов'язковим морфологічне дослідження лімфатичних вузлів найближчих колекторів (N1, N2) із метою оцінки реального поширення процесу й планування ад'ювантних методів терапії.

Основні типи операцій, які виконуються при раку легень I стадії: лобектомія, білобектомія, муфтоподібна резекція головного бронха, бронхопластична лобектомія, пневмонектомія; в окремих випадках крайова резекція або сегментектомія (при цьому рецидиви в три рази частіше). Післяопераційна 30-денна летальність при лобектомії становить ≈ 3 %, пневмонектомії – 6-8 %, сегментектомії і крайовій резекції – 0,4-1,4 %. У зв'язку з тим, що віддалені результати виживання після лобектомії і пульмонектомії однакові, лобектомія може бути операцією вибору, якщо це технічно можливо.

Сучасна технологія відеоторакоскопічної хірургії (VATS) дозволяє виконувати крайову резекцію, лобектомію і, навіть, пульмонектомію з мінімальними післяопераційними ускладненнями.

Паліативні методи. У випадку центральної карциноми з обструкцією бронха, для реканалізації просвіту бронха і відновлення функції ателектазованої частки легені застосовують фотодинамічну лазерну терапію або лазерну (Nd:YAG) бронхоскопічну фотокоагуляцію пухлини з встановленням ендобронхіального стента.

Ознаки нерезектабельності раку легень: віддалені метастази (включаючи протилежну легеню); плевральний випіт; синдром верхньої порожнистої вени; метастази в надключичні або шийні лімфовузли, чи в контралатеральні медіастинальні (N3); ураження нервів (поворотного, гортанного, діафрагмального); проростання у стінку трахеї.

Рак Пенкоста (Т3N0M0, ІВ стадія): починають лікування з променевої терапії (\pm хіміотерапія), потім операція та хіміотерапія.

Ад'ювантна терапія

На I-й стадії післяопераційна ад'ювантна променева чи хіміотерапія не покращує віддалених результатів порівняно з од-

ним лише хірургічним лікуванням.

У пацієнтів із плоскоклітинною карциномою II стадії після операційна променева терапія зменшує появу рецидивів, однак не покращує загального виживання.

Ад'ювантна післяопераційна хіміотерапія (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Cisplatin) у випадках аденокарциноми і крупноклітинного раку IIА-В і IIIА стадії віддаляє час появи рецидивів і покращує загальне виживання.

У половини пацієнтів рецидиви і метастази виникають у перші два роки після операції.

У зв'язку з цим розробляються методи неоад'ювантної і проад'ювантної хіміотерапії резектабельного раку на стадії IВ, IIА-В і IIIА. При цьому пацієнти отримують два курси доопераційної хіміотерапії (Mitomycin, Ifosfamide, Cisplatin або Paclitaxel, Carboplatin) і три курси в післяопераційний період (у випадках T3 і N2 комбінують з променевою терапією). Трьохрічні результати такого комбінованого лікування кращі, ніж лише хірургічного.

Лікування недрібноклітинного раку на стадії IIIА є складним і суперечливим. Якщо пухлина резектабельна, то починають із периопераційної хіміотерапії (Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatin), після цього виконують операцію. Дворічне виживання при такому комбінованому лікуванні досягає 60 %, проти 25 % при застосуванні лише хірургічного методу. У тих випадках, коли операція не планується, призначають хіміо-променеву терапію.

Пацієнтам із пухлинами IIIВ і IV стадій застосовують лише променеву, хіміотерапію і підтримуюче лікування. Недрібноклітинна карцинома є однією з найбільш хіміорезистентних пухлин. Її чутливість до окремих цитостатиків (Mitomycin, Vindesin, Cisplatinum, Ifosfamid, Vinblastin) становить лише 18-27 %, а при комбінації двох-трьох хіміопрепаратів зростає до 40 %.

Променева терапія, яка ще донедавна була домінуючою, поступається тепер комбінованому лікуванню. При цьому спочатку призначають кілька курсів хіміотерапії (від двох до восьми), вибираючи одну з комбінацій хіміопрепаратів (Gemcitabine – Cisplatin, Cisplatin –

Vinblastine, Docetaxel – Cisplatin, Docetaxel – Gemcitabine – Vinorelbine, Vinorelbine – Gemcitabine, Paclitaxel – Gemcitabine, Cisplatin – Vindesine, Cisplatin – Irinotecan), потім – променевою терапією (сумарна доза 60 Гр-екв). Кращі результати променевої терапії отримані при застосуванні методики гіперфракціонування дози. Хоча є рандомізоване дослідження, при якому виявлено, що короткотермінова (прискорена) паліативна радіотерапія (двома сеансами по 8,5 Гр-екв) мала такий же ефект, як і пролонгований курс.

Сучасні лінійні прискорювачі дозволяють використовувати методику конформальної променевої терапії (3D-CRT) з підвищенням максимальної дози (70 Гр-екв) до пухлини при мінімальному променевому навантаженні на здорові тканини.

У випадку невеликих ендобронхіальних карцином добрі результати отримано при застосуванні поєднаної променевої терапії: дистанційної (до 40 Гр-екв) і ендобронхіальної брахітерапії (до 25 Гр). Джерелом випромінювання для брахітерапії служить Ir^{192} , активна частка якого (10 Ci) підводиться до пухлини через назотрахеобронхіальний катетер (6-Fr). Період піврозпаду Ir^{192} становить 74 дні, тому брахітерапія може тривати до трьох місяців.

Комбінована хіміо-променева терапія (на III стадії) покращує виживання пацієнтів вдвічі порівняно із використанням лише самої променевої терапії, хоча віддалені результати є досить скромними: однорічне виживання для двох груп пацієнтів становить 55 і 40 %, дворічне – 26 і 13 %, трирічне – 23 і 11 % відповідно.

Хіміо-променевою терапією (окремо чи комбіновано) призначають, враховуючи індекс Карновського. Пацієнти переносять лікування нормально і без серйозних побічних ускладнень при ІК 80-100 %. Якщо ІК 30-50 %, то в таких пацієнтів рідко спостерігається ефект від лікування, навпаки, хіміо-променевою терапією ще більш погіршує їхній загальний стан. Тому перевагу слід надавати паліативній і підтримуючій терапії. Найбільш проблематичне лікування у пацієнтів з ІК 60-70 %. У них часто виникають ускладнення: анемія, лейко- і лімфоцитопенія, тромбоцитопенія. Застосування в таких випадках колонієстимулю-

ючих факторів (Neupogen, G-CSF – гранулоцитарний фактор; Neumega, Oprelvekin – тромбоцитарний фактор росту та ін.) сприяє добрій толерантності до хіміотерапії.

Дрібноклітинна карцинома – одна з найагресивніших пухлин людського організму, яка без лікування призводить до смерті через декілька тижнів чи місяців від моменту встановлення діагнозу. Традиційно дрібноклітинний рак, крім класифікації за TNM, поділяють на *обмежений* і *поширений*. До обмеженого відносять стадії I, II, IIIA і IIIB (T4N0-2M0 без карциноматозного плевриту), тобто ті стадії, на яких уражається лише одна половина грудної клітки. Поширеним вважається процес на стадіях IV і IIIB (N3), коли карцинома виходить за межі однієї половини грудної клітки (віддалені метастази, синдром верхньої порожнистої вени, злоякісний плеврит, лімфангіт).

Карциноми I-II стадії діагностуються лише у 5 % пацієнтів і вони є потенційними кандидатами для хірургічного лікування. Якщо в результаті доопераційного обстеження верифіковано дрібноклітинний рак, то лікування здійснюється за схемою: неоад'ювантна хіміотерапія (4-6 курсів) в комбінації з променевою терапією (40-55 Гр-екв), потім (\pm) операція та хіміотерапія. Такий режим дозволяє добитись успіху в 50-75 % хворих.

Якщо ж дрібноклітинний рак був встановлений лише після операції, то відразу ж необхідно призначати хіміотерапію (шість курсів) в поєднанні з променевою терапією. Цитостатики ефективні при умові, що вони вводяться інтенсивними дозами і регулярно (через кожні три тижні) до одержання оптимального результату. Повна відповідь на хіміотерапію досягається у половини пацієнтів із карциномами на стадіях I, II, IIIA. Тривалість життя в середньому становить 14-16 місяців, а 5-річне виживання відмічається лише в 10-18 % пацієнтів.

При комбінованій хіміотерапії віддалені результати кращі, ніж при хірургічному лікуванні чи променевої терапії, окремо взятих.

Стандартна хіміотерапія включає комбінації таких препаратів: Etoposide – Cisplatin; Cisplatin – Gemcitabine; Irinotecan

(Campto) – Cisplatin; Etoposide – Ifosfamide – Cisplatin; Cyclophosphamide – Doxorubicin – Vincristine. Ефективність їх становить 65-90 % з повною ремісією у 45-75 % пацієнтів з I-II-IIIА стадіями та у 20-30 % пацієнтів з IIIВ-IV стадіями раку.

Поліхіміотерапія вважається основним методом лікування на IV стадії, хоча результати 5-річного виживання цієї групи хворих дуже незначні – 1-5 %. Особливістю дрібноклітинного раку є те, що після перших курсів хіміотерапії він стає резистентним до цитостатиків і майже всі (90 %) пацієнти помирають від рецидивування та метастазів, незважаючи на те, що спочатку була ремісія. Обнадійливим препаратом другої лінії є Torotecan і його комбінація з Paclitaxel, які в окремих дослідженнях були ефективними в 80-90 % випадках. Перспективними вважаються методи генної терапії і вакцинотерапії, які інтенсивно розробляються

Профілактичне опромінення мозку (у 10 % випадків спостерігається метастазування в мозок) рекомендується пацієнтам з обмеженим дрібноклітинним раком легень, які отримали повну ремісію після хіміо-променевої терапії.

Диспансерне спостереження

Перші два роки пацієнт відвідує онколога що три місяці, далі два рази в рік. Рентгенографію органів грудної порожнини в перші два роки необхідно здійснювати один раз у чотири місяці, далі раз у півроку. Крім того, УЗД органів черевної порожнини – щоквартально в перший рік. При необхідності виконується комп'ютерна томографія, сцинтиграфія кісток. У випадку виявлення рецидиву чи метастазів подальша тактика лікування вирішується спільно хіміотерапевтом, радіологом і онкохірургом.

Прогноз

Загальний показник 5-річного виживання у хворих на рак легень становить 13 %. В Україні – 9,1%, у тому числі для чоловіків – 7,9 %, для жінок – 15,4 % (1999). До одного року з моменту встановлення діагнозу не доживає 60-80 % пацієнтів.

Успіхи в лікуванні раку легень досить скромні. У зв'язку з цим велике значення має вирішення проблем первинної і вторинної профілактики (екологічні та виробничі фактори, куріння, лікування хронічних легеневих захворювань, повноцінне харчування тощо). Адже якщо відкинути зовнішні фактори (куріння, екологія, виробництво), то “справжнього” раку легень буде всього 15-20 %.

Література

1. Ганул В.Л., Киркилевский С.И., Смоланка И.И. Комбинированное и комплексное лечение больных раком легкого и грудной части пищевода // Онкология. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 29-33.
2. Захарычев В.Д., Захарычева Е.В. Современное состояние противоопухолевой терапии больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого // Онкология. – 2001. – Т.3, №4. – С. 294-298.
3. Захарычев В.Д. Прогноз и выживаемость больных с операбельным немелкоклеточным периферическим раком легкого // Онкология. – 2000. – Т.2, №3. – С. 195-197.
4. Рак в Україні, 1998-2000: Бюлетень Національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Ша-лімова. – Київ, 2001. – 117 с.
5. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1994. – 480 с.
6. Albes J.M., Dohmen V.M., Schott U., Schülen E. et al. Value of positron emission tomography for lung cancer staging // European Journal of Surgical Oncology. – 2002. – Vol.28. – P. 55-62.
7. Borrás J.M., Fernández E., González J.R. et al. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997) // Annals of Oncology. – 2003. – Vol.14. – P. 159-161.
8. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC) // Annals of Oncology. – 2001. – Vol. 12. – P. 1049-1050.
9. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) // Annals of Oncology. – 2001. – Vol. 12. – P. 1051-1052.
10. Giaccone G. State of art in systemic treatment of lung cancer // European Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 37 (Suppl.7). – S. 99-114.

11. Ginsberg R.J. Role of surgery in the treatment of stage I and II lung cancer // ASCO Education Book. – Alexandria, VA, 2002. – P. 460-464.
12. Hansen H.H. Evidence-based practice in patients with lung cancer // Journal of Balkan Union of Oncology. – 2001. – Vol. 6. – P. 123-129.
13. Haura E.B. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a review of current randomized clinical trials and an examination of emerging therapies // Cancer Control. – 2001. – Vol.8, №4. – P. 326-336.
14. Johnson D.H. Treatment strategies for metastatic non-small-cell lung cancer // Clinical Lung Cancer. – 1999. – Vol. 1. – P. 34-41.
15. Lloyd Ch., Silvestri G.A. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer // Cancer Control. – 2001. – Vol.8, №4. – P. 311-317.
16. Pastorino U. Lung cancer: diagnosis and surgery // European Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 37 (Suppl.7). – S. 75-90.
17. Pawel J., Schiller JH., Shepherd FA. et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer // Journal of Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17. – P. 658-667.
18. Rivera-Garcia R., White C., Templeton P.A. Lung Cancer: value of various imaging modalities // Clinical Lung Cancer. – 1999. – Vol. 1. – P. 130-136.
19. Van Houtte P. The role of radiotherapy and the value of combined treatment in lung cancer // European Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 37 (Suppl.7). – S. 91-98.
20. Simoff M.J. Endobronchial management of advanced lung cancer // Cancer Control. – 2001. – Vol.8, №4. – P. 337-343.
21. Smythe W.R. Treatment of stage I and II non-small-cell lung cancer // Cancer Control. – 2001. – Vol.8, №4. – P. 318-325.

Розділ IV

РАК ШКІРИ

Епідеміологія

Рак шкіри (РШ) – це друга за поширенням (після раку легень) злоякісна патологія в Україні. Захворюваність на рак шкіри в 1992 році становила 30,9 випадку на 100 тис. населення, у 1997 р. – 39,1, а в 1999 році – 35,5.

Щороку діагностується близько 17,5 тис. нових випадків раку шкіри, а смертність становить всього 1,5/100 000. Тобто 98,5 % хворих на рак шкіри виліковуються і це, без сумніву, є значним досягненням онкології. У Сполучених Штатах рак шкіри (понад 1,3 мільйона випадків щороку) не враховується при обчисленні загальних показників онкологічної захворюваності і смертності. Останнім часом це запроваджено і в канцер-реєстрі України.

Захворюваність на рак шкіри дещо більша у жіночого населення України (37,9/100 000), ніж у чоловічого (32,7). У жінок він знаходиться на другому місці після раку молочної залози. Значне збільшення захворюваності відмічається, починаючи з 50-річного віку: від 40 випадків до 180/100000 у віці 70-74 років. А у віковій групі понад 75 років рак шкіри займає домінуюче положення серед усіх злоякісних захворювань у жінок.

У чоловіків рак шкіри знаходиться на третьому місці, поступаючись ракові легень і шлунка. Спостерігається аналогічна картина росту захворюваності з віком: у 50-річному віці вона становить 40/100 000, у 70-74 роки – 210, а в 80 років – 312 випадків на 100 тис. чоловічого населення.

Етіологія та фактори ризику

1. Фізичні фактори:

- інсоляція вважається основним канцерогенним фактором. Дев'яносто відсотків раку шкіри виникають у тих місцях тіла, які постійно або інтенсивно зазнають впливу сонячного опро-

мінення;

- іонізуюче та рентгенівське випромінювання є причиною розвитку раку шкіри у віддаленому періоді після опромінення (через 20 і більше років). Причому базальноклітинний рак (БКР) виникає в 75 % випадків, а плоскоклітинний рак (ПКР) – в 25 %. Рентгеноасоційований рак шкіри характеризується торпідним перебігом і агресивністю (наприклад, професійний рак шкіри рук у рентгенологів);
- вугілля, вугільна смола, гудрон, асфальт – це виробничі канцерогенні фактори;
- миш'як: тривала виробнича експозиція з миш'яковистими сполуками сприяє розвитку хвороби Боуена, мультифокального базальноклітинного і плоскоклітинного раку, а також асоціюється з карциномами кишечника. Тверді, жовтого кольору гіперкератозні нашарування в ділянці підошв і долонь є ознакою хронічного контакту з миш'яком.

2. Хронічні неспецифічні і специфічні процеси з явищами патологічної регенерації:

- хронічні запальні процеси: трофічні виразки, остеомієлітні нориці, тріщини і виразкування післяопікових рубців;
- специфічні процеси: дискоїдний червоний вовчак, туберкульоз шкіри, сифіліс, бульозний епідермоліз.

3. *Факультативні передраки:*

- гіперкератози: старечий кератоз, фотохімічні або сонячні кератози (в 20-25 % випадків трансформуються в рак), шкірний ріг (10-12 % ризику переродження в карциному; рис. 19);
- доброякісні новоутворення: папіломи, фіброми, фібропапіломи, кератоакантоми, аденоми сальних і потових залоз, бородавки, гемангіоми.

4. *Облігатні передраки:*

- пігментна ксеродерма,
- хвороба Боуена (Bowen),
- еритроплазія Кейра (Queyrat).

5. *Спадкові фактори:*

- пігментна ксеродерма (аутосомно-рецесивне захворювання). Діти з цією хворобою мають високий ризик розвитку БКР,

ПКР і меланоми;

- базальноклітинний неvusний синдром (передається за ауто-сомно-домінантним типом) характеризується множинними ураженнями шкіри обличчя і тулуба вже в юнацькому віці.

6. *Інші фактори:*

- вік понад 50 років;
- білий колір шкіри, світле і руде волосся, голубі очі, схильність до швидкого загару;
- імуносупресія, як наприклад після трансплантації нирок, є сприяючим фактором для розвитку раку шкіри і лімфом;
- папіломавіруси людини (HPV): HPV типів 5 і 8 спричиняють бородавчату епідермодисплазію, на ґрунті якої може виникнути ПКР під впливом сонячного опромінення. Як правило карциноми шкіри зовнішніх статевих органів і перианальної ділянки асоціюються з HPV типів 16 і 18;
- активація онкогенів Ki-ras, N-ras, Ha-ras, c-тус; інактивація антионкогенів (p53).

Скринінг

Спеціально розробленої програми скринінгу в нашій країні немає. Однак кожний медичний працівник (лікар, фельдшер, медична сестра), здійснюючи елементарний огляд шкіри пацієнта, може запідозрити злоякісний ріст і цим сприяти своєчасній діагностиці. Та найбільш ефективним діагностичним методом є ретельне самообстеження всієї поверхні шкіри (перед дзеркалом), яке рекомендується здійснювати один раз на місяць. При виявленні навіть незначного ураження шкіри не займатись самолікуванням, а звернутись до спеціалістів: дерматолога, онколога.

Клінічні ознаки РШ

Рак шкіри, залежно від морфологічної структури, поділяють на **базальноклітинний (БКР) і плоскоклітинний (ПКР)**. На базальноклітинну карциному припадає 75 % усіх злоякісних захворювань шкіри, 20 % – на ПКР, решта 5 % – на меланому, саркоми, лімфоми та ін.

Базальноклітинний рак клінічно проявляється такими

формами:

- *вузлова (нодулярна)* форма переважно виникає на обличчі у вигляді воскоподібної папули з дрібними вкрапленнями чи суцільною сіткою, які просвічуються через матову поверхню пухлини (вкл. – рис. 15). Новоутворення, як правило, світлого чи світло-рожевого кольору. Для базаліоми характерно кратероподібне заглиблення в центрі, яке часто покрите кіркою. Пухлина поширюється як горизонтально, так і в глибину шкіри. З часом у ділянці заглиблення появляється виразка, яку валикоподібно охоплюють краї пухлини. Таким чином утворюється виразково-вузлова форма БКР. Прогресуюча базаліома інфільтрує м'які підлеглі тканини, проростає в хрящ, руйнує кістку, спричиняє арозійні кровотечі. Цей місцеводеструктивний тип базаліоми (“rodent ulcer”) тяжко піддається лікуванню, часто рецидивує. Проте описані зміни відбуваються на досить тривалому проміжку часу (інколи декілька років), тому вчасна діагностика і лікування можуть перервати перебіг цього злорякісного процесу;
- *поверхнева форма БКР* (вкл. – рис. 16) виникає на шкірі тулуба і голови, часто проявляються численними вогнищами (первинно-множинна карцинома), у вигляді коричневих сухих кірочок, лусочок, під якими знаходяться поверхневі ураження, що нагадують ерозії, які тривалий час не гояться. Такий тип базаліоми поширюється в більшості випадків горизонтально;
- *склеротична* базаліома переважно уражає шкіру обличчя, дуже нагадує рубцеву тканину кольору слонов'ячої кістки, має чітко обмежені краї, плоска, щільна, дещо виступає над рівнем шкіри. Гістологічно – вогнища злорякісних клітин знаходяться в склеродермоподібній фіброзній тканині. Цей тип БКР найчастіше рецидивує;
- *пігментна* базаліома (вкл. – рис. 17) буває як поверхневою, так і нодулярною (необхідна диференційна діагностика з меланоною).

Плоскоклітинний рак (ПКР) клінічно зустрічається у вигляді екзофітної форми росту (вузловий, грибоподібний), поверх-

невої та виразково-інфільтративної форми (вкл. – рис. 18, 20). Порівняно з БКР цей тип раку характеризується глибокою інфільтрацією шкіри, мікроскопічним площинним поширенням між шарами шкіри, “гіпертрофічним” виразкуванням, ураженням регіонарних лімфатичних вузлів і віддаленим метастазуванням (в 2-5 % випадків).

Поверхневий ПКР проникає в глибину шкіри до початку ретикулярного шару, у той час як інфільтративний – захоплює всю товщину шкіри і підлеглу жирову тканину.

На шкірі голови ПКР виникає в 75 % випадків, на руках – у 15 %, решта – в інших місцях (тулуб, нижні кінцівки; промежина: екстрамаммарний рак Педжета з ураженням вульви, мошонки, перианальної ділянки).

Діагностика

Діагностичний алгоритм: огляд, пальпація пухлини (визначається ступінь інфільтрації підлеглих тканин), пальпація регіонарних лімфовузлів, біопсія пухлини, інші методи обстеження (рентгенографія ОГК, УЗД).

Верифікація діагнозу:

- зскрібок скальпелем з виразково-ерозивної поверхні пухлини й приготування мазків для цитологічного дослідження;
- мазки-відбитки з виразково-ерозивної поверхні;
- аспіраційна пункційна біопсія пухлини (цитологічне дослідження);
- ексцизійна або інцизійна біопсія пухлини (гістологічне дослідження);
- аспіраційна пункційна біопсія лімфатичних вузлів при підозрі на метастази.

Інші методи обстеження:

- а) рентгенографія органів грудної порожнини;
- б) рентгенографія кісток у місцях глибокої інфільтрації тканин карциномою;
- в) УЗД (печінка, лімфатичні вузли);
- г) при локалізації карциноми в ділянці промежини – обстеження прямої кишки і шийки матки.

TNM класифікація раку шкіри (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

- Tx – первинна пухлина не може бути виявленою
- T0 – немає ознак первинної пухлини
- Tis – карцинома in situ
- T1 – пухлина розміром до 2 см
- T2 – пухлина розміром 2 – 5 см
- T3 – пухлина розміром понад 5 см
- T4 – пухлина проростає в екстрадермальні тканини: м'язи, хрящ, кістку

Примітка. У випадку первинно-множинної карциноми категорія T встановлюється за розмірами найбільшого ураження з відміткою в дужках кількості первинних пухлин, наприклад T2(5).

N – регіонарні лімфатичні вузли:

- Nx – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути визначеними
- N0 – немає метастатичного ураження лімфовузлів
- N1 – метастази в лімфатичні вузли

M – віддалені метастази:

- Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними
- M0 – немає віддалених метастазів
- M1 – віддалені метастази

G – гістопатологічна градація:

- Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений
- G1 – високий ступінь диференціації
- G2 – помірний ступінь диференціації

Стадії	T	N	M
Стадія 0	Tis	N 0	M0
Стадія I	T1	N 0	M0
Стадія II	T2, T3	N 0	M0
Стадія III	T4, T(будь-яке)	N 1	M0
Стадія IV	T(будь-яке)	N(будь-яке)	M1

- G3 – низький ступінь диференціації
- G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

- Примітки.** 1) карциноми зі ступенем диференціації G3 і G4 відносяться до пухлин із високим метастатичним потенціалом;
2) у разі гістологічного дослідження пухлини чи лімфатичних вузлів в заключному діагнозі використовуються символи pTNMG.

Приклади діагнозу:

1. Базальноклітинна карцинома шкіри правої носогубної складки T1N0M0, I стадія;
2. Плоскоклітинний рак шкіри тім'яної ділянки голови pT2N0M0G2, II стадія.

Лікування

Хірургічні методи.

1. Висічення пухлини:

- для 1-ї стадії БКР вважається адекватним висічення пухлини в межах до 0,5 см візуально нормальних тканин (95 % ефективності). Для пухлин розміром понад 2,0 см у діаметрі висічення здійснюється в межах 0,5-1,0 см. Рецидивна і склеродермоподібна форми БКР вимагають відступити від краю пухлини на 1,0-2,0 см;
- для ПКР діаметром менше 1,0 см рекомендується висічення в межах 1,0 см нормальних тканин (90-100 % лікувальний ефект); пухлини розмірами понад 1,0 см вимагають ширших країв висічення: 1,5-2,0-3,0 см (70-90 % ефективності).

Електроексцизія чи висічення скальпелем пухлин на стадії T1-T2 здійснюють під місцевим знеболюванням, дотримуючись правил абластики й антибластики. Висічення пухлин на стадії T3-T4 здійснюється при загальному знеболюванні. Залежно від величини операційного дефекту тканин застосовують різні методи пластики: звичайне зіставлення країв рани з накладанням швів; пластика місцевими тканинами шляхом переміщення шкі-

рно-жирових клаптів; аутодермопластику; ведення рани з очікуванням утворення грануляційної тканини і відстроченою аутодермопластикою або самостійною епітелізацією рани.

У західних клініках для висічення злоякісних пухлин шкіри застосовується так звана мікроскопічна хірургічна техніка за методом Mohs. Це спосіб висічення пухлини з одночасним гістологічним контролем (на кріостатних зрізах) горизонтального поширення пухлини по всіх шарах шкіри. Таким чином, можлива ще субопераційна корекція країв і глибини висічення. Якщо при БКР пухлину меншу < 20 мм висікти в межах 3 мм візуально здорової шкіри, то в краях рани, що утворилася, у 85 % випадків не знаходять клітин карциноми; висічення в межах 4-5 мм збільшує до 95 % відсутність ракових клітин на периферії.

Хірургічні методи висічення найбільш ефективні у випадках вузлового росту карцином шкіри.

2. Деструкція пухлини:

- електрокоагуляція здійснюється у випадках поверхневих карцином невеликих розмірів;
- кріодеструкція: три сеанси “заморожування” на всю товщину шкіри зі самостійним розморожуванням ефективні при карциномах I стадії (100 %). Холодова деструкція клітин пухлини настає після їх охолодження (за допомогою рідкого азоту) до -40°C і нижче. Кріодеструкцію не застосовують при склеродермоподібній формі БКР;
- лазерна хірургія: під дією високоенергетичного лазерного випромінювання настає миттєве “випаровування” (вапоризація) пухлини.

3. Операції при метастазах у регіонарні лімфатичні вузли (N1):

- операція Ванаса (підщелепова фасціальньо-футлярна лімфаденектомія) у випадках локалізації карциноми на шкірі обличчя;
- пахвова лімфаденектомія (карцинома верхньої кінцівки та грудної клітки);
- операція Дюкена (пахвинно-стегнова лімфаденектомія) при

локалізації пухлини на нижній кінцівці.

Променеві методи лікування.

1. Близькофокусна рентгенотерапія (60-80 Гр) застосовується переважно при поверхневих та інфільтративних карциномах на першій і другій стадіях (лікувальний ефект становить приблизно 90 %).
2. Гамма-терапія (40-60 Гр-екв) призначається як самостійний метод, так і в комбінації з хірургічним при карциномах на стадіях Т3-Т4.
3. Фотодинамічна лазерна терапія (PDT) є методом вибору при множинному канцероматозному ураженні шкіри голови і тулуба.

Комбіновані методи лікування.

1. Доопераційна гамма-терапія (35-40 Гр) + операція (при пухлинах Т3-Т4).
2. Кріо-електровисічення рецидивної пухлини.
3. Хіміо-променева терапія при метастатичному ураженні (M1).

Місцева терапія.

1. Крем "Ітімінод" 5 % для лікування поверхневих базаліом.
2. Проспідинова мазь або 5-фторурациловий крем у деяких випадках застосовують для лікування поверхневого раку шкіри, змашуючи уражену ділянку двічі на день протягом 4-6 тижнів.
3. Внутрішньопухлинне введення рекомбінантного інтерферону (INF- α 2) тричі на тиждень протягом трьох тижнів (у пробах клінічних дослідженнях отримано добрі результати у випадках базальноклітинного раку).

Хіміотерапія в системному режимі при локальних карциномах шкіри, як правило, не застосовується. Однак при метастатичному ураженні (M1) кращі результати отримано у випадках комбінації цисплатину з 5-ФУ або доксорубіцином. Крім цієї схеми, використовують такі препарати, як метотрексат, блеоміцин, циклофосфан та інші.

Диспансерне спостереження

У перший рік після лікування пацієнти повинні оглядатись

онкологом щоквартально, далі двічі на рік протягом чотирьох років, потім один раз на рік.

При клінічному огляді звертається увага на стан післяопераційного чи післяпроменевого рубця (колір, ущільнення, ерозії), пальпуються регіонарні лімфатичні колектори, оглядаються інші ділянки шкіри.

Щорічно призначається рентгенографія органів грудної порожнини, а у пацієнтів із високим ризиком появи метастазів у легені – двічі на рік.

Підвищений ризик виникнення рецидивів буває у тих випадках, коли глибина інвазії пухлини перевищує 4 мм, якщо ж ПКР інфільтрував тканини на глибину більш ніж 8 мм, то існує високий ризик метастазування в лімфатичні вузли. Більшість рецидивів і метастазів виникають у перші три роки після лікування. Тим часом нові вогнища раку шкіри появляються у 20-40 % пацієнтів.

Виникнення рецидиву на місці променевої терапії вимагає хірургічних методів лікування. Рецидиви в ділянці післяопераційного рубця лікуються хірургічним або комбінованим методами.

Прогноз і профілактика

Загалом, 5-10-річне виживання при БКР становить 99 %, при ПКР – 94-99 %. Якщо виникають рецидиви, то для БКР цей показник зменшується до 96 %, а у випадках ПКР, де розвиваються ще й метастази, – виживання в межах 70-85 %.

Несприятливі прогностичні фактори: величина пухлини понад 3 см, інвазія глибше ніж 4 мм, тривалість анамнезу хвороби більше одного року, низька диференціація (G3-4), ріст пухлини чи поява рецидиву в ділянці рубців, периневральна інвазія, ураження шкіри вušних раковин.

Профілактика. Терапія ретиноїдами може попередити або відстрочити розвиток нових вогнищ базальноклітинного раку. Вона рекомендується також особам із базальноклітинним невисуним синдромом. Вживання вітамінів С і Е, антиоксидантних препаратів необхідне людям старшого віку. Своєчасне лікування

передракових станів шкіри та обмеження інсоляції – це найдієвіша профілактика раку шкіри.

Література

1. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
2. Cancer Management: a multidisciplinary approach / Edited by: R.Pazdur, L.R.Coia, W.J.Hoskins, L.D.Wagman. – PRR, Melville, NY, 1999. – 985 p.
3. Finizio L., Vidali C., Calacione R., Trevisan G. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? // Tumori. – 2002. – Vol. 88 (1). – P. 48-52.
4. Galaychuk I. Cryoelectroexcision of skin cancer // Hong Kong International Cancer Congress. Abstract Book. – Hong Kong, 1995. – 14.9.
5. Karrer S., Szeimies R.M., Hohenleutner U., Landthaler M. Role of laser and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy / / Am J Clin Dermatol. – 2001. – Vol. 2 (4). – P. 229-237.
6. Marks R., Gebauer K., Shumack S. et al. Imiquimod 5 % cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results of a multicenter 6-week dose-response trial // J Am Acad Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 807-813.
7. Morton C.A., Whitehurst C., McColl J.H., Moore J.V., MacKie R.M. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma – effect of tumour thickness and duration of photosensitiser application on response // Archives of Dermatology. – 1998. – Vol. 134. – P. 248-249.
8. Shin D.M., Glisson B.S., Khuri F.R., Clifford J.L. et al. Phase II and biologic study of Interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20. – P. 364-370.
9. Telfer N.R., Colver G.B., Bowers P.W. Guidelines for the management of basal cell carcinoma // British Journal of Dermatology. – 1999. – Vol. 141. – P. 415-423.

Розділ V

МЕЛАНОМА ШКІРИ

Меланома розвивається з меланоцитів після їхньої злоякісної трансформації. Меланоцити – це клітини нейроекстремального походження, які переважно знаходяться в базальному шарі епідермісу та продукують меланіновий пігмент, від чого й залежить колір шкіри. Пігмент епідермісу захищає меланоцити від канцерогенного впливу ультрафіолетового випромінювання. Ось чому у представників білої раси захворюваність на меланому значно вища (в 10-17 разів), ніж у негроїдній.

Епідеміологія

Меланома – найбільш злоякісна пухлина порівняно з іншими. На неї припадає лише 3 % від усіх злоякісних новоутворень шкіри й одночасно 75 % усіх смертельних випадків серед них.

В Україні захворюваність на меланому шкіри становить 4,5 випадку на 100 тисяч населення (2000 р.). Щороку діагностується більш як дві тисячі нових випадків захворювання, і щороку меланома стає причиною смерті понад 900 пацієнтів (смертність 2,0/100000). Відносний показник 5-річного виживання становить 49,7 %, а летальність до року з моменту встановлення діагнозу – 18,6 % (1999).

У Західній Європі захворюваність становить 10/100000. Найвища в світі захворюваність спостерігається в Австралії: 43-55 випадків на 100 тис. світлошкірого населення. У 2000 році в США було діагностовано майже 48 тис. нових меланом (15/100000) і близько 8 тис. хворих померло від цієї патології. Захворюваність на меланому у цій країні щорічно зростає на 4 %, починаючи з 70-х років. П'ятирічне виживання в 90-х роках було в межах 88 %, що значно краще від показника 60-х років (60 %). Пояснюється це тим, що в даний час у США понад 80 % меланом діагностується на стадії локального росту. Таке коротке статистичне порівняння показує, що в Україні існують серйозні проблеми в діагностиці і лікуванні меланоми шкіри.

Етіологія та фактори ризику

1. *Ультрафіолетовий* спектр сонячного випромінювання (UV-B 280-320 нм): найбільш ймовірний механізм дії – це зміна структури ДНК меланоцитів після абсорбції фотонів.
2. *Генетичні* фактори:
 - а) родинний анамнез має 5-10 % пацієнтів;
 - б) сімейний меланомний синдром проявляється множинними ураженнями в молодому віці (8-12 % усіх випадків меланоми; ген p16);
 - в) генетичні аномалії в хромосомах 1, 6, 7, 9, 10, 11.
3. *Меланома в анамнезі життя.*
4. *Невуси* (факультативні передраки):
 - а) сімейний диспластичний невусний синдром проявляється множинними невусами на тілі, при цьому ймовірність розвитку меланоми протягом життя становить 10 % (вкл. – рис. 21);
 - б) пограничний (епідермодермальний) невус;
 - в) змішаний невус;
 - г) внутрішньодермальний невус;
 - д) вроджені гігантські невуси (злоякісне переродження спостерігається в 10-42 % випадків);
 - е) голубий невус;
 - є) Spitz невус (ювенільний меланоподібний невус).

Вважається, що 70 % меланом розвиваються з вроджених невусів, і лише 30 % з набутих протягом життя людини.
5. *Облігатні передраки:*
 - а) *пігментна ксеродерма* – це аутосомно-рецесивне захворювання, особливостями якого є генетична неспроможність ДНК відновлювати свою структуру після пошкодження ультрафіолетовими променями. У таких пацієнтів існує дуже великий ризик розвитку меланоми, базаліоми, плоскоклітинної карциноми і саркоми (більшість з них помирає до 25 років);
 - б) *меланоз Дюбрейля* (меланотична веснянка Гутчинсона, lentigo maligna).
6. *Білий колір* шкіри, світле або руде волосся, голубі очі, альбінізм.

7. Вік понад 40 років.
8. Сонячна експозиція:
 - а) сонячні опіки у віці до 20 років є фактором ризику виникнення меланом через 20-30 років;
 - б) постійна робота на відкритому повітрі;
 - в) міграція в більш сонячну кліматичну зону;
 - г) різноманітні травми пігментних утворів.
9. *Гормональні зміни*: статеве дозрівання, гормональні контрацептиви, вагітність, клімактеричний період.

Скринінг

Меланома шкіри є унікальною онкопатологією, доступною для масового візуального скринінгу. І тому дуже жаль, що в Україні у кожного п'ятого пацієнта меланома діагностується в четвертій стадії.

Етапи скринінгу: 1) самообстеження: здійснюють огляд усієї шкіри один раз на місяць; звертають увагу на відмінності, що сталися з пігментними утворами порівняно з попереднім обстеженням. Якщо пігментний утвір збільшився в розмірах (діаметр > 6 мм), або змінився його колір, чи появився новий утвір – все це вимагає огляду лікаря (онколога, дерматолога);

2) огляд шкіри у лікаря (один раз на рік) особливо рекомендується особам із високим ризиком розвитку меланоми. Простий візуальний метод має 97 % чутливості (хоча лише 40% специфічності) для діагностики меланоми.

Клінічні ознаки меланоми шкіри

Меланома може виникнути в будь-якому місці, де знаходяться меланоцити, але в більш ніж 90 % випадків вона локалізується в шкірі. Інші можливі місця розвитку меланоми – це очі, респіраторний тракт, мозкові оболонки, шлунково-кишковий тракт (в тому числі пряма кишка), уретра, вагіна. У 4-10 % пацієнтів знайти первинне вогнище меланоми не вдається. А в 4-5 % випадків діагностуються множинні синхронні чи метасинхронні (в межах одного року) ураження. Жінки хворіють дещо частіше, ніж чоловіки (1,4:1,0). У жінок ме-

ланомо локалізується переважно на нижніх кінцівках, у чоловіків – на тулубі.

За характером росту меланоми клінічно поділяють на такі типи:

1. *Меланома з поверхневим (горизонтальним) характером росту* (70 % усіх меланом шкіри), яка розвивається з уже існуючих диспластичних невусів і росте повільно (від кількох місяців до кількох років) у вигляді плоского пігментного утвору з нерівними краями. Пігментація утвору може бути різноманітною: окремі ділянки коричневого кольору з чорними, фіолетовими й темно-синіми вкрапленнями (вкл. – рис. 22). Гістологічно така меланома поширюється лише в епідермісі, й тому вона має відносно сприятливий прогноз при своєчасно здійсненому лікуванні. Але в тих випадках, коли не звертають уваги на зміни пігментного утвору або коли його травмують (наприклад, під час гоління) чи “лікують” домашніми засобами (чистотілом, часником та ін.), меланома з фази горизонтального росту переходить у фазу вертикального (появляється вузол) з інфільтрацією глибоких шарів шкіри й схильністю до метастатичного поширення.
2. *Вузлова меланома* (15-20 %) – найбільш біологічно агресивна пухлина, характеризується швидким ростом (декілька місяців) та інфільтрацією дерми. Макроскопічно – це темного кольору (різні відтінки чорного в поєднанні з темно-синім чи фіолетовим забарвленням) пухлина, відносно правильної форми, діаметром 0,5-1,5 см, переважно розвивається в чистих ділянках шкіри без невусного компонента. Якщо таку пухлину не прооперують, то в подальшому вона, інфільтруючи підлеглі тканини, швидко збільшується в розмірах (3-5 см і більше), стає горбистою, поверхня ерозується, кровоточить, з часом пухлина розпадається, з’являються метастатичні вузли (вкл. – рис. 23). Прогноз у даному випадку буде несприятливий.
3. *Лентиго-меланома* (4-10 %) найчастіше зустрічається в осіб старшого віку в результаті переродження тривало існуючих (5-10 років) пігментних плям шкіри обличчя і шиї (на-

приклад, меланозу Дюбрейля; вкл. – рис. 24). Клінічно – це велика (> 3 см), пігментна (кольору загару) пляма з неправильними краями й повільним горизонтальним характером росту; вертикальна фаза росту спостерігається дуже рідко (у 5 %). Прогноз сприятливий.

4. *Акральна лентиго-меланома* (2-8 % меланом серед людей білої раси і 35-60 % – у кольорових) характеризується розвитком пухлин на шкірі долонь, підошов, під нігтями, на слизових (кон'юнктива, ротова порожнина, анус, вагіна) переважно в людей негроїдної і жовтої рас. Піднігтьова меланома в 75 % випадків появляється на великому пальці стопи або кисті і, як правило, спочатку не розпізнається. Найбільш типові помилкові діагнози: грибокве ураження нігтів, врослий ніготь, травма. Переважно піднігтьова меланома починає свій ріст у ділянці нігтьового ложа й розвиток її до певного часу є прихованим. У багатьох випадках єдиним симптомом росту є поява темної лінії на пластинці нігтя.
5. *Безпігментна меланома* – це найбільш небезпечна в плані хірургічних помилок пухлина. Всі чотири типи меланом можуть бути в незначній кількості випадків безпігментними (наприклад, нодулярна меланома – в 5 % випадків; вкл. – рис. 25).

Діагностика

Розрізняють такі послідовні етапи біологічної прогресії меланоми: меланоцит → невус → *диспластичний невус* → *меланома “in situ”* → *поверхнева меланома* → вузлова меланома → метастатична меланома. Успішне лікування можливе лише при діагностиці меланоми на ранніх етапах її біологічного розвитку, а саме – при трансформації диспластичного невуса в меланому “in situ” і при поверхневій меланомі.

Оскільки меланома на початковій стадії росту подібна до пігментної плями чи невусу, то простий тест “ABCD” допомагає запідозрити злоякісний ріст як при самоогляді, так і при обстеженні лікарем. “А” – асиметрія (асиметрична конфігурація), “В” – неправильні краї (border irregularity), “С” – зміна

кольору (color variation): поява вогнищ гіпер- чи депігментації, коричневих чи синьо-голубих вкраплень, “D” – збільшення розмірів (діаметра) пігментного новоутворення (> 6 мм). Наявність одного з симптомів може свідчити як про диспластичну трансформацію невусу, так і про розвиток меланоми. У випадку вузлового росту товщину екзофітної частини пухлини вимірюють лінійкою.

Клінічне обстеження продовжують пальпацією регіонарних лімфовузлів та лімфатичних колекторів за межами регіонарних, пальпацією шкіри і підшкірної клітковини в ділянці між пухлиною і регіонарними лімфатичними вузлами.

Інвазивна меланома має ерозивно-виразкову поверхню, часто кровоточить. У таких випадках діагноз верифікується шляхом цитологічного дослідження мазків-відбитків з поверхні пухлини. Якщо ж ерозивна поверхня покрита детритом чи кіркою, тоді скальпелем знімають некротичні маси і з виразкової поверхні акуратно забирають матеріал на предметне скельце для мікроскопічного дослідження.

При вулових меланомах верифікація здійснюється шляхом цитологічного дослідження пунктату після тонкогілкової аспіраційної біопсії пухлини. Лікування (променева чи хіміотерапія) рекомендується розпочинати одразу ж після верифікації діагнозу. На відміну від колишніх поглядів, тепер доведено, що тонкогілкова пункційна біопсія первинної меланоми не погіршує прогнозу захворювання, проте верифікація діагнозу значно змінює тактику лікування.

Пункційна аспіраційна біопсія збільшених лімфатичних вузлів виконується у випадках відсутності первинного вогнища (наприклад, після оперативного видалення або при саморегресії первинної меланоми).

Інструментальні методи діагностики

Дерматоскопія. Епілюмінесцентна мікроскопія (ЕЛМ) – один із методів своєчасної діагностики поверхневих меланом. Розглядаючи пігментний утвір за допомогою ручного епілюмінесцентного мікроскопа при 10-кратному збільшенні (вкл. – рис. 26), або застосовуючи комп'ютеризований варіант ЕЛМ (система

MoleMax), можна на 95 % бути впевненим у діагнозі, знову ж таки користуючись ABCD-тестом. Заключний діагноз встановлюється гістологічним дослідженням після висічення новоутворення. У випадку пігментного невусу звичайне висічення буде вважатися завершенням лікування. Якщо ж при гістологічному дослідженні висіченого “невусу” буде встановлено діагноз меланома, то попередня операція буде вважатися діагностичною біопсією. Такий пацієнт підлягає повторній операції – широкому висіченню тканин ложа пухлини в ділянці післяопераційного рубця.

Лімфосцинтиграфія. Радіоізотопна візуалізація шляхів лімфовідтоку від меланоми вважається тепер стандартною діагностичною процедурою. При цьому в ділянку біля пухлини внутрішньошкірно вводиться наноколоїд Технецію-99^m (доза 60 МБк). Сцинтиграфія на гамма-камері дозволяє візуалізувати місцезнаходження так званого “сторожового” лімфовузла – першого вузла, що фільтрує аферентну лімфу від пухлини. Морфологічне дослідження “сторожового” лімфовузла, після його селективної біопсії, є об’єктивним критерієм наявності чи відсутності злоякісного росту в регіонарному лімфоколекторі.

Інші методи візуалізації:

- рентгенографія або КТ органів грудної порожнини;
- КТ або УЗД органів черевної порожнини та позаочеревинних лімфовузлів;
- конфокальна скануюча лазерна мікроскопія (VivaScope) – це сучасна методика прижиттєвої (in vivo) морфологічної діагностики новоутворень шкіри;
- ПЕТ (позитрон-емісійна комп’ютерна томографія) для візуалізації метастатичного ураження в будь-якій ділянці тіла.

Серед **лабораторних тестів** найбільш чутливими є визначення в крові специфічного для меланоми пухлинного маркера білка S-100 і лактатдегідрогенази (LDH). Аналіз тканини лімфатичних вузлів з використанням зворотно-транскриптазної полімеразно-ланцюгової реакції (RT-PCR) дозволяє виявляти одну меланому клітину серед одного мільйона нормальних клітин (молекулярний метод діагностики).

Патогістологічно розрізняють такі типи меланом: епітеліоподібну, неусоподібну, веретенклітинну і змішану. Найбільш агресивною вважається неусоподібна меланома.

Метастазування меланоми

Лімфогенні метастази. Емболізація меланомними клітинами внутрішньодермальних лімфатичних шляхів спричиняє розвиток сателітів та проміжних (*intransit*) метастазів; поширення клітин у зону регіонарного лімфовідтоку веде до розвитку регіонарних метастазів. Чим товстіша пухлина або глибша її інвазія (IV-V рівень за Кларком), тим більша ймовірність метастазування в регіонарний лімфоколектор.

Гематогенні метастази. Як тільки меланома переходить у фазу вертикального росту, вона починає швидко метастазувати. На аутопсіях макро- і мікрOMETASTAZИ виявляють в усіх органах: у легенях (80 %), печінці (60-70 %), дермі (50-75 %), серці

T	Товщина пухлини	Виразкування і глибина інвазії
T _x	первинна пухлина не може бути визначеною*	
T ₀	немає ознак первинної пухлини	
T _{is}	меланома <i>in situ</i>	
T ₁	≤ 1,0 мм	a: без виразкування і рівень інвазії за Кларком II-III; b: з виразкуванням або рівень рівень за Кларком IV-V
T ₂	1,01 – 2,0 мм	a: без виразкування b: з виразкуванням
T ₃	2,01 – 4,0 мм	a: без виразкування b: з виразкуванням
T ₄	> 4 мм	a: без виразкування b: з виразкуванням
N	Число уражених л/вузлів	Характеристика ураження
N _x	регіонарні л/вузли не можуть бути визначеними	
N ₀	немає метастазів в регіонарні л/вузли	
N ₁	1 лімфовузол	a: мікрOMETASTAZИ** b: макрOMETASTAZИ

Продовження таблиці

N2	2-3 лімфовузли	a: мікрометастази b: макрометастази c: in transit метастаз(и) чи сателіт(и) без ураження регіонарних л/вузлів***
N3	4 і > л/вузлів, або конгломерат л/вузлів, або intransit метастаз(и) чи сателіт(и) з ураженням регіонарних лімфовузлів	
M	Локалізація	LDH сироватки
Mx	віддалені метастази не можуть бути визначеними	
M0	немає віддалених метастазів	
M1a	віддалені ураження шкіри, п/ш клітковини або л/вузлів за межею регіонарного лімфоколектора	норма
M1b	ураження легень	норма
M1c	інші вісцеральні метастази; будь-які віддалені метастази	норма; підвищений рівень

(40-45 %), ЦНС (50 %), шлунково-кишковому тракці (60 %), підшлунковій залозі (40-50 %), надниркових залозах (36 – 54 %), нирках (35-48 %).

TNM класифікація меланому шкіри (AJCC, UICC, 2002)

Примітки:

* **Tx** – включає поверхневі біопсії (*shave biopsies*), а також меланому, що регресували самостійно.

Згідно з цією класифікацією, глибина мікроінвазії пухлини за Кларком визначається лише для категорій Tis і T1.

Товщина меланому, виражування і ураження регіонарних лімфатичних вузлів є найважливішими прогностичними критеріями розвитку хвороби. Меланома з виразковою поверхнею відноситься до біологічно агресивних пухлин, прирівняних до категорії низькодиференційованих.

Tis – меланома *in situ* (1-й рівень за Кларком): атипова меланотична гіперплазія, виражена меланотична дисплазія, неінвазивне злоякісне ураження;

T1a – інвазія меланоми в папілярний шар дерми (рівень II за Кларком),
– інвазія до межі з ретикулярним шаром дерми (рівень III за Кларком);

T1b – інвазія меланоми в ретикулярний шар дерми (рівень IV за Кларком),
– інвазія в підшкірну клітковину (рівень V за Кларком).

** – мікрометастази діагностуються після морфологічного дослідження “сторожового” лімфовузла або лімфовузлів після профілактичної (елективної) регіонарної лімфаденектомії.

Макрореметасти клінічно визначаються збільшеними лімфовузлами, що морфологічно підтверджується після лімфаденектомії; або це масивні метастатичні вузли (конгломерат) з екстракапсулярним поширенням.

*** – сателіти – це пухлинні вузли (макроскопічно) або гнізда меланомних клітин (мікроскопічно) в межах двох сантиметрів від первинної пухли-

Стадії	T	N	M	Стадії	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
II	будь-яке T	N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
		N2			T1-4a	N2a	M0
N3							
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a/b	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					будь-яке T	N3	M0
IV	будь-яке T	будь-яке N	M1	IV	будь-яке T	будь-яке N	M1

ни.

Проміжні (*intransit*) метастази – це ураження шкіри або підшкірної основи на віддалі більше двох сантиметрів від первинної пухлини і до межі регіонарного лімфоколектора.

Клінічнестадіювання

Патогістологічнестадіювання

(р)

Приклади клінічних діагнозів.

1. Меланома шкіри правої гомілки рТ3аN0M0, ІІА стадія.
2. Меланома шкіри міжлопаткової ділянки спини рТ4bN2bM0, ІІІС стадія.

Стадія меланоми на момент діагностики має прогностичне значення й служить критерієм, за яким визначають інтенсивність і тривалість лікування. Пацієнти з першою стадією мають незначний ризик розвитку метастазів, друга стадія відноситься до групи проміжного ризику. Ось чому рекомендують при меланомах у клінічних стадіях Т2N0M0, Т3N0M0 і Т4N0M0 виконувати біопсію регіонарного “сторожового” лімфатичного вузла для мікроскопічного підтвердження діагнозу (N0 або N1a). При меланомі ІІІ стадії існує висока ймовірність розвитку віддалених метастазів.

Лікування

Хірургічні методи

Первинне вогнище лікується шляхом оперативного втручання. Меланома висікається в межах здорових тканин на всю товщину шкіри і підшкірно-жирової клітковини. Ширина електроексцизії залежить від товщини пухлини. При меланомі *in situ* границі висікання повинні бути не менше 0,5-1,0 см; при товщині пухлини до 1 мм – межі ексцизії 1 см, якщо товщина меланоми 2-4 мм – межі висічення 2 см, при товщині понад 4 мм рекомендується відступати від пухлини на 2-3 см і більше, залежно від локальних умов росту пухлини. М'язову фасцію висікають лише у пацієнтів з незначно вираженою підшкірно-жировою клітковиною. Необхідно строго дотримуватися правил абластики і антибластики. Невелику післяопераційну рану закривають звичайним зведенням країв. Великі операційні рани закривають шляхом місцевопластичних операцій (за способами Лімберга, Шимановського та ін.) або аутодермотрансплантатами. Інколи рану залишають відкритою й аутодермопластику здій-

снюють після розвитку грануляційного ложа.

Регіонарні лімфатичні вузли. Якщо лімфатичні вузли метастатично збільшені, то виконують такі операції на регіонарних лімфоколекторах:

- пахвинно-стегнову лімфаденектомію (операція Дюкена) при локалізації меланоми на нижній кінцівці;
- пахвову лімфаденектомію при розміщенні пухлини на верхніх кінцівках або грудній клітці;
- різні види шийних лімфаденектомій залежно від локалізації меланоми на шкірі голови.

Питання профілактичної лімфаденектомії при клінічно не збільшених регіонарних лімфовузлах є найбільш суперечливим в хірургії меланом. Ризик появи метастазів у лімфовузлі при меланомі товщиною менше 1 мм становить всього 5 %, при меланомі 1-4 мм – 20 %, а при товщині понад 4 мм – 50-65 %. Міжнародні дослідження під егідою ВООЗ показали, що лише в 20 % випадків профілактична регіонарна лімфаденектомія є виправданою (мікрометастази), в інших випадках вона була недоцільною. Ця проблема тепер вирішується завдяки впровадженню методу селективної біопсії так званого “сторожового” лімфовузла, тобто того лімфатичного вузла, який першим у регіонарному колекторі приймає на себе потік лімфи від пухлини. Визначається його локалізація методом лімфосцинтиграфії. Крім того, під час операції додатково здійснюється візуалізація лімфатичних судин і вузлів спеціальною синькою (Lymphazurin). Біопсія “сторожового” лімфовузла та його патогістологічні й імуногістохімічні дослідження дозволяють у 98 % випадків уточнити діагноз (pN0 або pN1a). При виявленні метастазів (pN1a) виконується регіонарна лімфаденектомія, призначається післяопераційна хіміо- чи біотерапія. У випадку pN0 здійснюється динамічне спостереження.

Якщо ж немає можливостей для біопсії “сторожового” лімфовузла, то слід дотримуватися такого принципу: чим ближче до регіонарного колектора розміщена меланома (T2b, T3b, T4a-b), тим більше показань до профілактичної лімфаденектомії, а чим дистальніше розміщена пухлина, тим доцільніше динамічне

спостереження за лімфовузлами регіонарного колектора і у разі їх збільшення виконання відстроченої лімфаденектомії.

Віддалені метастази. Поява підшкірних метастазів у віддалених від ложа пухлини місцях свідчить про маніфестацію хвороби. Рекомендується висічення солітарних метастазів із призначенням ад'ювантних методів лікування. Однак тривалість життя таких пацієнтів обмежена (17-30 місяців у середньому), а до п'яти років доживає лише 5-10 % хворих.

Хірургічне втручання в окремих випадках оправдане, якщо є солітарні метастази в легені, мозок, шлунок, селезінку, кишечник. У таких пацієнтів операції доцільно здійснювати під прикриттям імунно-хіміотерапії.

Променева терапія

Ще донедавна меланома розглядалась як радіорезистентна пухлина. Однак виявилось, що променева терапія у високих дозах (4-8 Гр за одну фракцію) є ефективною при метастазах в мозок (67 %), кістки (50 %), підшкірну клітковину і лімфовузли (50 %). Поєднання променевої терапії з *гіпертермією* підвищує ефективність лікування до 70-80 %.

При меланомі великих розмірів (> 10 мм) доцільно поєднувати променеву і хіміотерапію (DTIC, Cisplatin, Vincristine) в доопераційний період. Регрес пухлини відмічається в 60 % випадків. Застосування методики крупного фракціонування дозволяє виконувати оперативне втручання одразу ж після завершення променевої терапії. При такій методиці опромінювання пухлина отримує сумарну дозу 60-70 Гр, а метастатичні лімфовузли 40-45 Гр-екв.

В останні роки доказана ефективність радіохірургічного методу ("гамма-ніж") при невеликих (< 30 мм) метастазах меланоми в мозок. Це методика стереотаксичного сфокусованого опромінення пухлини сумарною дозою до 30 Гр.

Ад'ювантна терапія

1. Хіміотерапія. Найбільш вживаний препарат, що використовується для хіміотерапії меланом і вважається свого роду стандартом є Dacarbazine (DTIC). Його ефективність у межах 15-20 %. Комбінація кількох препаратів: DTIC, Cisplatin, BCNU

і Vinblastine дозволяє отримати відповідь на лікування, тобто регрес пухлини, в 50 % випадків. Вважається, що необхідно не менше шести курсів хіміотерапії, щоб стабілізувати розвиток хвороби або отримати частковий чи повний регрес вогнищ меланоми. При меланомах великих розмірів доцільно застосовувати курси неoad'ювантної і протоад'ювантної хіміотерапії. Сподіватися на ефект лікування можна лише в тому випадку, якщо стан пацієнта оцінюється за шкалою Карновського вище 60 %.

Введення цитостатиків може здійснюватися в системному режимі (внутрішньовенні інфузії), ендолімфатично і регіонарно. У випадках появи на кінцівках рецидивів чи “*in transit*” метастазів меланоми застосовують ізольовану артеріо-венозну регіонарну перфузію кінцівки гіпертермічним (42°C) розчином мелфалану (1,0 мг/кг).

Схеми режимів хіміотерапії:

- Dacarbazine 850 мг/м² (в/в) кожних 28 днів, або Dacarbazine 250 мг/м² (в/в), 1-5 днів, повторні курси кожних чотири тижні;
- DVCT: DTIC 220 мг/м² (в/в), 1-3 дні; BCNU 150 мг/м² (в/в) в 1-й день (1-го, 3-го і 5-го курсів); Cisplatin 25 мг/м² (в/в), 1-3 дні; Tamoxifen 20 мг (таблетки) постійно. Цикли хіміотерапії повторюють кожні 3 або 4 тижні;
- CVD: Cisplatin 20 мг/м² (в/в), 1-4 дні; Vinblastine 2 мг/м² (в/в), 1-4 дні; DTIC 800 мг/м² (в/в) в 1-й день. Повторні курси через кожні три тижні;
- VHD: BCNU 150 мг/м² (в/в) в 1-й день кожного 8-го тижня; Hydroxycarbamide 1500 мг/м² (“per os”) з 1-го по 5-й день кожних 4 тижні; DTIC 150 мг/м² (в/в), 1-5-й день з повторенням через 4 тижні;
- BOLD: Bleomycin 15 мг (в/в), 1-й і 4-й дні; Vincristin 1 мг/м² (в/в), 1-й і 5-й день; CCNU 80 мг/м² (“per os”) в 1-й день; DTIC 200 мг/м² (в/в) з 1-го по 5-й день.

Для лікування дисемінованої меланоми, як препарати другої і третьої лінії, застосовують Fotemustine 100 мг/м² і ліпосомальний Doxorubicin (Caelyx) 50 мг/м².

2. Імуноterapia/біотерапія:

- інтерферон-альфа (INF- α 2b, Intron-A, PEG-Intron, лаферон) призначають у різних режимах: а) терапія високими дозами – 20 млн МО/м² (в/в) з 1-го по 5-й день протягом двох-чотирьох тижнів, далі – підтримуючі дози 10 млн МО/м² підшкірно тричі на тиждень протягом року; б) терапія середніми дозами – 5-10 млн МО/м² (в/в, в/м) щодня або через день до сумарної дози в 100 млн МО, далі – підтримуюча терапія 3-5 млн МО/м² (в/м) тричі на тиждень протягом року;
- інтерлейкін-2 (IL-2 це Т-клітинний фактор росту) застосовується у вигляді тривалих (6, 12 або 24 год) внутрішньовенних інфузій в дозі 9-18 млн МО/м²;
- Canvaxin, CancerVax – полівалентні аллогенні вакцини з меланомних клітин;
- імуностимуляція мікробними агентами: неспецифічна імунотерапія БЦЖ-вакциною (внутрішньодермально або інтратуморально) в окремих випадках ефективно стримує прогресування меланоми або спричиняє регресію її метастатичних вогнищ.

Результати численних клінічних досліджень показали, що рекомбінантний альфа-інтерферон ефективний в 15-20 % випадків при меланомі з високим ризиком розвитку метастазів, а рекомбінантний інтерлейкін-2 (Proleukin) – в 16 % випадків у пацієнтів з метастатичною меланою.

3. *Біо-хіміотерапія* використовується в сучасних схемах лікування метастатичної меланоми. Це поєднання хіміопрепаратів з модифікаторами біологічної дії. Наприклад, схема CVD + IL-2 (3 млн МО/м²/24 год, в/в, з 5-го по 8-й день) і INF- α 2b (5млн МО/м² з 5-го по 9-й день); при метастатичному ураженні мозку: Temozolomide 200 мг/м² (“per os” з 1-го по 5-й день) + INF- α 2b (5 млн МО/м² в 1-й, 3-й і 5-й день).

4. *Гормональна терапія:*

- високі дози кортикостероїдів при опроміненні мозку у випадках його метастатичного ураження;
- тамоксифен призначають в комбінації з хіміопрепаратами і самостійно по 20-40 мг на добу.

Диспансерне спостереження

У перші два роки після успішного лікування пацієнти повинні оглядатися онкологом один раз у три місяці, далі – кожних 6 місяців протягом трьох років. При клінічному огляді увагу звертають на стан післяопераційних рубців, пальпують шкіру і м'які тканини в напрямку до регіонарного лімфовідтоку, перевіряють лімфовузли інших колекторів. Рентгенографія органів грудної порожнини – двічі на рік у перші два роки. УЗД печінки і органів черевної порожнини – кожних три місяці.

Інші дослідження (ПЕТ, ЯМР, КТ, сканування кісток) – за показаннями. У випадку появи рецидиву чи метастазів питання лікування вирішується спільно онкохірургом, хіміотерапевтом і радіологом.

Пацієнти з метастатичною меланою оглядаються онкологом один раз на місяць для корекції паліативного і симптоматичного лікування.

Прогноз і профілактика

Прогноз залежить від стадії пухлини. П'ятирічне виживання (у %) відносно стадій меланоми розподіляється таким чином: стадія 0 – 100 %, стадія I – 97 %, стадія II – 74 %, стадія III – 41 % (T1-4aN1aM0 – 69 %, T1-4abN3M0 – 13 %), стадія IV – менше 12 %.

В Україні загальний показник 5-річного виживання наближається до 50 %, у США становить 88 %. В Австралії вже понад 30 років діє державна програма санітарної освіти і скринінгу населення щодо раку шкіри і меланоми. І тепер, меланоми товщиною до 1,5 мм там виявляють більш ніж у 80 % випадків. Тобто, меланома є потенційно виліковною, лише потрібно діагностувати її на першій стадії розвитку. В Україні можна змінити ситуацію на краще, створивши державну програму скринінгу.

Шляхи профілактики і своєчасної діагностики меланоми:

- загальна інформація для населення (через пресу, телебачення, Інтернет) про можливість успішного лікування меланоми;
- навчання населення (школа, виробництво) методиці самоогляду шкіри;

- обмеження інсоляції, уникання сонячних опіків у дитинстві, застосування сонцезахисних кремів на відкритих ділянках тіла, раціональний загар;
- епілюмінесцентна мікроскопія диспластичних невусів;
- превентивна хірургія меланоми (видалення диспластичних і гігантських вроджених невусів);
- визначення спадкового ризику виникнення меланоми шляхом виявлення генетичних мутацій (ген *p16*, MELARISSM-тест).

Література

1. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С. и др. Меланома кожи: Атлас клинико-морфологической диагностики. –С.Пб.: Наука, 1999.– 107 с.
2. Галайчук І.Й. Концепція “сторожового лімфатичного вузла” в онкології та її значення для діагностики і лікування меланоми шкіри // Онкологія. – 1999. – №1. – С. 13–16.
3. Галайчук І.Й. Пігментні невуси і превентивна хірургія меланоми шкіри // Клінічна хірургія. – 2002. –№ 7. – С. 30-32.
4. Домбрович М.І., Галайчук І.Й., Угляр Ю.В., Бельма Л.Т. Метастазування меланоми в селезінку і молочні залози: чи можлива рання діагностика? // Шпитальна хірургія. – 2002. – №3. – С. 66-69.
5. Михнин А.Е., Барчук А.С. Злокачественная меланома кожи: поиски стандартов лечения // Практическая онкология. – 2001. – №4. – С. 69–72.
6. Скивка Л.М., Гамалея Н.Ф. Состояние иммунитета и подходы к иммунотерапии при злокачественной меланоме // Онкологія. – 1999. – №1. – С. 5–12.
7. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневица, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
8. Balch Ch.M., Cascinelli N. The new melanoma staging system // Tumori. – 2001. – Vol.87. – S.64-68.
9. Cobben D., Koopal S., Tiebosch A., Jager P. and Hoekstra H. New diagnostic techniques in staging in the surgical treatment of cutaneous malignant melanoma // European Journal of Surgical Oncology. – 2002. – Vol.28, №7. – P. 692-700.
10. Cutaneous Melanoma / С.М. Balch, А.Н. Houghton, А.Ј. Sober, S-

- J. Soong. -3rd ed. -St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc., 1998. – 596 p.
11. Kroon B.B.R., Nieweg O.E., Hoekstra H.J., Lejeune F.J. Principles and guidelines for surgeon: management of cutaneous malignant melanoma // European Journal of Surgical Oncology. – 1997. – Vol. 23. – P. 550-568.
 12. Lotze M.T., Dallal R.M., Kirkwood J.M., Flickinger J.C. Cutaneous Melanoma /In: Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6th Edition. – New York: Lippincott-Raven, 2001. – P. 2012-2069.
 13. McMasters KM, Sondak VK, Lotze MT, Ross MI. Recent advances in melanoma staging and therapy // Annals of Surgical Oncology. – 1999. – Vol. 5, №5. – P. 467-475.
 14. Rajadhyaksha M., Gonzalez S., Zavislan J.M., Anderson R.R., Webb R.H. *In Vivo* Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Advances in Instrumentation and Comparison to Histology // Journal of Investigative Dermatology. – 1999. – Vol. 113. – P. 101-112.
 15. Steinert H.C. FDG-PET screen leads in melanoma diagnosis // Diagnostic Imaging Europe. – 2000. – Vol.16, №8. – P. 41-45.
 16. Tripp J.M., Kopf A.W., Marghoob A.A., Bart R.S. Management of dysplastic nevi: a survey of fellows of the American Academy of Dermatology // J Am Acad Dermatol. – 2002. – Vol.46 (5). – P. 674-682.

Розділ VI

ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Епідеміологія

Захворюваність. В Україні захворюваність на рак ротової порожнини становить 8,9 випадку на 100 тис. населення, рак гортані – 5,7, рак губи – 4,1, рак щитоподібної залози – 4,2 (1999). Злоякісні пухлини голови та шиї займають близько 11 % від усієї онкопатології в чоловіків і приблизно 3,5 % у жінок.

Рак голови та шиї характеризується високою агресивністю. Незважаючи на те, що це пухлини візуальної локалізації, більшість пацієнтів на момент діагностики мають регіонарні (43 %) або віддалені метастази (10 %). Летальність до року з моменту діагностики становить для раку ротової порожнини 52,2 %, гортані – 38,4 %, щитоподібної залози – 12,9 %, губи – 6,8 % (1999).

Вік і стать. Захворюваність зростає з віком, особливо після 50 років. Чоловіки хворіють у 3-4 рази частіше. Однак у зв'язку з поширенням куріння серед жінок це співвідношення постійно змінюється. Так, якщо в 60-х роках ХХ століття в США пропорція захворюваності серед чоловіків і жінок становила 15:1, то в кінці 90-х років – 4,5:1.

Географія. В Азії (Китаї, Індії), Північній Африці та в регіонах за Полярним колом захворюваність на рак органів голови та шиї значно вища, що пов'язано з національними особливостями дієти, курінням та вірусносійством (EBV).

Етіологія та фактори ризику

- 1. Тютюн.* У курців пухлини голови та шиї виникають у шість разів частіше, ніж у некурящих.
- 2. Алкоголь* є фактором ризику для виникнення пухлин глотки і гортані, хоча не в такій мірі, як тютюн. Для тих, хто курить і вживає алкоголь, ці фактори ризику діють синергічно.
- 3. Інсоляція.* Ультрафіолетові сонячні промені є факторами ризику в розвитку раку губи приблизно в третини пацієнтів.

4. *Виробничі фактори*: пил у деревообробній промисловості (рак слизової носа); нікель (рак гайморових пазух); іонізуюче випромінювання (рак щитоподібної залози).
5. *Віруси*. Доказано патогенетичну роль вірусу Епштейн-Бара (EBV) в розвитку назофарингеальних карцином. Простий вірус герпесу першого типу й людський папіломатозний вірус асоціюються з карциномою слизової рота.
6. *Дієта*, яка містить вітамін А, β -каротин і α -токоферол, зменшує ризик розвитку раку голови та шиї.

Клінічні ознаки

Для пухлин голови та шиї типовими є симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, порушення ковтання, зміни голосу, слуху і дихання. Зокрема, характерними скаргами є: дисфагія з одиофагією, відчуття стороннього тіла, охриплість голосу, біль, порушення артикуляції, носові кровотечі, слъозотеча, кровохаркання, оталгія, “закладання” вух, тризм.

Діагностика

Фізикальне обстеження здійснюють у такій послідовності:

- огляд і пальпація шкіри обличчя та волосяної частини голови;
- оцінка функціонального стану черепно мозкових нервів (ЧМН), зміна яких може вказувати на наявність пухлин прихованої локалізації. Це обстеження включає в себе оцінку симетричності рухів очних яблук (III, IV і VI пара ЧМН); тестування чутливості шкіри обличчя (V); дослідження функціонального стану лицевих м'язів (VII) — пацієнтові пропонують усміхнутися, показати зуби, підняти брови, закрити очі, надути щоки; перевірку слуху (VIII); оцінку блювотного рефлексу (IX) і мобільності голосових складок (X); повне відведення плеча (XI) і максимальне висовування язика (XII). Навіть незначні відхилення від норми можуть бути корисними в ідентифікації первинної пухлини;
- огляд очей, вух, носа, губ, порожнини рота (наявність пухли-

ни, виразки, виділень, крові; вкл. – рис. 27);
– огляд шиї.

У зв'язку з тим, що лімфатичне дренивання органів голови та шиї має свої закономірності, пальпація метастатичних лімфовузлів (вкл. – рис. 28) вказує на ймовірну локалізацію первинної пухлини (табл. 11, 12).

Таблиця 11. Рівні лімфатичного дренивання шиї

Рівні дренивання лімфи	Ймовірна локалізація пухлини
Рівень I Підборідковий трикутник Підщелепові трикутники	Нижня губа, підборіддя, дно порожнини рота, передня третина язика Верхня і нижня губа, ротова частина язика (передніх 2/3), дно порожнини рота, шкіра обличчя
Рівень II Група верхніх яремних лімфовузлів, розміщених в ділянці від нижньої щелепи до біфуркації сонної артерії і позаду кивального м'яза	Порожнина рота і глотка (включаючи м'яке піднебіння, корінь язика і грушоподібні синуси), вестибулярний відділ гортані
Рівень III Яремні лімфовузли від каротидного вузла до m. omohyoideus	Гортань, гортаноглотка, щитоподібна залоза
Рівень IV Лімфатичні вузли вздовж яремної вени від m. omohyoideus до ключиці	Гортань (підз'язковий відділ), гортаноглотка, щитоподібна залоза, шийний відділ стравоходу, трахея
Рівень V Латеральний трикутник шиї Над-і підключична ділянки	Носоглотка, щитоподібна залоза, параназальні синуси, волосяна частина голови Метастази з легень, стравоходу, молочної та підшлункової залози, шлунково-кишкового тракту та ін.

та їх зв'язок із локалізацією первинної пухлини

Ендоскопічні методи діагностики:

Таблиця 12. Частота метастазування пухлин голови та шиї залежно від місця їх локалізації

Орган	Місце локалізації пухлини	Частота ураження, %	Метастазування в шийні лімфовузли на момент діагностики, %
Губа	Нижня губа (90 %)	15	5
Порожнина рота	Язик (бокова поверхня)	20	40
Ротоглотка	Тонзиллярна ділянка	10	80 % – з тонзиллярної ямки і кореня язика; 40 % – з інших місць
Гортаноглотка	Грушоподібний синус	5	80
Гортань	Голосові складки (справжні)	25	< 5 % – з голосової щілини; 35 % – з інших місць
Носоглотка	Піднебіння	3	80
Ніс і параназальні синуси	Верхньощелепні пазухи	4	15
Слинні залози	Привушна (80 %)	15	25

- *непряма ларингоскопія*: огляд за допомогою гортанного дзеркала носоглотки, гортаноглотки, гортані;
- *пряма ларингоскопія і назофарингоскопія* здійснюється фібрларингоскопом. Особливу увагу звертають на грушоподібні синуси, корінь язика, стінки глотки, надгортанник, стінки гортані, справжні і несправжні голосові складки;
- *“потрійна” ендоскопія*: пряма ларингоскопія, езофагоскопія і бронхоскопія. Приблизно у 5 % пацієнтів із пухлинами голови та шиї синхронно виникають злоякісні пухлини в стравоході та бронхах, в інших ділянках голови та шиї. “Потрійна” ендоскопія повинна виконуватися в усіх пацієнтів із привоною локалізацією первинної пухлини.

Методи діагностичної візуалізації:

- 1) комп’ютерна томографія є найбільш інформативною в оцінці локалізації первинної пухлини, її анатомічного співвідношення

з сусідніми структурами, метастатичного ураження головного мозку і лімфатичних вузлів шиї;

- 2) УЗД регіонарних лімфовузлів з доплерографією крупних судин шиї;
- 3) ЯМР-томографія;
- 4) рентгенографія кісток лицевого черепа;
- 5) рентгенографія (або КТ) легень;
- 6) лімфосцинтиграфія (Tc^{99m}) для діагностики “сторожового” лімфовузла;
- 7) ангиографія.

Методи отримання матеріалу для морфологічної верифікації:

– поверхнева біопсія (зскрібок скальпелем) виразкової поверхні пухлини і приготування мазків на скельцях для цитологічного дослідження;

- інцизійна та щипцева біопсія;
- тонкогolkова аспіраційна біопсія;
- трепанобіопсія;
- відкрита біопсія;
- біопсія регіонарного “сторожового” лімфовузла.

Патоморфологія.

Плоскоклітинний рак становить понад 90 % від усіх злоякісних новоутворень голови та шиї. За клініко-морфологічним характером росту розрізняють: виразковоподібну, інфільтративну і екзофітну карциноми.

Передракові ураження:

- *лейкоплакія* – патогістологічно це гіперкератоз асоційований з епітеліальною гіперплазією. Лейкоплакія рідко (< 5 %) трансформується в рак;
- *еритроплакія*, як правило, супроводжується епітеліальною дисплазією і характеризується високим (40 %) потенціалом трансформації в рак;
- *дисплазія* епітелію слизової порожнини рота і верхніх дихальних шляхів в 15-30 % випадків є причиною розвитку раку.

TNM класифікація раку губи і ротової порожнини (UICC,

2002)

T – первинна пухлина:

Tx – первинна пухлина не може бути визначена

T0 – немає ознак первинної пухлини

Tis – рак *in situ*

T1 – пухлина розміром до 2 см

T2 – розмір пухлини 2-4 см

T3 – пухлина розміром понад 4 см

T4a – (для губи) пухлина проростає в прилеглі структури: шкіру (щоки або носа), дно ротової порожнини, нижній альвеолярний нерв, кортикальний шар кістки

T4a – (для слизової ротової порожнини) пухлина проростає в кортикальний шар кістки, глибокі м'язи язика (*m.m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus*), пазухи верхньої щелепи, або шкіру обличчя

T4b – (для губи і порожнини рота) пухлина поширюється на жувальну зону, крилоподібні пластинки, основу черепа або внутрішню сонну артерію

Примітка. Поверхнева ерозія кістки альвеолярного відростка в ділянці однієї зубної луночки не класифікується як T4.

N – регіонарні лімфатичні вузли

Nx – лімфовузли не можуть бути оцінені на предмет метастазів

N0 – немає метастазів

N1 – метастаз розміром до 3 см в один іпсилатеральний лімфовузол

N2:

N2a – метастаз розміром 3-6 см в один іпсилатеральний лімфовузол;

N2b – множинні іпсилатеральні метастази (розміром до 6 см);

N2c – білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли розміром до 6 см

N3 – метастази розміром понад 6 см

M – віддалені метастази:

Mx – метастази не можуть бути визначені

M0 – немає метастазів

M1 – є віддалені метастази.

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Примітки: 1) до губи відносяться: червона кайма верхньої і нижньої губи, комісури;

2) до ротової порожнини відносяться: слизова щік, слизова верхньої і нижньої губи (внутрішня поверхня), альвеолярні відростки і ясна, тверде піднебіння, передніх 2/3 язика, дно ротової порожнини.

Групування за стадіями

Стадія	T	N	M
Стадія 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадія I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадія II	T ₂	N ₀	M ₀
Стадія III	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀₋₁	M ₀
Стадія IVA	T ₁₋₃	N ₂	M ₀
	T _{4a}	N ₀₋₂	M ₀
Стадія IVB	будь-яке T	N ₃	M ₀
	T _{4b}	будь-яке N	M ₀
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M ₁

Рак губи

Статистика. Щороку в Україні діагностують понад 2000 нових випадків раку губи. Показник захворюваності чоловічого населення становить 6,6/100000, жіночого – 1,9. Захворюваність серед чоловіків зростає відповідно до віку: з 2,7 випадків в 40 років до 49/100000 у віковій групі 75-79 років (1999). Рак губи щороку є причиною смерті більш як 400 хворих (смертність 0,8/100000). Відносний показник 5-річного виживання стано-

вить 84 %.

Передракові стани: гіперкератоз, еритро- і лейкоплакія, хейліт, папілома, кератоакантома (вкл. – рис. 29).

Локалізація: 95 % раку виявляють на слизовій червоної кайми нижньої губи (вкл. – рис. 30).

Симптоми: струп, рана, пухир, виразка, вузол, бородавка.

Клінічні форми: папілярна (екзофітний, на широкій основі папіломоподібний вузол); бородавчата (множинні зливні екзофітні нарости з гіперкератичними нашаруваннями); виразкова (плоска виразка, покрита струпом); виразково-інфільтративна (виразка з вивернутими краями, глибоким дном та інфільтрацією губи, що перевищує розміри виразки; вкл. – рис. 31); комісуральна (рак у ділянці кута рота).

Регіонарні метастази: на момент діагностики раку нижньої губи у 5-10 % пацієнтів виявляються метастази в підборідні та підщелепові лімфовузли.

Лікування

Екзофітні форми раку губи переважно лікуються хірургічними методами (резекція губи, лазерна або кріодеструкція). У лікуванні ендофітних форм доцільніше застосовувати променеві методи.

1. Лікування первинного вогнища:

- лейкоплакія, виражена дисплазія, карцинома *in situ*. Варіанти лікування: операція верміліонектомія (висічення червоної кайми), або кріодеструкція ураженої ділянки чи лазерна коагуляція;
- Tis, T1 (<1 см). Варіанти лікування: близькофокусна променева терапія (60-70 Гр), або прямокутна резекція губи з місцевою пластикою, або кріодеструкція пухлини чи лазерна коагуляція;
- T1-4: варіанти лікування – радикальний курс променевої терапії (для T3-4 дистанційна гамма-терапія), або прямокутна чи трапецієподібна резекція губи з реконструкцією, або кріодеструкція (при T1-2);
- комісуральна форма раку: перевага надається променевій те-

рапії.

2. Лікування регіонарних лімфовузлів:

- якщо лімфовузли клінічно не визначаються, рекомендується динамічне спостереження або біопсія “сторожового” лімфовузла. У випадку низькодиференційованої первинної пухлини – променева терапія на 1-й рівень зони регіонарного лімфовідтоку;
- при метастатично збільшених підщелепових і підборідних лімфовузлах рекомендується операція Ванаха (підщелепова фасціально-футлярна лімфаденектомія). У випадку метастатичного ураження лімфовузлів шиї виконується фасціально-футлярна лімфаденектомія або операція Крайла на боці ураження. Післяопераційна променева терапія планується за результатами патогістологічного дослідження видалених лімфовузлів.

3. Цитостатична хіміотерапія призначається на III-IV стадіях раку губи.

Серед цитостатиків застосовуються комбінації таких препаратів: метотрексату, блеоміцину, цисплатину, 5-ФУ, гемцитабіну, таксанів. Хіміотерапія може призначатися в неод’ювантному режимі, у комбінації з променевою терапією та в післяопераційний період.

Результати

Показник виживання при карциномі губи на стадії T1 становить 90 %, на стадії T2 – 80 %. П’ятирічне виживання при III стадії раку губи всього 40 %. Загалом, молоді пацієнти мають гірший прогноз, у них частіше метастатично уражається нижньощелепова кістка й відмічається поширення пухлини на слизову ротової порожнини.

Рак язика

Статистика. Рак язика становить понад 50 % усіх злоякісних захворювань ротової порожнини. Близько 4500 нових випадків раку слизової порожнини рота діагностується в Україні щороку; захворюваність становить 8,9 випадку на 100 тис

населення, а смертність – 6,6 (1999). Пік захворюваності (50-64/100000) серед чоловіків знаходиться у віковому інтервалі 50-70 років. Летальність до року з моменту діагностики – 52 %. Відносний показник 5-річного виживання становить лише 17 % (1999).

У США в 2000 році було діагностовано 6900 випадків раку язика і 10900 випадків раку слизової рота, а померло 1700 і 2300 пацієнтів відповідно. Показник 5-річного виживання становить 53 %.

Фактори ризику асоціюються з незадовільною гігієною порожнини рота, вживанням алкоголю і курінням, жуванням бетелю. Тому рак язика зустрічається у чоловіків утричі частіше, ніж у жінок.

Передракові стани: лейкоплакія, лейкокератоз, папіломи (вкл. – рис. 32), виразки і тріщини, ромбоподібний глосит.

Локалізація: на бокових поверхнях рак виявляється більш як у 60 % випадків, корінь язика уражається в 20-27 %, кінчик язика у 3 %, дорсальна поверхня – у 7 % випадків.

Симптоми: біль, виразка, припухлість язика, утруднення при ковтанні, дизартрія, неприємний запах.

Клінічні форми: інфільтративний, вузловий та виразково-подібний. Рак язика схильний до швидкого прогресування, а товщина пухлини є важливим прогностичним критерієм (вкл. – рис. 33).

Регіонарні метастази визначаються приблизно в 40 % первинних пацієнтів.

Лікування

1. Лікування первинного вогнища:
 - T1 (< 1 см); варіанти лікування: крайова електрорезекція язика; лазерна коагуляція; внутрішньотканинна або дистанційна променева терапія (60-70 Гр); кріодеструкція;
 - T1-T2; варіанти лікування: гемірезекція язика (або резекція в косій проекції при локалізації пухлини ближче до кінчика язика); дистанційна променева терапія в поєднанні з інтерстиціальною (60-70 Гр); комбіноване лікування (передопера-

ційна променева терапія (40-45 Гр + гемірезекція язика); кріо-деструкція;

- Т3-Т4; варіанти лікування: неoad'ювантна хіміотерапія одночасно з променевою терапією 40-45 Гр + операція ± ад'ювантна хіміотерапія; доопераційна променева терапія (40-45 Гр) + операція ± ад'ювантна хіміотерапія; променева терапія (60-70 Гр); хіміо-променева терапія; оперативне лікування (в т.ч. санітарні резекції) ± післяопераційна променева терапія.

Методи неoad'ювантної терапії: 1) регіонарна селективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія шляхом катетеризації *a. lingualis* на боці ураження; 2) системна внутрішньовенна хіміотерапія комбінацією цитостатиків такими ж, як і для раку губи.

2. Лікування регіонарних лімфовузлів.

а) лімфовузли клінічно не визначаються:

- при Т1 здійснюють динамічне спостереження або біопсію “сторожового” лімфовузла;
- при Т2-4: якщо первинна пухлина була прооперована, то рекомендується оперативне видалення регіонарного лімфоколектора; якщо ж на первинне вогнище застосовувалась променева терапія, то рекомендується відповідна променева терапія на зону регіонарного лімфовідтоку; якщо застосовувалось комбіноване лікування (гамма-терапія + операція), то вибирається один із цих методів.

б) клінічно позитивні лімфовузли:

- якщо для первинної пухлини застосовували хірургічне лікування, то операцію – одну з лімфаденектомій, виконують і на регіонарному лімфоколекторі. У випадку, коли застосовували променеву терапію на первинне вогнище, то її продовжують на зону регіонарного метастазування з наступним оперативним втручанням (фасціальньо-футлярною лімфаденектомією, операцією Крайла, операцією Ванаха);
- якщо метастатичні лімфовузли шиї не рухомі, фіксовані до підлеглих структур, лікування починають з променевої терапії. При чутливості до гамма-терапії (~50 Гр) лімфовузли зменшуються в розмірах, стають відносно рухомими – тоді ви-

конують лімфаденектомію. Якщо ж у процесі променевої терапії лімфовузли залишаються нерухомими (тобто неоперабельними), то гамма-терапію продовжують до повної дози.

Показання до променевої терапії після шийних лімфаденектомій:

- множинне метастатичне ураження видалених лімфовузлів;
- метастатичний лімфовузол розмірами понад 3 см;
- проростання метастазу за межі капсули лімфовузла;
- низькодиференційований рак.

Результати

Променева терапія чи операції при пухлинах T1 і T2 мають однакові віддалені результати лікування.

Загальний показник виживання становить 50 %. П'ятирічне виживання при I стадії – 80 %, при II – 60 %, при III-IV стадіях – 15-35 %. Наявність метастатично уражених лімфовузлів зменшує показники виживання на 50 %. Лише 10-15 % рецидивів раку язика піддаються повторній резекції.

Рак гортані

Статистика. В Україні захворюваність на рак гортані становить 5,7 випадку на 100 тис. населення, при цьому щороку діагностується близько 3000 нових випадків раку гортані (1999).

Показник захворюваності у чоловіків 11,9/100000, у жінок – 0,4. Найвища захворюваність у віковому інтервалі 55-75 років (38-49/100000). Смертність становить 4,2/100000, це означає, що в загальному понад 2000 хворих помирає щорічно. Летальність до року з моменту діагностики досить висока – 38,4 % (1999), незважаючи на візуальність локалізації. Відносний показник 5-річного виживання становить 30 %.

Для порівняння: у США діагностується понад 10 тис. хворих на рак гортані щорічно (2000 р.), а помирає – 3900. Показник 5-річного виживання становить 65 %.

Передракові стани: папілома і папіломатоз гортані, поліпи, дискератоз (лейкоплакія, лейкокератоз), пахідермія,

дисплазія епітелію, фіброми, киста (ларингоцеле), хронічний ларингіт.

Локалізація. Найчастіше уражається надзв'язковий (вестибулярний) відділ гортані – 60-80 %, на голосових зв'язках пухлини локалізуються в 30 % випадків, рідко в підзв'язковому відділі (< 10 %).

Клініка. Рак вестибулярного відділу на початку має безсимптомний перебіг. Далі проявляються відчуття стороннього тіла, дискомфорт і біль при ковтанні, неприємний запах, утруднене дихання – однак це вже ознаки прогресуючого процесу (60 % хворих звертаються на стадії Т3-Т4).

Постійна охриплість голосу – основний симптом раку голосових зв'язок. Це рання ознака. Перехід же охриплості в афонію свідчить про поширення процесу на всю товщу голосових зв'язок. Тоді ж проявляється утруднене дихання, кашель під час приймання їжі.

Для раку підзв'язкового відділу характерне утруднене дихання навіть при невеликих за розмірами пухлинах. При інфільтрації зв'язок проявляється охриплість.

За характером росту розрізняють екзофітні (папілярні) пухлини (> 50 % випадків), інфільтративно-виразкові (30 %) та змішані (20 %).

Прогресування хвороби в кожному з відділів гортані призводить до розвитку стенозу гортані, який потребує невідкладної хірургічної допомоги – накладання трахеостоми.

Діагностика. Непряма і пряма ларингоскопія з біопсією новоутворення. Комп'ютерна і ЯМР-томографія детермінують поширення процесу на сусідні структури, показують розміщення лімфовузлів регіонарних колекторів.

Патоморфологія. Плоскоклітинна карцинома становить 98 % усіх злоякісних новоутворень гортані. У вестибулярному відділі частіше зустрічаються низькодиференційовані карциноми з агресивним характером росту. Пухлини голосових зв'язок переважно високодиференційовані.

Метастазування. Рак гортані метастазує, в основному лімфогенно. Регіонарні метастази спостерігаються в 40-60 % випадків при локалізації раку у вестибулярному відділі, 5 % – при пухлинах голосових зв'язок, 15-45 % – при пухлинах під-

зв'язкового відділу.

TNM класифікація раку гортані (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

- Tx – первинна пухлина не може бути визначена
- T0 – немає ознак первинної пухлини
- Tis – *р а к in situ*

Вестибулярний відділ складається з частини надгортанника над під'язиковою кісткою, яка включає верхівку, язикову (передню) і гортанну поверхні; черпакувато-підгортанної складки; черпакуватого хряща; частини надгортанника нижче під'язикової кістки; несправжніх голосових зв'язок)

- T1 – пухлина обмежена однією анатомічною ділянкою вестибулярного відділу (рухливість справжніх голосових зв'язок збережена)
- T2 – пухлина уражає декілька анатомічних ділянок вестибулярного відділу або частину голосових зв'язок, або виходить за межі вестибулярного відділу (корінь язика, валекули, медіальні стінки грушоподібного синуса) – однак рухливість голосових зв'язок збережена
- T3 – пухлина обмежена гортанню з фіксацією голосових зв'язок, і/або поширюється за межі перснеподібного хряща, в тканини перед надгортанником, і/або з поверхневою інвазією щитоподібного хряща
- T4a – пухлина проростає щитоподібний хрящ (вкл. – рис.34), і/або поширюється на структури за межами гортані: трахею, м'які тканини шиї, включаючи м'язи язика (*m.m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus*), в щитоподібну залозу, стравохід
- T4b – пухлина проростає в перевертебральну зону, медіастинальні структури або сонну артерію

Відділ голосових зв'язок

- T1 – пухлина розміщена на одній (T1a) або на двох (T1b) голосових зв'язках зі збереженням їх рухливості
- T2 – пухлина поширюється на тканини, розміщені над і/або під голосовими зв'язками; і/або пухлина обмежує рухомість зв'язки
- T3 – фіксація голосової зв'язки пухлиною, що не виходить за межі гортані; і/або інфільтрація пухлиною стінки гортані навколо голосової щілини; і/або поверхнева ерозія щитоподібного хряща
- T4a – пухлина проростає щитоподібний хрящ і/або поширюється на інші структури за межами гортані: трахею, стравохід, щитоподібну залозу, м'які тканини шії, включаючи глибокі м'язи язика (m.m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus)
- T4b – пухлина проростає в превертебральну зону, медіастинальні структури або сонну артерію

Підзв'язковий відділ

- T1 – пухлина розміщена в підзв'язковій ділянці
- T2 – пухлина поширюється на голосову зв'язку(и) зі збереженням або порушенням їх рухливості
- T3 – пухлина в межах гортані з фіксацією голосової зв'язки
- T4a – пухлина проростає перснеподібний або щитоподібний хрящ і/або поширюється на структури за межами гортані: трахею, щитоподібну залозу, стравохід, м'які тканини шії, включаючи глибокі м'язи язика (m.m. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, styloglossus)
- T4b – пухлина проростає в превертебральну зону, медіастинальні структури або сонну артерію

N – регіонарні лімфатичні вузли

- Nx – лімфовузли не можуть бути визначеними
- N0 – немає метастазів
- N1 – метастаз розміром до 3 см в один іпсилатеральний лімфовузол
- N2: N2a – метастаз розміром 3-6 см в один іпсилатеральний

лімфовузол

N2b – множинні іпсилатеральні метастази розміром до 6 см

N2c – білатеральні або контралатеральні метастатичні лімфовузли розміром до 6 см

N3 – метастази розміром понад 6 см

М – віддалені метастази:

Mx – метастази не можуть бути визначеними

Стадії	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Стадія IVA	T1-3	N2	M0
Стадія IVB	T4a	N0-2	M0
	T4b	будь-яке N	M0
	будь-яке T	N3	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

M0 – немає метастазів

M1 – є віддалені метастази.

G – гістопатологічна градація (див. TNM – класифікацію раку губи і ротової порожнини).

Групування за стадіями

Лікування

Рак голосових зв'язок:

Tis – варіанти лікування: променева терапія; мікрорезекція; лазерна коагуляція

T1a-1b – варіанти лікування: мікрохірургічна лазерна резекція; променева терапія; хордектомія

T2 – варіанти лікування: променева терапія (65-70 Гр); хордектомія; геміларингектомія (у тих випадках, коли резекція

була здійснена на межі з пухлиною, призначається післяопераційна променева терапія).

T3 – променева терапія у випадку монолатерального ураження; при білатеральному ураженні: ларингектомія + післяопераційна променева терапія

T4 – ларингектомія + променева терапія.

Лікування рецидиву або радіорезистентного раку:

- хірургічний метод (якщо рецидив появився після променевої терапії);
- променева терапія або ларингектомія у випадках, коли рецидив виник після хордектомії чи геміларингектомії;
- променева терапія при появі рецидиву після ларингектомії;
- фотодинамічна лазерна терапія.

Ефективність лікування при карциномах на стадії T1 становить > 90 % при застосуванні променевої терапії, і наближається до 100 % при хірургічних втручаннях;

- при T2: променева терапія ефективна в 75-85 % випадків, хірургічні методи – в 90-100 %;
- при T3: ефективність променевої терапії 60-65 %; операція + променева терапія – 75 %;
- при T4: ларингектомія ефективна в 40-45 % випадків, а в комбінації з променевою терапією – в 50 %.

Рак вестибулярного відділу:

T1-2 – променева терапія або резекція вестибулярного відділу гортані.

T3 – варіанти лікування: променева терапія (65-70 Гр); променева терапія + операція; неоад'ювантна хіміотерапія (цисплатин, 5-ФУ) в комбінації з променевою терапією + операція; хірургічне лікування: горизонтальна надзв'язкова резекція (у випадку раку надгортанника), фронтолатеральна резекція гортані, ларингектомія.

T4 – варіанти лікування: променева терапія (крім стенозуючих пухлин) + операція; операція + хіміо-променева терапія.

Ефективність лікування при пухлинах T1-2 становить 90-95 %, при T3 – 60-70 % і при T4 – 40-50 %.

Рак підзв'язкового відділу:

T1-2 – променева терапія або ларингектомія.

T3-4 – ларингектомія + променева терапія (60-65 Гр).

Ефективність лікування на стадіях T1-2 приблизно 70 %, на стадії T3-4 – < 40 %.

Лікування метастазів у регіонарні лімфовузли.

Карциноми голосових зв'язок дуже рідко (< 10 %) метастазують. Приблизно у 40 % пацієнтів із пухлинами вестибулярного відділу і у 20-30 % пацієнтів із пухлинами підзв'язкового відділу гортані наявні метастази в регіонарні лімфоколектори. У таких випадках операціями вибору є фасціальна-футлярна лімфаденектомія або операція Крайла.

Обструкція дихальних шляхів пухлиною гортані відноситься до загрозливих для життя станів й вимагає невідкладної допомоги – операції трахеостомії. Одночасно призначають преднізолон (40-60 мг), антибіотики, спазмолітики. Після ліквідації явищ дихальної недостатності призначають хіміо-променеву терапію. Показання до ларингектомії визначають індивідуально для кожного випадку.

Хіміотерапія пухлин голови та шиї

Приблизно в 40 % пацієнтів рак діагностується на I-II стадії, коли променева терапія чи хірургія дають курабельний ефект. Однак 60 % пацієнтів мають прогресуючі пухлини і серед них 5-річне виживання спостерігається менш ніж у 30 % випадків. Рецидиви pojawiaються в 60-70 % хворих протягом перших двох років, а віддалені метастази – в 20-30 % хворих. Для таких пацієнтів хіміотерапія є методом вибору.

Патогістологічна диференціація і ураження регіонарних лімфовузлів служать прогностичними критеріями виникнення віддалених метастазів. Пацієнти з пухлинами високого і помірного ступенів диференціації (G1, G2) та N0-N1-N2 мають низький ризик метастазування. Але у випадках G2 і N3 або G3-4 і N1-3 ризик розвитку віддалених метастазів дуже високий і таким пацієнтам призначається системна хіміотерапія.

Класичними препаратами для лікування плоскоклітинного раку голови та шиї вважаються: блеоміцин (ефективність 21%),

карбоплатин (26 %), 5-ФУ (15 %), циклофосфан (15 %). Найбільш активними агентами є метотрексат (31 %) і цисплатин (28 %). Сучасні схеми включають нові цитостатики, такі як: гемцитабін, топотекан, паклітаксел, доцетаксел (ефективність 23-42 %). Хіміотерапія може застосовуватися як в неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах та в комбінації з променевою терапією. Шляхи введення цитостатиків: внутрішньовенний, інтраартеріальний (катетеризація зовнішньої сонної артерії), оральний.

Найбільш вживані схеми:

- цисплатин 100 мг/м² 1 день + 5-ФУ 1000 мг/м²; 1-5 днів (три курси) одночасно з променевою терапією;
- цисплатин 25 мг/м² + лейковорин 500 мг/м² + 5-ФУ 700 мг/м² (1-5 днів) + docetaxel 25-60 мг/м², який вводиться в 1-й день в/в інфузією (1 год.);
- paclitaxel 100 мг/м² у 1-й день (або gemcitabine 50-100 мг/м²) + 5-ФУ 600 мг/м² 1-5 днів (4-5 циклів із перервами в один тиждень) + променева терапія;
- цисплатин 65 мг/м² + метотрексат 50 мг/м² у 1-й день, левофолінат кальцію 250 мг/м² + 5-ФУ 800 мг/м² на 2-й день, з 14-денним циклом, 5 курсів.

Інші методи лікування

В останні роки певних успіхів в контролі за рецидивами і метастазами досягнуто завдяки поєднанню хіміотерапії з імунотерапією інтерферонами (INF, лаферон).

Фотодинамічна лазерна терапія ефективна при поверхневих ураженнях слизових (рак *in situ*, мікроінвазивна карцинома) і має певні переваги над хірургічними та променевими методами в естетичному і функціональному плані.

Нові імуногенетичні методи лікування і терапія моноклональними антитілами вже проходять клінічні випробування.

Функціональна (голосова) реабілітація після ларингектомії:

- навчання пацієнтів методиці езофагального голосоутворення (лише 20-40 % пацієнтів можуть опанувати езофагальне мо-

- влення);
- трахео-езофагальні голосові протези;
 - електронні голосоутворюючі пристрої (електрогортані).

Диспансерне спостереження

Протягом перших двох років виявляють 80 % рецидивів. У зв'язку з тим, що більшість рецидивів є курабельними, пацієнти в цей період повинні обстежуватися щомісячно. Такі ускладнення променевої терапії, як радіоепітеліит, некроз, радіофіброз, пізні постпроменеві виразки та ін. можуть маскувати розвиток рецидивів. Тому будь-які зміни на слизовій повинні досліджуватись цитологічно або гістологічно (після біопсії). Слід пам'ятати, що в таких пацієнтів можуть появлятися первинні пухлини інших локалізацій на голові/шиї, в легенях. Отже, при контрольному відвідуванні пацієнтові мають проводити повне ЛОР-обстеження і два рази на рік рентгенографію органів грудної порожнини. При виявленні рецидиву чи метастазів лікувальна тактика узгоджується онко-ЛОР-хірургом, хіміотерапевтом і радіологом.

Література

1. Лукач Э.В. Проблемы и перспективы современной ЛОР-онкологии в Украине // Онкология. – 2000. – Т.2, – №1-2. – С. 51-53.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
3. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
4. Cancer Management: a multidisciplinary approach. 3rd edition / Edited by R. Pazdur, L.R. Coia, W.J. Hoskins, L.D. Wagman. – Melville, NY: PRR, Inc., 1999. – 998 p.
5. Smelak A.J., Murphy B.A., Day T. Combined-modality therapy for locoregionally advanced head and neck cancer // Oncology. – 1999. – Vol. 13 (Suppl. 5). – P. 83-91.
6. De Mulder P.H.M. The chemotherapy of head and neck cancer // Anti-Cancer Drug. – 1999. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 33-37.
7. Fortin A., Couture C., Doucet R., Albert M. et al. Does Histologic Grade

- Have a Role in the Management of Head and Neck Cancers? // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol.19 (21). – P. 4107-4116.
8. Harari P.M. Integration of novel biologic approaches combined with radiation in the treatment of head and neck cancer // *ASCO Education Book*. – Alexandria, VA, 2001. – P. 342-346.
 9. Leemans C.R., Chiesa F., Tradati N., Snow G.B. Messages from completed randomized trials in head and neck cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 1997. – Vol. 23. – P. 469-476.
 10. Lin J-C., Chen K.Y., Wang W.-Y., Jan J-S. et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – P. 2607-2615.
 11. Monnerat C., Faivre S., Temam S., Bourhis J., Raymond E. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer // *Annals of Oncology*. – 2002. – Vol. 13. – № 7. – P. 995-1006.
 12. Pfister D.G., Zahalsky A.J. Organ preservation therapy for advanced head and neck cancer: conceptual framework and methodological challenges // *ASCO Education Book*. – Alexandria, VA, 2001. – P. 450-455.
 13. Regine W.F., Valentino J., Arnold S.M., Haydon R.C. et al. High-dose intra-arterial cisplatin boost with hyperfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – P. 3333-3339.
 14. Tiwari R.M., Van Ardenne A., Leemans C.R., Quak J.J et al. Advanced squamous cell carcinoma of the base of the tongue treated with surgery and post-operative radiotherapy // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 26. – P. 556-560.
 15. Van Dongen G., Snow G.B. Prospects for future studies in head and neck cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 1997. – Vol. 23. – P. 486-491.
 16. Vermorken J.B. Squamous cell carcinoma of the head and neck // *Journal of B.U.ON*. – 2002. – Vol.7. – P. 311-317.
 17. Weinstein G.S. Surgical Approach to Organ Preservation in the Treatment of Cancer of the Larynx // *Oncology*. – 2001. – Vol.15, – № 6. – P.785-796.
 18. Werner J.A., Dunne A., Folz B.J., Lippert B.M. Transoral Laser Microsurgery in Carcinomas of the Oral Cavity, Pharynx, and Larynx // *Cancer Control*. – 2002. – Vol.9, – №5. – P. 379-386.

Розділ VII

РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Серед злоякісної патології ендокринних органів рак щитоподібної залози (РЩЗ) зустрічається найчастіше.

В Україні щороку виявляється більше двох тисяч нових випадків РЩЗ (ч:ж=1:4), захворюваність становить 4,2/100000; помирає щорічно понад 400 пацієнтів (смертність 0,9/100000). Летальність до року з моменту встановлення діагнозу становить 12,9 % (1999).

У 1990 році захворюваність була на рівні 2,6 випадку на 100 тис. населення. Тепер найвища захворюваність спостерігається в північній частині України, у регіонах, прилеглих до Чорнобиля: м. Київ – 11,6 випадку; Київська обл. – 9,6; Чернігівська обл. – 5,6, Житомирська обл. – 3,5 (1999). Відносний показник 5-річного виживання становить 70 %.

У жінок захворюваність на РЩЗ зростає, починаючи з вікової групи 25-29 років, і досягає найвищих показників (13,5/100000) у віці 50-54 роки. Серед чоловічого населення захворюваність найвища у віковому інтервалі 60-74 роки (4,5/100000).

Рак ЩЗ у дітей має таку динаміку: в 1992 році в Україні було діагностовано 44 випадки захворювання, у 1996 – 51, у 1998 – 31 (0,3/100000). У дочорнобильський період щорічно виявлялось 4-5 РЩЗ в дитячому віці.

У США в 2000 році було діагностовано 18400 нових випадків РЩЗ (ч:ж=1:3), а померло 1200 пацієнтів. Цікаво, що захворюваність на РЩЗ в цій країні в проміжку між 1973 і 1990 роками зросла на 21 %, а смертність, разом із тим, зменшилась на 23 %. Тобто за останні десятиліття досягнуто значного прогресу в лікуванні РЩЗ. У США показник 5-річного виживання становить 95 %.

Етіологія та фактори ризику

1. Іонізуюче випромінювання (малі дози, особливо в дитячому віці) є фактором ризику для розвитку РЩЗ (папілярної форми). Латентний період між радіаційним опроміненням шиї і появою РЩЗ становить у середньому 20-25 років (від 5 до 50 років).
2. В ендемічних регіонах йодного дефіциту спостерігається переважання в структурі захворюваності фолікулярного раку над папілярним й частіше трапляється анапластичний рак ЩЗ.
3. 80 % пацієнтів з анапластичним РЩЗ мають в анамнезі вузловий зоб.
4. Генетичні фактори спричиняють розвиток трьох спадкових форм медулярного раку ЩЗ: сімейної медулярної карциноми (аутосомно-домінантне успадкування, дефект 10-ї хромосоми), медулярного раку в складі множинної ендокринної неоплазії 2А типу (MEN-2A: РЩЗ, білатеральна феохромоцитома, гіперпаратироїдизм) і 2В типів (MEN-2B: РЩЗ, феохромоцитома, синдром Марфана, множинні гангліоневроми на слизових ротової порожнини). Ці синдроми асоціюються з вродженими мутаціями *RET*-протоонкогена.
5. Гіперпродукція ТТГ підвищує ризик розвитку РЩЗ (спостерігається у пацієнтів із вродженою аномалією синтезу тиродних гормонів).

За **гістологічною** структурою розрізняють папілярний, фолікулярний, медулярний і анапластичний РЩЗ. Найчастіше зустрічається *папілярний рак* (50 %), який розвивається з фолікулярних клітин і в більшості випадків росте унілатерально, але часто мультифокально в одній із часток залози. Метастазує переважно лімфогенним шляхом. До 40 % пацієнтів на момент діагностики мають регіонарні лімфогенні метастази, у 10 % визначається метастатичне ураження легень. Цей морфологічний варіант РЩЗ прогностично є найбільш сприятливий. У підлітків, юнаків і, особливо, в осіб старшої вікової групи під час УЗ-дослідження ЩЗ досить часто виявляють непальпабельні (< 1

см) пухлини. У більшості випадків це так звані папілярні мікрокарциноми, які піддаються лікуванню і не впливають на тривалість життя цих людей. Однак серед морфологічних варіантів папілярного раку є й такі, що мають несприятливий прогноз (висококлітинна, острівкова, склеротична карциноми).

Фолікулярна карцинома (30 %) трапляється в людей старшого віку. Вона має властивість акумулювати радіоактивний йод, метастазувати гематогенним шляхом (легені, кістки). Прогноз дещо гірший порівняно з папілярним раком.

Карцинома Гюртля (Hurthle) є варіантом фолікулярного раку (з В-клітин щитоподібної залози). Папілярний і фолікулярний раки відносяться до диференційованих пухлин (виникають із фолікулярних А-клітин). Тироглобулін, що в нормі синтезується в клітинах фолікулярного епітелію, наявний у диференційованих карциномах, рідко в анапластичних і зовсім відсутній у медулярних.

Медулярна карцинома (5-10 %) розвивається з парафолікулярних С-клітин, які продукують кальцитонін. Розрізняють:

- а) спорадичний рак (80 % медулярних карцином). Клінічно він проявляється солітарним вузлом у щитоподібній залозі, метастазує лімфогенним та гематогенним шляхом, ураження шийних і медіастинальних лімфовузлів знаходять у половини пацієнтів, віддалені метастази в легені, печінку, кістки, надниркові залози з'являються пізніше, для прогресуючої карциноми характерна діарея (що пов'язана з секрецією кальцитоніну);

- б) сімейний (спадковий) рак складає близько 20 % медулярних карцином, для нього притаманне білатеральне і мультифокальне ураження ЩЗ з вогнищами амілоїдозу.

Анапластична (недиференційована) карцинома (5 %) трапляється в пацієнтів старшого віку (> 60 років) і характеризується агресивним перебігом, швидкою інвазією навколишніх тканин та лімфоваскулярним метастазуванням.

Клінічні ознаки РЦЗ

На початку розвиток злоякісного процесу проходить асимптоматично. Поява солітарного вузла в товщі ЩЗ – основна

ознака папілярної і фолікулярної карцином. При фізикальному обстеженні найчастіше виявляють одинокий щільний вузол, в інших випадках декілька вузлів (мультифокальний ріст) або дифузне збільшення ЩЗ (вкл. – рис. 35). Пальпаторно диференціювати доброякісний чи злоякісний ріст практично неможливо. Пухлина розміром до 1 см, як правило, не пальпується. Інколи першою ознакою є метастатичне ураження шийних лімфовузлів.

Симптоми здавлення появляються, коли залоза значно збільшується в розмірах (вкл. – рис. 36). Голос змінюється при проростанні пухлини в гортань чи ураженні поворотного нерва. Швидкий ріст, проростання в навколишні тканини, болючість, дисфагія, охриплість – характерні ознаки анапластичної карциноми.

Аберантний (прихований) рак – це особлива форма РЩЗ, яка проявляється симптомами лімфогенного і гематогенного метастазування при відсутності клінічних змін у самій щитоподібній залозі. При цьому діагностуються метастатично уражені шийні, загруднинні або паратрахеальні лімфатичні вузли, а в деяких випадках першими ознаками хвороби є метастази в легені або кістки. І лише при цитологічному дослідженні пункційного матеріалу (наприклад, з метастатичних лімфовузлів) можна виявити характерні ознаки раку ЩЗ й потім вже провести детальне обстеження (УЗД, сканування) самої залози для виявлення в ній первинного вогнища злоякісного росту.

Діагностика

1. УЗД (7,5 МГц) визначає розміри залози, наявність кістозного чи солідного утворів та їх кількість, однак не вказує достовірних критеріїв злоякісного процесу. До непрямих ознак злоякісного росту відносяться: нечіткі контури вузла, солідний характер, неоднорідна ехогенність.
2. Сцинтиграфія з тиротропними радіофармапрепаратами (радіоїодом J-131 або технецієм-пертехнетатом Tc-99m) виявляє так звані “холодні” вузли в більшості випадків (90 %) як при доброякісних, так і при злоякісних пухлинах. Медуляр-

на і анапластична карциноми не акумулюють радіоактивний йод, а папілярний і фолікулярний раки поглинають його в незначній кількості. І лише в 10 % випадків “холодний” вузол підтверджує своє злякисне походження. При сцинтиграфії з пухлинотропним радіофармпрепаратом (Tc^{99m} -МІБІ) у більшості випадків (80 %) папілярного раку виявляють “гарячі” вузли.

3. Пункційна аспіраційна (тонкоголкова) біопсія новоутворень ЩЗ (під контролем УЗД при пухлинах < 1-1,5 см) з цитологічним дослідженням біопсійного матеріалу приблизно на 80 % дозволяє встановити вірний діагноз. Слід зауважити, що при цитологічному дослідженні неможливо діагностувати фолікулярну карциному (вона визначається лише гістологічно).
4. Ларингоскопія.
5. КТ органів шії, грудної порожнини.
6. Рентгенографія ОГП, сцинтиграфія кісток скелета (при необхідності).
7. УЗД органів черевної порожнини (печінка; надниркові залози: феохромоцитома у випадках MEN-2A, MEN-2B синдромів).
8. Визначення в крові рівня кальцитоніну (специфічний маркер для медулярного раку ЩЗ).
9. Вміст тироглобуліну в крові збільшується лише у пацієнтів із диференційованими карциномами. Однак це не є основним критерієм злякисного росту.
10. Допплерографія судин шії при масивному метастатичному ураженні лімфовузлів.
11. Генетичне тестування у випадках сімейної медулярної карциноми.
12. Субопераційні морфологічні дослідження (цитологічні, гістологічні).

TNM класифікація раків щитоподібної залози (UICC, 2002)

T – первинна пухлина

T_x – первинна пухлина не може бути визначеною

- T0 – немає доказів первинної пухлини
 T1 – пухлина розміром до 2 см у межах тканини залози
 T2 – розмір пухлини 2-4 см у межах залози
 T3 – пухлина розміром понад 4 см у межах залози або пухлина будь-яких розмірів із мінімальним екстракапсулярним поширенням (в груднино-щитоподібний м'яз або в перикапсулярну клітковину)
 T4a – пухлина виходить за межі капсули і проростає в підшкірну жирову клітковину, гортань, трахею, стравохід, поворотний гортанний нерв
 T4b – пухлина проростає в превертебральну фасцію, медіастинальні судини або замурує сонну артерію
 T4a* (лише для анапластиної карциноми) – пухлина будь-яких розмірів у межах залози¹
 T4b* (лише для анапластиної карциноми) – пухлина будь-яких розмірів із поширенням за межі капсули залози²

Примітки: *Всі анапластичні (недиференційовані) карциноми відносяться до категорії T4; ¹ – резектабельна пухлина; ² – пухлина вважається нерезектабельною. У випадках мультифокального ураження вибирається пухлина найбільшого діаметра і позначається символом (*m*), наприклад: T2(*m*).

N – регіонарні лімфатичні вузли:

- Nx – лімфовузли не можуть бути оцінені на предмет метастазів
 N0 – немає метастазів
 N1 – метастази в регіонарні лімфовузли
 N1a – метастази в пре- і паратрахеальні лімфатичні вузли (рівень VI), включаючи преларингеальні і лімфовузли в ділянці перешийка ЩЗ
 N1b – метастази в інші унілатеральні, білатеральні чи контралатеральні лімфовузли шиї або в лімфовузли верхнього середостіння

Примітка. Регіонарними вважаються шийні та верхні медіастинальні лімфовузли.

M – віддалені метастази:

- Mx – метастази не можуть бути визначені
 M0 – немає метастазів
 M1 – є віддалені метастази.

Характерною особливістю клінічного розвитку диференційованих карцином щитоподібної залози є їхня прогностична залежність від віку пацієнтів. Розміри пухлини, лімфо- чи гематогенне метастазування мають менше значення порівняно з молодим віком (<45 років), але повністю відповідають критеріям TNM для хворих, старших 45 років:

Папілярна і фолікулярна карциноми ЩЗ: групування за стадіями (вік пацієнтів – до 45 років)

Стадії	T	N	M
Стадія I	Будь-яке T	Будь-яке N	M0
Стадія II	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Папілярна, фолікулярна карциноми (вік пацієнтів – після 45 років) і медулярна карцинома ЩЗ: групування за стадіями

Стадії	T	N	M
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадія IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Анапластичний рак ЩЗ (всі випадки відносяться до стадії IV)

Стадії	T	N	M
Стадія IVA	T4a	будь-яке N	M0
Стадія IVB	T4b	будь-яке N	M0
Стадія IVC	будь-яке T	будь-яке N	M1

Приклади діагнозів.

1. Папілярна карцинома правої частки щитоподібної залози рТ3N0M0, I стадія (вік 39 років);
2. Папілярна карцинома правої частки щитоподібної залози

pT3N0M0, III стадія (вік 49 років).

Ступені ризику

Рецидиви і смерть, залежно від початкового лікування *диференційованих форм РЩЗ*, можуть бути передбачені при врахуванні ступеня ризику, згідно з факторами, які включають вік, наявність метастазів, місцеве поширення і розміри пухлини.

До осіб із *низьким ступенем ризику* відносяться пацієнти віком до 45 років із пухлиною розмірами до 2 см у межах ЩЗ, без метастазів.

Пацієнти з *високим ризиком* прогресування хвороби перебувають у віці понад 45 років, мають локально інвазивну пухлину або пухлину розміром більше 5 см, або метастатичне ураження лімфовузлів чи віддалених органів. Морфологічно – наявні ознаки швидкого злоякісного росту.

До пацієнтів *середнього ступеня ризику* відносяться молоді особи з пухлинами, що мають високий метастатичний потенціал, а також пацієнти старшого віку з пухлинами низького ступеня агресивності.

Лікування

Хірургічні методи.

1. Папілярна і фолікулярна карциноми:

- екстрафасціальна гемітироїдектомія з резекцією перешийка ЩЗ (мікрокарциноми, папілярний та змішаний папілярно-фолікулярний раки I-II стадії, T1-2N0M0)
- субтотальна екстрафасціальна струмектомія,
- екстрафасціальна струмектомія.

Геміструмектомію рекомендують пацієнтам із низьким ступенем ризику.

Субтотальну струмектомію з післяопераційною радіоїодтерапією рекомендують у випадках середнього ступеня ризику. Струмектомія (з субопераційною ревізією лімфовузлів ший) виконується у пацієнтів із високим ступенем ризику. Шийна лімфаденекто-

мія здійснюється при пальпаторно збільшених лімфовузлах або при верифікації метастазів після біопсії “сторожового” лімфатичного вузла.

Карцинома Гюртля: у випадках великої інвазивної пухлини рекомендують струмектомію. При невеликій пухлині – геміструмектомію з резекцією перешийка.

- Загальна схема лікування диференційованих карцином ЩЗ:
- операція + супресивна терапія тироксином (вік < 45 років, пухлина < 2 см);
 - операція + радіоїодтерапія + супресивна терапія.

2. Медулярна карцинома: тироїдектомія з центральною шийною дисекцією (видалення клітковини від під’язикової кістки і вздовж трахеї) та лімфаденектомією на боці ураження. Паращитоподібні залози, що, як правило, видаляються під час центральної шийної дисекції, трансплантуються в товщу кивального м’язу.

Загальне 10-річне виживання становить 40-60 %: на I-й стадії – 95 %, на II-й – 50-90 %, на III-й стадії – 15-50 %, на IV-й стадії – < 15 %

У дітей із вродженою мутацією *RET*-протоонкогена (сімейний медулярний рак і MEN-2A синдром) рекомендують виконувати струмектомію у віці 5-6 років, при MEN-2B синдромі – також профілактичну струмектомію в дитинстві.

3. Анапластична карцинома: тироїдектомія. Трахеостома часто необхідна у зв’язку з проростанням пухлини в трахею і гортань. Призначається замісна гормональна терапія L-тироксином 0,2-0,4 мг/день. Захворювання відноситься до IV стадії, і більшість пацієнтів помирає в межах 6-8 місяців з моменту діагностики.

Післяопераційні ускладнення.

Гіпопаратирозизм, як ускладнення, діагностується в 10-15 % пацієнтів після струмектомії і дуже рідко внаслідок терапії J-131.

Тетанія – основний клінічний симптом при гіпокальціємії. Лікування: кальція глюконат або лактат внутрішньовенно через кожні 4-6 год під контролем рівня кальцію в крові. Далі пере-

ходять на пероральне приймання кальцію. При хронічній гіпокальціємії призначають також вітамін D.

Операції на лімфатичних колекторах.

При метастазуванні в регіонарні лімфовузли виконують фасціально-футлярну лімфаденектомію (при наявності одиноких чи множинних рухомих лімфовузлів, диференційованої карциноми; у молодому віці) або операцію Крайла (при наявності фіксованих, нерухомих лімфовузлів, недиференційованої чи медулярної карциноми; у старшому віці).

Радіоїодтерапія.

Застосовується в двох режимах:

1. Післяопераційному: з метою абляції залишків нормальної залози у пацієнтів із високим ризиком розвитку рецидивів. На 4-6-й тиждень після операції визначають рівень ТСГ (тироїдстимулюючого гормону). Як правило, рівень ТСГ становить > 50 мМО/мл (гіпотироїдизм) після субтотальної або тотальної струмектомії. Післяопераційне сканування може виявити залишкові острівці ЩЗ. У таких випадках призначається 75-100 мкКи J^{131} , який протягом 6 місяців знищує залишки залози. Після появи симптомів гіпотироїдизму призначається замісна гормонотерапія тироксином.
2. Для лікування РЩЗ:
 - у випадках часткового видалення пухлини або наявності метастазів у лімфовузли призначається 150 мкКи J^{131} ;
 - при наявності метастазів у легені або кістки призначають 200 мкКи J^{131} .

Після радіоїодтерапії пацієнти отримують замісну гормонотерапію (L-Тирогінін) під контролем рівня ТСГ.

Радіоїодтерапія призначається при диференційованих карциномах. У пацієнтів з медулярним та анапластичним раком чи карциною Гюртля терапія J^{131} неефективна.

Побічні ефекти та ускладнення радіоїодтерапії:

- болючий набряк слинних залоз (лікування: Ібупрофен);
- нудота;
- гострий тироїдит (стероїди, в-блокатори);

- супресія кісткового мозку;
- дифузний фіброз легеневої тканини.

Телегамматерапія (ТГТ).

Папілярна і фолікулярна карциноми.

Гамматерапія застосовується у випадках нерезектабельних пухлин. Після отримання лікувальної вогнищевої дози 60-65 Гр здійснюється сканування ЩЗ і, якщо виявляється поглинання J^{131} , то призначається відповідна лікувальна доза J^{131} .

При рецидивах після резекції ЩЗ призначають ТГТ дозою 50-60 Гр.

При метастазах у кістки: з паліативною метою для зняття болювого синдрому призначають ТГТ до 40-45 Гр на кожне вогнище ураження.

Анапластична карцинома.

Телегамматерапія 60-65 Гр в комбінації з хіміопрепаратами (доксорубіцин або доксорубіцин + цисплатин).

Медулярна карцинома.

Післяопераційна ТГТ 50 Гр у випадках часткової резекції залози, множинних метастазів у лімфовузлі.

Цитостатична хімотерапія.

Застосовується при комбінованому лікуванні неоперабельних і недиференційованих форм РЩЗ, рецидивах і віддалених метастазах. Найбільш ефективні схеми з використанням доксорубіцину (до 30 % ремісій):

- а) доксорубіцин 30 мг/м² в/в, 1-й день, цисплатин 75 мг/м² в/в, 1-й день; 5-ФУ 600 мг/м² в/в, 1-й і 9-й дні;
- б) доксорубіцин 50 мг/м², 1-й день, цисплатин 50 мг/м², 1-й день; повторні курси через кожні 4 тижні.

Диспансерне спостереження

Після тироедектомії, субтотальної резекції чи інших спеціальних методів лікування призначається замісна і супресивна терапія тиреоїдними гормонами (150-200 мкг тироксину на добу) протягом усього життя під наглядом ендокринолога і контролем вмісту тиротропіну в крові.

У зв'язку з високою частотою рецидивування (10-30 % при диференційованих карциномах і 60-80 % при недиференційованих) контрольні огляди необхідно здійснювати через кожні 2-3 місяці. Об'єм контрольних досліджень: УЗД шиї, рівень тироглобуліну в крові (при папілярній і фолікулярній карциномах), кальцитоніну і РЕА (при медулярній карциномі), УЗД органів черевної порожнини. Рентгенографія ОГП щопівроку протягом двох років. Сцинтиграфія шиї і кісток при необхідності. Різке підвищення в крові вмісту тироглобуліну може свідчити про появу метастатичного процесу. У таких випадках здійснюється сканування (J^{131}) всього тіла з метою виявлення локалізації метастазу(ів), а при підтвердженні цього – лікування радіоїодом.

Лікувальна тактика при рецидивах чи метастазах узгоджується колегіально – радіологом, хіміотерапевтом та онкохірургом.

Прогноз

Загальне виживання при папілярній карциномі знаходиться в межах 90-95 %, при фолікулярній – 70-80 %, медулярній – 40-60 %. Хворі на анапластичний РЩЗ помирають до одного року з моменту встановлення діагнозу.

У пацієнтів із низьким ступенем ризику прогресування хвороби показник 20-річного виживання становить 97-100 % після хірургічного лікування. Пацієнти з середнім ступенем ризику мають 20-річний показник виживання близько 85 %, а для групи хворих з високим ризиком цей показник зменшується до 54-57 %.

Література

1. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
2. Гешелін С.О., Зимовський В.Л., Гирля В.І. Спирні питання діагности-

- ки та диференційної діагностики раку щитоподібної залози // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №4. – С. 33-34.
3. Комісаренко І.В., Рибаків С.І., Коваленко А.Є. Хірургічне лікування раку щитоподібної залози після аварії на Чорнобильській АЕС // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №4. – С. 51-53.
 4. Справочник по онкології / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоєдова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
 5. Черенько М.П., Мамонов О.В. Динаміка захворюваності на рак щитовидної залози. Еволюція поглядів щодо його діагностики та лікування (за матеріалами клініки за 50 років) // Клінічна хірургія. – 2001. – №6. – С. 50-53.
 6. Черенько М.П. Погляди на сучасний стан тиреоїдних захворювань, принципи їх діагностики та лікування // Вісник наукових досліджень. – 2001. – №4. – С. 10-11.
 7. Черенько С.М., Горобейко М.Б., Васько В.В., Ларін О.С., Іванов М.А. Вибір та об'рунтування оптимальної тактики хірургічного лікування раку щитовидної залози // Клінічна хірургія. – 2000. – № 8. – С. 50-53.
 8. Atlas of Surgical Oncology / edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – 810 p.
 9. Basic & Clinical Endocrinology. 6th ed. / Edited by: F.S. Greenspan, D.G. Gardner. – Lange Medical Books, USA, 2001. – 891 p.
 10. Favia G., Lumachi F. Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid // Tumori. – 2001. – Vol.87 (No.4). – P. 49-51.
 11. Schlumberger M.J. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma // The New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338 (No.5). – P. 297-306.

Розділ VIII

РАК СТРАВОХОДУ

Епідеміологія

В Україні рак стравоходу знаходиться на 11-му місці серед злоякісних захворювань у чоловіків і на 15 – у жінок. Загальна захворюваність 4,3 випадка на 100 000 населення. Однак серед чоловічого населення вона становить 7,8, а серед жіночого – 1,2 (ч:ж = 6,5:1). Щороку діагностується понад дві тисячі нових випадків раку стравоходу і, в загальному, щорічно помирає 1800 хворих (смертність 3,7/100 000). На жаль, впродовж одного року з моменту встановлення діагнозу помирає 76,2 % пацієнтів (1999). Найвища захворюваність відмічається у віковій групі 60-79 років: 33-36 на 100 тис. чоловічого населення. Відносний показник 5-річного виживання складає всього 6,2 % (1999).

Рак стравоходу в деяких регіонах світу (Китай, країни Центральної Азії, Іран, Туреччина, північ Франції та Росії, Фінляндія) має свої ендемічні зони, де захворюваність (наприклад, у північному Ірані 184/100 000) і смертність (в окремих провінціях Китаю до 160/100 000) надзвичайно високі. У Сполучених Штатах у 2000 році було діагностовано 12300 випадків раку стравоходу (ч:ж=3:1), а померло 12100 хворих. Показник 5-річного виживання там становить 12 %.

Отже, статистика свідчить, що рак стравоходу відноситься до невіршених проблем онкології.

Етіологія і фактори ризику

- 1) Канцерогени: міцний алкоголь і довготривале куріння; харчові канцерогени (нітрати і нітроти; грибки: *Geotrichum candidum*, *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp.; жування бетелю; продукти, вирощені на ґрунті з дефіцитом молібдену).
- 2) Генетичні фактори: а) сімейний онкологічний анамнез; б) сімейний кератодермічний синдром (вроджений аутосомно-домінантний) проявляється гіперкератозними нашарування-

ми на долонях, підшвах і папіломатозом стравоходу, який у 40-70 % випадків може перероджуватися в рак.

- 3) Вік понад 50 років.
- 4) Стать – чоловіча.
- 5) Анатомічні відхилення: ахалазія (у 10 % випадків розвивається плоскоклітинна карцинома); мембрана стравоходу (20 %); наддіафрагмальний дивертикул; короткий стравохід (5 % ризику).
- 6) Хронічні запальні процеси:
 - каустичний езофагіт (хімічні опіки слизової, утворення стриктур – це 5-30 % ризику розвитку карциноми);
 - пептичний езофагіт (рефлюкс-езофагіт, 1 % ризику);
 - стравохід Баррета – це синдром, що виникає в результаті розростання в нижній третині стравоходу шлункового епітелію й проявляється хронічним запаленням із метаплазією епітелію і 30 % ризиком розвитку аденокарциноми;
 - синдром Плумер-Вінсона: дисфагія, залізодефіцитна анемія, атрофічний глосит і езофагіт, спленомегалія; спостерігається переважно у жінок (10-16 % ризику);
 - термічні опіки слизової стравоходу.

Клінічні ознаки раку стравоходу

Особливості перебігу захворювання залежать від локалізації пухлини та стадії її розвитку. У верхній третині стравоходу рак виникає в 10 %, у середній – в 40 %, а в нижній третині – в 50 % випадків.

Початкові симптоми захворювання – дискомфорт під час і після приймання їжі, втрата апетиту, незначна втрата ваги, недомагання тощо, як правило, не пов'язують з онкологічним анамнезом. У 90 % пацієнтів дисфагія є тією першою скаргою, з якою вони звертаються до медичного персоналу. Однак цей симптом вже свідчить про значне локальне поширення процесу. Дисфагія швидко прогресує і вже через декілька тижнів хворий ковтає лише невелику кількість рідини, тверда і густа їжа не проходить зовсім. Розрізняють чотири ступені дисфагії: 1 – утруднене проходження твердої їжі (хліба, м'яса); 2 – утрудне-

не проходження густої їжі (каші, пюре); 3 – утруднене проходження рідини; 4 – повна непрохідність по стравоходу.

Одинофагія (болюче ковтання) – симптом, що часто (50 % пацієнтів) супроводжує дисфагію.

Інші характерні симптоми: дисфонія (ураження поворотного гортанного нерва), регургітація, салівація, блювота з домішками крові (ураження нижньої третини стравоходу), неприємний запах, кашель після ковтання їжі (езофаготрахеальна нориця), арозивна кровотеча, мелена, набряк верхньої половини грудної клітки і шиї (синдром верхньої порожнистої вени), задишка (ураження *n. phrenicus* і параліч діафрагми), аспіраційна пневмонія.

Симптоми маніфестації хвороби: втрата ваги (в 90 % хворих); дегідратація; анемія; гіпотрофія і кахексія; поява метастатичних лімфовузлів на шиї; синдром Горнера; плевральний випіт; біль у кістках (метастази).

Паранеопластичні синдроми: гіперкальціємія, синдром Кушинга, симптоми гіперсекреції гонадотропінів.

Перебіг хвороби дуже швидкий, без лікування хворі помирають в середньому через чотири місяці після встановлення діагнозу. Приблизно 75 % первинних пацієнтів мають ураження медіастинальних лімфовузлів або віддалені метастази.

Діагностика

Фіброезофаго(гастро)скопія з біопсією пухлини сприяє верифікації діагнозу при екзофітній і виразковоподібній формах росту раку. У випадках циркулярного інфільтративного поширення пухлини в підслизовому шарі ендоскопічно виявляються лише непрямі ознаки ураження стравоходу: звуження просвіту, ригідність стінки. Для визначення глибини інвазії та виявлення збільшених параезофагальних лімфовузлів застосовують *езофагоскопічну ультрасонографію*.

Відділи стравоходу. Шийний відділ починається від перстеноподібного хряща гортані і закінчується на рівні входу в грудну порожнину (виїмки груднини); ендоскопічно – це приблизно відрізок між 14 і 18 см від верхніх різців. Внутрішньогрудну части-

ну стравоходу поділяють на три відділи: а) верхньо-грудний – від входу в грудну порожнину і до рівня біфуркації трахеї; ендоскопічно – 18-24 см від різців; б) середньогрудний – від рівня біфуркації трахеї вздовж стравоходу протяжністю до 8 см; ендоскопічно – це 24-32 см від різців; в) нижньогрудний відділ включно з черевною частиною стравоходу має протяжність близько 8 см і закінчується стравохідно-шлунковим з'єднанням; ендоскопічно – це 32-40 см від різців.

Рентгеноскопія/графія стравоходу: виявляють характерне для раку звуження стравоходу зі супрастенотичним розширенням; “розбризування” барію нижче місця стенозу, ригідність стінок, відсутність перистальтики; наявність депо барію (при виразковій формі). Поєднання фіброскопії з рентгенологічним дослідженням дозволяє встановити місце розміщення пухлини і протяжність ураження стінки стравоходу, що важливо при плануванні оперативного втручання.

Комп'ютерна томографія.

Рентгенографія (з томографією) органів грудної порожнини при відсутності КТ.

Позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) здійснюється для оцінки метастатичного ураження (в т.ч. лімфовузлів середостіння) та контролю за ефективністю хіміо-променевої терапії при місцево поширеному процесі.

Бронхоскопія, ларингоскопія, ЕКГ.

УЗД (або КТ) органів черевної порожнини (печінки, заочеревинних лімфовузлів). *Лапароскопія* (+ лапароскопічна ультрасонографія).

Патогістологія. Плоскоклітинна карцинома найчастіше діагностується у верхній і середній третинах стравоходу, аденокарцинома – в нижній третині; інша патологія – саркома, меланома – зустрічаються дуже рідко (1 %).

Шляхи поширення і метастазування.

- а) пряме поширення на сусідні структури: трахею, аорту, діафрагму, плевру, легені, перикард, нерви.
- б) лімфатичному метастазуванню сприяє добре розвинута сітка лімфатичних судин підслизового шару, по якій лімфа

відтікає до: внутрішніх яремних, шийних і надключичних лімфовузлів (метастаз Вірхова); паратрахеальних, біфуркаційних, параезофагальних, парааортальних лімфовузлів (в межах грудної клітки); перигастральних та позаочеревинних лімфовузлів у черевній порожнині. Залежно від локалізації пухлини відмічається різна частота ураження позаочеревинних лімфовузлів: верхня третина стравоходу – 10 %, середня – 44 %, нижня – 50 %.

в) гематогенне метастазування: у печінку (32 %), легені (21 %), кістки (1 %), нирки (1 %), ЦНС (1 %).

Диференційна діагностика

Прогресуюча дисфагія в пацієнтів похилого віку може бути також наслідком таких станів чи захворювань, як от: аневризми, туберкульозу, сифілісу, бульбарного паралічу, ботулізму, міастенії, отруєння свинцем, опіків стравоходу кислотами чи лугами, ахалазії та ін.

TNM класифікація раку стравоходу (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

Tx – первинна пухлина не може бути визначена

T0 – немає ознак первинної пухлини

Tis – карцинома *in situ*

T1 – пухлина інфільтрує lamina propria (базальну мембрану) або підслизовий шар

T2 – пухлина проростає в м'язовий шар

T3 – пухлина проростає в адвентицію

T4 – пухлина поширюється на прилеглі структури

N – регіонарні лімфатичні вузли*:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастази в регіонарні лімфатичні вузли

Примітка. *регіонарними лімфовузлами для шийного відділу стравоходу є: скаленні, вздовж внутрішньої яремної вени, верхні і нижні шийні, периезофагальні і надключичні; для внутрішньогрудного відділу стравоходу: верхні і нижні периезофагальні (над і під v. azygos), біфуркаційні, медіастинальні і пери-

гастральні (крім лімфовузлів навколо черевного стовбура).

М – віддалені метастази:

Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – віддалені метастази

Для пухлин нижньогрудного відділу стравоходу:

M1a – метастази в позаочеревинні лімфовузли

M1b – інші віддалені метастази

Для пухлин верхньогрудного відділу стравоходу:

M1a – метастази в шийні лімфовузли

M1b – інші віддалені метастази

Для пухлин середньо-грудного відділу стравоходу:

M1a – не застосовують

M1b – нерегіонарні лімфовузли або інші віддалені метастази

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

**5-річне
виживання**

Стадії	T	N	M	%
Стадія 0	Tis	N0	M0	> 90
Стадія I	T1	N0	M0	> 50
Стадія IIА	T2, T3	N0	M0	15-30
Стадія IIВ	T1, T2	N1	M0	10-30
Стадія III	T3 T4	N1 будь-яке N	M0 M0	< 10
Стадія IV	будь-яке T	будь-яке N	M1	
Стадія IVA	будь-яке T	будь-яке N	M1a	
Стадія IVB	будь-яке T	будь-яке N	M1b	

Приклад клінічного діагнозу:

Плоскоклітинний рак шийного відділу стравоходу T1N0M0G2, 1 стадія.

Приклад післяопераційного діагнозу:

Аденокарцинома нижньогрудного відділу стравоходу pT3N1M0G2, III стадія.

Лікування

Хірургічні методи.

Лише пацієнти на I-II стадії захворювання підлягають *радикальному хірургічному лікуванню*. П'ятирічне виживання у них після резекції стравоходу становить 20-25 %. Післяопераційні ускладнення трапляються у кожного четвертого пацієнта, а смертність становить 15 %. При локалізації пухлини в нижньогрудному відділі стравоходу виконується операція Гарлока – езофагогастрорезекція через лівий торакоабдомінальний доступ зі стравохідно-шлунковим анастомозом у лівій плевральній порожнині.

Якщо пухлина локалізується в середньому або верхньогрудному відділах стравоходу, виконується операція Люїса (Lewis) – комбінована лапаротомія з правобічною торакотомією, резекцією стравоходу і накладанням стравохідно-шлункового анастомозу в правій плевральній порожнині. Радикально вважається резекція на віддалі 8 см від краю пухлини (при цьому здійснюється субопераційний морфологічний контроль країв видаленого стравоходу, при наявності злоякісних клітин межі резекції розширюються).

У випадку розміщення пухлини в шийному відділі або на межі входу в грудну клітку виконується операція Тернера (Turner; transhiatal esophagectomy): лапаротомія, мобілізація стравоходу через hiatus thoracicus, шийний етап мобілізації через розтин по передньому краю лівого кивального м'яза, резекція стравоходу, накладання анастомозу між шлунком, адаптованим у вигляді трубки і проведеним краніально через hiatus thoracicus, і куксою шийного відділу стравоходу.

Езофагектомію виконують при значному місцевому поширенні пухлини. Для пластики використовують шлунок (велику

кривизну) або відрізок товстої чи тонкої кишки.

В останні роки езофагектомію виконують із застосуванням мінімальноінвазивної відеоендоскопічної хірургічної техніки.

Завдяки ендоскопічній техніці можна діагностувати ранній рак стравоходу на стадії Tis–T1. При цьому використовують хромоендоскопію: обробляють розчином йоду підозрілі ділянки слизової. Нормальна слизова забарвлюється в зеленувато-коричневий колір, а диспластична і злоякісна – залишається незабарвленою. З цих ділянок беруть біопсію. Глибину інвазії в слизову і підслизовий шар оцінюють також шляхом ендоскопічної ультрасонографії. При гістологічному і сонографічному підтвердженні глибини інвазії на рівні Tis–T1, оперативне лікування здійснюють шляхом ендоскопічної електрорезекції ураженої слизової стравоходу. Така лікувальна тактика ґрунтується на тому, що ураження регіонарних лімфовузлів відмічається лише в 4 % випадків при злоякісному процесі на рівні слизової і зростає до 35 % у випадках поширення пухлини в підслизовому шарі.

Паліативні і симптоматичні методи.

Лазерна реканалізація просвіту стравоходу. На пухлину, яка obtурує просвіт, через волоконно-оптичний провідник подається лазерний промінь (Nd-YAG) у пульсуючому режимі, яким, руйнуючи пухлину, можна відновити просвіт стравоходу не менш як до 12 мм у діаметрі (при такому просвіті ще немає дисфагії). У 80 % пацієнтів хороший паліативний ефект спостерігається протягом 8-10 тижнів, потім процедуру можна повторити.

Фотодинамічна лазерна терапія (ФЛТ). Цитотоксична дія ФЛТ ґрунтується на штучно викликаному процесі фотохімічного окислення всередині злоякісної клітини. Методика проведення: за 24-48 год. до сеансу ФЛТ хворому вводиться (в/в) фотосенсибілізатор (наприклад: гематопорфірин або фотофрин), який має властивість вибірково накопичуватися в злоякісних клітинах. Сеанс ФЛТ здійснюють шляхом опромінення (через фібро-оптичний провідник) поверхні пухлини низькоенергетичним лазерним променем червоного спектру. При

цьому пухлина, на відміну від здорової тканини, має характерну флюоресценцію. Під впливом лазерної енергії активується фотосенсибілізатор, в результаті чого й розпочинається процес фотохімічної деструкції злоякісних клітин. Клінічно це проявляється зменшенням об'єму пухлини і відновленням стравохідної прохідності. В деяких випадках первинно неоперабельна карцинома під впливом кількох сеансів ФЛТ стає операбельною.

Лазерна фотофлюоресценція використовується також для ранньої діагностики раку стравоходу, в тому числі й того, який виникає на фоні езофагіту Барретта. В цих випадках ФЛТ ефективна як для лікування карциноми, так і самого езофагіту.

Ендопротези. Приблизно у 15 % пацієнтів існують показання до встановлення в стравохід трубчастого ендопротеза. Розроблено декілька типів езофагальних протезів, які вводяться під контролем ендоскопа або з допомогою бужа. Після цього значно покращується якість життя пацієнта: відновлюється ковтання їжі, ліквідуються симптоми, пов'язані з езофаготрахеальною норницею. Однак в 10-25 % випадків бувають ускладнення після встановлення ендопротеза: перфорація, дислокація едопротеза, некроз стінки стравоходу, кровотеча, обструкція просвіту протезної трубки стороннім тілом та ін.

Гастростома – симптоматична операція для ентерального харчування хворого, яка виконується у випадку нерезектабельної обтуруючої пухлини стравоходу.

Променева терапія.

Променева терапія (50-70 Гр) дає непогані безпосередні результати в 20-50 % випадків при пухлинах стравоходу довжиною менше 5 см. Кращий лікувальний ефект отримують при пухлинах шийного відділу стравоходу, де радіотерапія може бути методом вибору.

Телегамматерапія низькими сумарними дозами (33-40 Гр) в доопераційний або післяопераційний період не покращує показників 5-річного виживання порівняно з одним лише хірургічним методом.

При застосуванні променевої терапії (45-50 Гр) з паліативною метою (пухлина > 5 см) спостерігається хороший короткочасний ефект в 75 % випадків; середня тривалість життя при цьому становить 9-12 місяців.

Ускладнення після застосування променевої терапії: болюче ковтання, посилення дисфагії, езофагіт, кровотеча, перикардит, пневмоніт, поперечний мієліт, нориця, стеноз.

Хіміотерапія.

Неоад'ювантна (доопераційна) хіміотерапія різними комбінаціями цитостатиків (5-FU, Cisplatin, Mitomycin, Bleomycin, Vindesine, Adriamycin) є ефективною у 50 % пацієнтів. При цьому середня тривалість життя після операції становить 9-18 місяців.

ECF схема: Epirubicin 50 мг/м² у 1-й день, Cisplatin 60 мг/м² в 1-й день, тривала внутрішньовенна інфузія 5-FU 1000 мг/м² (1-5 дні). Цикли ПХТ повторюють кожні три тижні; ефективність 57 %.

Комбіноване лікування.

Доопераційна хіміо-променева терапія: 5-FU 1000 мг/м², Cisplatin 75 мг/м² (або 5-FU, Mitomycin-C) разом із променевою терапією (40-50 Гр) + операція. Середня тривалість життя при такій схемі лікування становить 14-16 місяців; показник 5-річного виживання складає 27 % (при плоскоклітинній карциномі), 3-річного – 32 % (при аденокарциномі).

Агресивна радіохіміотерапія без хірургічного втручання: 4 курси хіміотерапії (Cisplatin 75 мг/м² у 1-й день і 5-FU 1000 мг/м² в 1–4 день) на фоні променевої терапії (50 Гр) дозволяють досягти майже 80 % клінічної відповіді на лікування і 25-47 % дворічного виживання.

Комбінована хіміо-променева терапія (в т.ч. передопераційна) розглядається тепер як стандартний режим у лікуванні раку стравоходу.

Диспансерне спостереження

Пацієнти після радикальної операції повинні оглядатися онкологом щотири місяці протягом перших двох років, далі через кожних півроку. В об'єм диспансерного обстеження входить:

рентгенографія органів грудної порожнини, ЕФГС, контрастна езофагографія (кожних півроку), УЗД печінки і позаочеревинних лімфовузлів, загальний аналіз крові. При необхідності – КТ, ЯМР, сканування кісток. При виявленні рецидиву чи метастазів питання подальшої тактики лікування вирішується онкохірургом, хіміотерапевтом і радіологом.

Прогноз

У хворих на рак стравоходу прогноз несприятливий. Більшість пацієнтів помирає протягом 6-12 місяців. Загальне 5-річне виживання, за даними спеціалізованих клінік, становить 12 %; якщо процес локальний (T1-2), то 5-річне виживання – 26 %.

Покращити результати лікування хворих можливо за таких умов: створення державної програми скринінгу злоякісної патології шлунково-кишкового тракту, формування груп підвищеного ризику, обстеження цих пацієнтів у спеціалізованих центрах зі застосуванням сучасних діагностичних і лікувальних технологій.

Література

1. Ганул В.Л., Киркилевский С.И., Крахмалев С.Н. и др. Тридцатилетний опыт хирургического лечения больных раком пищевода (к 150-летию первой операции при раке пищевода) // Онкология. – 1999. – № 1. – С. 65-68.
2. Ганул В.Л., Киркилевский С.И., Смоленка И.И. Комбинированное и комплексное лечение больных раком легкого и грудной части пищевода // Онкология. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 29-33.
3. Al-Sarraf M., Martz K., Herskovic A. et al. Progress report of combined chemo-radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study // Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15. – P. 277-284.
4. Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P. et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 161-167.
5. De Vita F., Orditura M., Infusino S., Martinelli E. et al. Preoperative

- chemo-radiotherapy for carcinoma of the esophagus // *Tumori.* – 2001. – Vol. 87. – S. 24-27.
6. Flamen P., Van Cutsem E., Lerut A., Cambier J.P. et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer // *Annals of Oncology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 361-368.
 7. Ilson D.H. Esophageal Cancer: New Developments in Systemic Therapy // *ASCO Educational Book.* – Alexandria, VA, 2002. – P. 212– 220.
 8. Luketich J.D., Friedman D.M., Weigel T.L., Meehan M.A. et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 1133-1137.
 9. Luketich J.D., Nguyen N.T., Weigel T.L., Keenan R.J. et al. Photodynamic therapy for treatment of malignant dysphagia // *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* – 1999. – Vol. 9. – № 3. – P. 171-175.
 10. Mayer R.J. Esophageal Cancer: Primary Management of Local-Regional Disease // *ASCO Educational Book.* – Alexandria, VA, 2002. – P. 207– 211.
 11. Nishimaki T., Suzuki T., Kuwabara S. et al. Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer // *J Am Coll Surg.* – 1998. – Vol. 186 (№3). – P. 306-312.
 12. Pathirana A., Poston G.J. Lesson from Japan – endoscopic management of early gastric and oesophageal cancer // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2001. – Vol. 27. – P. 9-16.
 13. Sutton C.D., White S.A., Marshall L.J., Berry D.P., Veitch P.S. Endoscopic-assisted intrathoracic oesophagogastrotomy without thoracotomy for tumours of the lower oesophagus and cardia // *European Journal of Surgical Oncology.* – 2002. – Vol. 28. – P. 46-48.
 14. Van Dijkum E.J.N, de Wit L.Th., Van Delden O.M., et al. Staging laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in more than 400 patients with upper gastrointestinal carcinoma // *Journal of the American College of Surgeons.* – 1999. – Vol.189, No 5. – P. 459-465.
 15. Wallace M.B. Optimal Staging Strategies for Carcinoma of the Esophagus: Does it make a difference? // *ASCO Educational Book.* – Alexandria, VA, 2002. – P. 221– 226.
 16. Whyte R., Orringer M.B. Surgery for Neoplasms of the Esophagus // in: *Atlas of Surgical Oncology* / Edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – P. 401-418.

Розділ IX

РАК ШЛУНКА

Епідеміологія

В Україні рак шлунка (РШ) займає третє загальне місце серед онкологічної патології (у чоловіків – друге, у жінок – четверте). Щороку діагностується понад 15 тис. нових випадків. Загальна захворюваність становить 30,8 на 100 тис. населення: у чоловіків – 39,9; у жінок – 22,9 (1999). Вікові особливості: починаючи з 40 років захворюваність на рак шлунку стрімко зростає з 19 до 230 випадків на 100000 чоловічого населення у віковій групі 70-79 років; захворюваність у жінок у даному віковому інтервалі вдвічі менша, відповідно 9,9 і 110 випадків на 100 тис.

Близько 13 тисяч пацієнтів помирає щорічно, що становить в середньому 25 випадків на 100 тис. населення. В структурі онкологічної смертності рак шлунка займає друге місце як у чоловіків (33,3), так і в жінок (17,8). Протягом одного року з моменту встановлення діагнозу помирає 66 % хворих. Відносний показник 5-річного виживання становить 13,2 % (1999).

Епідеміологія РШ в різних країнах і географічних зонах досить різноманітна. Наприклад, в Японії рак шлунка займає перше місце по смертності серед злоякісних пухлин, а захворюваність серед чоловіків досягає 80/100000.

У США і Канаді спостерігається цікава трансформація захворюваності. У 30-х роках ХХ століття рак шлунка в цих країнах займав перше місце, захворюваність була 35 випадків на 100 тис. населення. Впродовж п'ятдесяти років захворюваність зменшувалась і у 80-х роках вона була вже на рівні 9/100000. Тепер РШ навіть не входить у десятку найпоширеніших раків. Хоча в 2000 році в США було діагностовано 21500 хворих на РШ, а померло 13 тисяч (10-е місце по смертності). П'ятирічне виживання пацієнтів із РШ, які отримали спецікування, становить 21 %.

Етіологія та фактори ризику

1. Алкоголь, низький рівень споживання білків і жирів, консервовані продукти є дієтичними факторами ризику. Нітрати знаходяться в консервованих продуктах: замаринованих, засолених, вуджених. При вживанні цих продуктів нітрати перетворюються в нітрити, а потім у нітрозаміни, які є потенційними канцерогенами. Щоб уникнути цього краще продукти зберігати замороженими. Свіжі фрукти і овочі, які містять вітаміни А і С, сповільнюють процес перетворення нітратів у нітрозаміни.

2. Спадкові та генетичні фактори: сімейний анамнез; А(II) група крові; аутосомно-домінантний синдром Пейтца-Йегерса (Peutz-Jeghers).

3. Хвороби шлунка: перніціозна анемія, ахлоргідрія і атрофічний гастрит (5-10 % ризику); хвороба Менетріє (гіпертрофічний гастрит); поліпи шлунка (гіперпластичний, аденоматозний, ворсинчастий, запальний); хронічна виразка шлунка; дисплазія епітелію, метаплазія.

4. Інфекція *Helicobacter pylori* асоціюється з високим ризиком розвитку аденокарциноми. *H. pylori* знаходять у 65 % хворих із локалізацією раку в тілі шлунка й антральному відділі, та в 38 % хворих при карциномах кардіального відділу.

5. Хірургічний анамнез: резекція шлунка з приводу виразкової хвороби асоціюється з віддаленим (через 15-20 і більше років) ризиком розвитку раку.

6. Іонізуюча радіація.

7. Вік понад 50 років; чоловіча стать; низький соціально-економічний статус; шкідливі професійні фактори (у шахтарів, шоферів, працівників сільського господарства, на виробництві кольорових металів, азбесту, гуми).

Скринінг

Найпереконливіший досвід скринінгу населення стосовно раку шлунка є в Японії. Флюорографія шлунка разом із фіброгастроскопією дозволили реально змінити на краще ситуацію. Якщо в 50-х роках ХХ століття ранній рак шлунка (ураження

на рівні слизової і підслизової) виявлявся лише в 3,8 % випадків, то в 90-х роках цей показник становив майже 40 %. Такі пацієнти більш як в 90 % випадків переживали п'ять років.

На жаль, в Україні немає державної програми скринінгу, хоча смертність від раку шлунка знаходиться на другому місці серед усієї злоякісної патології.

Клінічні ознаки раку шлунка

Ознаки хвороби в процесі розвитку від раннього до маніфестного раку проявляються загальними неспецифічними і значно пізніше – характерними симптомами, залежно від локалізації і форми росту пухлини. Приблизно 25 % пухлин локалізується в тілі шлунка, 45-50 % – у дистальному і 25-30 % – у проксимальному відділах. На виразково-інфільтративну форму росту припадає 75 % пухлин шлунка, поліпоподібний (екзофітний) рак – 10 %, скірозний – 10 %, поверхневий рак – 5 %.

Більшість пацієнтів на початку захворювання відчувають невизначений дискомфорт, застій чи переповнення шлунка, швидке відчуття ситості після прийняття невеликої порції їжі, часто буває відрижка, іноді – блювання. У 5-10 % хворих переважають симптоми пептичної виразки шлунка, ще в 10 % хворих основними симптомами є ознаки хронічної хвороби: загальна слабкість, анемія, втрата ваги. У деяких пацієнтів захворювання вперше проявляється критичними станами: кровотечею, перфорацією, гострою обструкцією кардіального чи пілоричного відділу шлунка.

Основні ознаки маніфестного раку шлунка: прогресуюча втрата ваги (80 % пацієнтів), біль (60 %), диспептичний синдром (40 %), анорексія, блювання (43 %), загальна слабкість, анемія (40 %), дисфагія. Ті чи інші симптоми виходять на перший план залежно від розміщення пухлини. При ураженні кардіального відділу шлунка: дисфагія, біль, регургітація, схуднення. При локалізації пухлини в тілі або дні шлунка: анорексія, втрата ваги, анемія, біль. Якщо уражений пілороантральний відділ: диспептичний синдром, блювання (після якого хворий відчуває полегшення), біль, схуднення.

Діагностика

Клінічне обстеження

Огляд, пальпація і аускультация живота. Ранній (поверхневий) рак фізикально не визначається. Маніфестний рак: шкіра бліда, суха (зневоднення), інколи видно розширені підшкірні вени, слабовиражена підшкірно-жирова клітковина, западання живота (при карциномі кардіального відділу), “повний” шлунок і опущення його нижньої границі до рівня пупка і нижче (ураження пілоричного відділу), пальпація пухлини в епігастрії (карцинома тіла чи пілороантрального відділу), “великий” приплюснутий живіт – ознака асцити. Далі здійснюється пальпація і перкусія печінки (гепатомегалія, жовтяниця), огляд і пальпація пупка (метастаз сестри Джозеф), аксиллярних лімфовузлів (метастаз Irish), надключичних (метастаз Вірхова), гінекологічне обстеження (метастази Крукенберга в яєчники), пальцеве дослідження прямої кишки (метастаз Шніцлера в дугласовий простір).

Із паранеопластичних синдромів найчастіше зустрічаються *Acanthosis nigricans* (55 % випадків появи цього акантозу асоціюється з карциномою шлунка), поліміозит, дерматоміозит, тромбофлебіт, кільцеподібна еритема.

Інструментальні методи

1. Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) з біопсією пухлини дозволяє в 95 % випадків верифікувати діагноз при екзофітних карциномах, і в 50 % – при інфільтративних. ФГДС є основним методом у діагностиці раннього (Tis, T1) раку шлунка.

Ендоскопічна класифікація раннього (поверхневого) раку шлунка (1962): Тип I – поліпoidний ріст. Тип II – плоский поверхневий ріст карциноми (IIa – дещо виступає над слизовою, IIb – на рівні слизової, IIc – з незначною пролябациєю слизової). Тип III – виразковоподібний ріст. Глибина інвазії пухлини визначається шляхом ендоскопічної сонографії з використанням ультразвукових датчиків з частотою від 7,5 до 20 МГц. З метою візуалізації місця біопсії підозрілі ділянки слизової обробляються 0,1 % розчином індигокарміну (хромоендоскопія).

2. Рентгенівські методи: а) контрастна (з барієм) гастроскопія/графія діагностично ефективна більш як у 90 % випадків; б) флюорографія шлунка для масового скринінгового обстеження населення; в) рентгенографія органів грудної порожнини; г) комп'ютерна томографія грудної і черевної порожнини.

3. УЗД органів черевної порожнини (метастази в печінку, позаочеревинні лімфовузли, яєчники).

4. Лапароскопія (для встановлення ступеня поширення процесу, коли не планується оперативне лікування).

5. Лапароцентез (цитологічне дослідження асцитичної рідини).

Шляхи поширення і метастазування

а) пряме поширення пухлини на прилеглі структури (сальник, підшлункову залозу, поперекову ободову кишку, селезінку) спостерігається в 27 % хворих;

б) метастази в лімфовузли регіонарні та віддалені (50-60 % хворих). При злоякісному ураженні лише слизової регіонарні метастази виявляються в 5 % випадків, а при ураженні підслизового шару – в 10-20 %.

в) гематогенні метастази (35 % хворих);

г) імплантаційні метастази (у яєчники – 10 %, в очеревину дугласового простору).

На момент встановлення діагнозу більш ніж у 80 % випадків злоякісний процес уже знаходиться за межами стінки шлунка. Найчастіше метастазами (M1) уражаються печінка (45 %), очеревина (25 %), легені (20 %), надниркові залози (12 %), підшлункова залоза (10 %), кістки (5 %), ЦНС (2 %).

Гістологія. Різні варіанти аденокарцином складають 95 % усіх злоякісних пухлин шлунка. Серед інших: лімфоми (3 %), лейоміосаркоми (1 %), плоскоклітинний рак (1 %).

Аденокарциному морфологічно поділяють на кишковий, дифузний і змішаний типи (класифікація Lauren). Кишковий виникає в тілі та дистальній частині шлунка і характеризується повільним перебігом, прогностично кращий, ніж дифузний тип, який локалізується в проксимальній частині шлунка, має швидкий ріст з ураженням усіх шарів стінки шлунка.

Макроскопічно за формою росту рак шлунка поділяють на

екзофітний (поліпоподібний), ендофітний (виразково-інфільтративний, дифузно-інфільтративний) і мезофітний (змішана форма росту).

TNM класифікація раку шлунка (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

T_x – первинна пухлина не може бути визначена

T₀ – немає ознак первинної пухлини

T_{is} – карцинома *in situ*: внутрішньоепітеліальна пухлина без інвазії базальної мембрани

T₁ – пухлина інфільтрує базальну мембрану або підслизовий шар

T₂ – пухлина проростає у м'язовий або субсерозний шар:

T_{2a} – пухлина поширюється на м'язовий шар

T_{2b} – пухлина поширюється на субсерозний шар

T₃ – пухлина пенетрує серозну оболонку (вісцеральну очеревину) без інвазії в сусідні структури

T₄ – пухлина поширюється на сусідні структури (селезінку, попереково-ободову кишку, печінку, діафрагму, підшлункову залозу, черевну стінку, надниркові залози, нирки, тонкий кишечник, ретроперитоніум)

N – регіонарні лімфатичні вузли*:

N_x – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N₀ – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N₁ – метастатичне ураження від одного до шести лімфатичних вузлів:

N_{1a} – метастатичне ураження лімфовузлів лише в позиціях 1-6 (див примітку)

N_{1b} – метастатичне ураження лімфовузлів також у позиціях 7-12

N₂ – метастатичне ураження від семи до п'ятнадцяти лімфатичних вузлів:

N_{2a} – метастатичне ураження лімфовузлів лише в позиціях 1-6

N2b – метастатичне ураження лімфовузлів також у позиціях 7-12

N3 – метастази більше ніж у 15 лімфатичних вузлах:

N3a – метастатичне ураження лімфовузлів лише в позиціях 1-6

N3b – метастатичне ураження лімфовузлів також у позиціях 7-12

Примітка. – ***Нумерація позицій регіонарних лімфовузлів** (Японська класифікація, 1998):

перигастральні: 1) паракардіальні справа, 2) паракардіальні зліва, 3) вздовж малої кривизни, 4) вздовж великої кривизни, 5) супрапілоричні, 6) інфрапілоричні;

лімфовузливожашлунка: 7) вздовж лівої шлункової артерії, 8) вздовж загальної печінкової артерії, 9) навколо черевного стовбура, 10) у воротах селезінки, 11) вздовж селезінкової артерії, 12) в гепатодуоденальній зв'язці.

Ураження ретропанкреатичних, мезентеріальних і параоартальних лімфовузлів класифікується як M1.

M – віддалені метастази:

Mx – наявність віддалених метастазів не можна визначити

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – віддалені метастази

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Стадії	T	N	M	T	N	M	США, %	Німеч- чина, %	Японія, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Стадія 0	Tis	N0	M0						
Стадія IA	T1	N0	M0				59	85	100
Стадія IB	T1	N1	M0	T2a,b	N0	M0	44	69	90
Стадія II	T1 T3	N2 N0	M0 M0	T2a,b	N1	M0	29	44	72
Стадія IIIA	T2a,b T4	N2 N0	M0 M0	T3	N1	M0	15	29	48

Продовження табл.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Стадія ІІВ	T3	N2	M0				9	18	29
Стадія ІV	T4 Будь- яке T	N1-3 будь- яке N	M0 M1	T1-3	N3	M0	3	9	11,5
Разом:							17,5	36,5	63,6

Групування за стадіями**5-річне виживання***Приклади клінічного діагнозу.*

1. Аденокарцинома тіла шлунка (на малій кривизні) T2 Nx M0.
2. Аденокарцинома антрального відділу шлунка T3NxM0, субкомпенсований пілоростеноз.

Після операції заключний діагноз встановлюється на основі морфологічного дослідження видалених регіонарних лімфатичних вузлів і визначення глибини інвазії пухлини в стінку шлунка (pTNM). Тоді варіант (1) клінічного діагнозу в заключній формі може виглядати таким чином: Аденокарцинома тіла шлунка (малої кривизни) pT2bN1M0G2, II стадія. А в другому випадку заключний діагноз може бути таким: Аденокарцинома антрального відділу шлунка pT3N2M0G2, ІІВ стадія.

Лікування**Хірургічні методи.**

Радикальна операція – це єдиний спосіб тривалого продовження життя. В Японії, де на ранній стадії діагностується більше 30 % карцином, показник 5-річного виживання таких пацієнтів становить понад 90 %. При високодиференційованих карциномах з ураженням лише слизової Тип I-IIab (до 2 см в

діаметрі) і Тип Іс (до 1 см) застосовують ендоскопічну електрорезекцію слизової або ендоскопічну лазерну (Nd-YAG) вапоризацію. При пухлинах більшого діаметра, залежно від їхньої локалізації і гістологічної структури, виконують лапароскопічну крайову резекцію стінки шлунка або лапароскопічну інтрагастральну резекцію ураженої слизової; лапароскопічну резекцію шлунка або просту лапаротомну резекцію.

Три типи *радикальних* операцій застосовують у хірургії раку шлунка: проксимальну субтотальну резекцію, гастректомію і дистальну субтотальну резекцію.

Проксимальний відділ: а) екзофітна пухлина I стадії – проксимальна субтотальна резекція шлунка; б) екзофітна пухлина II-III стадії або інфільтративна карцинома I-III стадії – гастректомія.

Тіло шлунка: екзофітні та інфільтративні карциноми I-III стадії – гастректомія.

Дистальний відділ: а) екзофітна пухлина I стадії – дистальна субтотальна резекція шлунка; б) екзофітний рак II-III стадії або інфільтративний рак I-III стадії – гастректомія.

Залежно від типу операції видаляють великий і малий сальники, регіонарні лімфоколектори та здійснюють ревізію (візуально-пальпаторно чи за допомогою радіозонда) відповідних басейнів лімфогенного метастазування. Резекція шлунка з D2-дисекцією вважається стандартом у хірургії шлункових карцином. При наявності метастатичного ураження лімфовузлів за межами регіонарного лімфовідтоку виконують *розширену* операцію, так звану D3-дисекцію.

Лімфатичні вузли об'єднані в групи відповідно до лімфодренування ними тієї чи іншої частини шлунка. Видалення першої, другої чи третьої групи лімфовузлів позначається як D1, D2 і D3 дисекція (у літературі ще зустрічається старе позначення R1-3).

Розподіл груп лімфатичних вузлів. Проксимальна третина шлунка: група D1 (лімфовузли в позиціях 1-4), група D2 (5-11), група D3 (12 та інші, що класифікуються як M1). Середня третина шлунка: група D1 (лімфовузли в позиціях 1, 3-6), група D2 (2, 7-11), група D3 (12 та інші, що класифікуються як M1).

Дистальна третина шлунка: група D1 (лімфовузли в позиціях 3-6), група D2 (1,7-9), група D3 (2, 10-12 та інші, що класифікуються як M1).

У випадках проростання пухлини в прилеглі органи (підшлункову залозу, селезінку, попереково-ободову кишку) виконуються *комбіновані* операції з видаленням або резекцією частини цих органів.

Післяопераційні ускладнення: нагноєння лапаротомної рани, розходження анастомозів, абсцеси в черевній порожнині, анемія, післяопераційне виснаження, демпінг-синдром, анастомозит, рефлюкс-езофагіт, гастрит кукси, функціональні розлади органів травлення, астенізація нервової системи та ін.

Паліативні та симптоматичні операції

Паліативна резекція виконується при гострій кровотечі, спричиненій розпадом пухлини, або при перфорації стінки шлунка пухлиною на фоні метастатичного поширення процесу у внутрішні органи. При цьому слід виконувати лише просту резекцію шлунка для того, щоб ліквідувати гостру хірургічну патологію.

Симптоматичні операції ліквідовують симптоми непрохідності:

- а) гастростомія – при ураженні кардіального відділу шлунка з obturaцією просвіту стравоходу;
- б) гастроентероанастомоз, єюностомія – при раку антрального відділу з декомпенсованим пілоростенозом.

Реканалізація кардії шляхом деструкції obturуючої пухлини високоенергетичним лазерним променем (через фіброгастроскоп).

Фотодинамічна лазерна терапія (через фіброгастроскоп) на стенозуючі пухлини кардіального і антрального відділів шлунка.

Хіміотерапія

Цитостатична хіміотерапія може застосовуватися в кількох режимах як неoad'ювантна, периопераційна, післяопераційна та паліативна.

Найбільш вживані схеми:

– Folinic acid (200 мг/м²) + 5-Fluorouracil (375 мг/м²) щодня

- 5 днів, повторювати кожних три тижні;
- FAMTX: 5-Fluorouracil + Methotrexate + Adriamycin;
 - ELF: Etoposide 120 мг/м² + Folinic acid 300 мг/м² + 5-Fluorouracil 500 мг/м², 1-3 дні;
 - Cisplatin (100 мг/м², 1-3 днів) + 5-Fluorouracil (1000 мг/м², 1-5 днів, 24-годинна інфузія);
 - EAP: Etoposide 125 мг/м² – 4-й, 5-й, 6-й день + Adriamycin 20 мг/м² 1-й, 7-й день + Cisplatin 40 мг/м² 2-й і 8-й день;
 - Xeloda (Capecitabine) 1250 мг/м² per os, два рази на добу, 1-14 дні; повторювати кожних три тижні.

Хіміотерапія ефективна, тобто відмічається повна або часткова регресія пухлини, в 26-55 % випадків. Вважається, що покращити результати можна завдяки застосуванню суперселективної внутрішньоартеріальної методики доставки до пухлини цитостатичних препаратів.

Променева терапія

Телегамматерапія в передопераційний період потенційно підвищує резектабельність первинно нерезектабельних пухлин (дані японських авторів).

Післяопераційна променева терапія (45 Гр) сприяє зменшенню рецидивів (які спостерігаються в 50-80 % пацієнтів), однак ще немає переконливих даних щодо цього.

В останнє десятиріччя, у зв'язку з появою мобільних лінійних прискорювачів (Novac7, Moberton), почали застосовувати інтраопераційну променеву терапію. При цьому після резекції шлунка і перед накладанням анастомозів на ложе пухлини і проекцію черевного стовбура підводиться однократно висока доза енергії електронів (10-15 Гр).

Комбіноване лікування із застосуванням променевої і хіміотерапії призначається при місцево поширеній, неоперабельній карциномі шлунка (при цьому необхідно враховувати індекс Карновського: див. розділ “Рак легень”).

Диспансерне спостереження

Після радикального лікування пацієнт оглядається онкологом що три місяці протягом двох років, далі два рази на рік. Інструментальне обстеження: ендоскопія (1-й рік – щокварталь-

но; потім – два рази на рік); рентгенографія шлунково-кишкового тракту (раз у півроку); рентгенографія органів грудної порожнини (раз у півроку); УЗД органів черевної порожнини (що три місяці – в перші два роки, далі – раз на півроку); обстеження прямої кишки та яєчників; при необхідності КТ, сканування кісток; лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, РЕА (раковоембріональний антиген) здійснюють щоквартально в перші два роки.

При виявленні рецидиву чи метастазів подальший план лікування узгоджується з онкохірургом, хіміотерапевтом і радіологом.

Прогноз

Прогноз у хворих на рак шлунка в загальному несприятливий. Найважливіші прогностичні фактори це: стадія, метастази в лімфовузли, ступінь диференціації пухлини. В Україні рак шлунка I-II стадії діагностується в 19,8 % хворих, III стадія – в 35,9 %, четверта – в 37,6 % хворих (1995). Проблеми ранньої діагностики в нашій країні очевидні. Лише раннє виявлення раку і радикальне лікування сприяють продовженню життя. П'ятирічне післяопераційне виживання при I, II, III стадії РШ становить відповідно 70, 43 і 16 %.

Література

1. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
2. Атлас хірургічних операцій і маніпуляцій / за ред. Л.Я. Ковальчука, В.М. Поліщука та ін. – Тернопіль-Рівне: “Вертекс”, 1997. – 428 с.
3. Золлингер Р., Золлингер Р.М. Атлас хирургических операций. – М.: Доктор и К°, 2002. – 425 с.
4. Попович А.Ю., Бондарь В.Г., Заика А.И. Рак желудка сегодня: профилактика, диагностика, лечение // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 118-123.
5. Щепотин И.Б., Эванс С.Р.Т. Перспективы применения химиотерапии у больных с неоперабельным раком желудка // Онкология. – 2001.

- Т.3, №2-3. – С. 191-195.
6. Atlas of Surgical Oncology / Edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. – 810 p.
 7. Glehen O., Beaujard A.C., Romestaing P., Sentenac I., et al. Intraoperative radiotherapy and external beam radiation therapy in gastric adenocarcinoma with R0-R1 surgical resection // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 26 (Suppl. A). – S.10-12.
 8. Hochwald S.N., Brennan M.F., Klimstra D.S. et al. Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer? // *Annals of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 6, No 7. – P. 664-670.
 9. Macdonald J.S. Gastric cancer // *ASCO Educational Book*. – Alexandria, VA, 2001. – P. 77-80.
 10. McCulloch P. How I do it: D2 gastrectomy // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2002. – Vol.28, No.7. – P. 738-743.
 11. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Sano T., Katai H. Optimum resection with lymph node dissection for gastric cancer // in: *Surgery for Gastrointestinal Cancer* / Edited by: H.J. Wanebo. – Philadelphia – New York: Lippincott-Raven, 1997. – P. 319-325.
 12. Nishi N., Ishihara S., Nakajima T. et al. Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994 // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 1995. Vol. 121. – P. 535-541.
 13. Pathirana A., Poston G.J. Lesson from Japan – endoscopic management of early gastric and oesophageal cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 27. – P. 9-16.
 14. Shimoyama S., Joujima Y., Oohara T., Kaminishi M. Dual roles of peptic ulcer in the carcinogenesis or extension of early gastric cancer // *Annals of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 6, No 5. – P. 495-499.
 15. Volpe C.M., Driscoll D.L., Douglass H.O. Outcome of patients with proximal gastric cancer depends on extent of resection and number of resected lymph nodes // *Annals of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 7. – P. 139-144.
 16. Yokota T., Kunii Y., Saito T., Teshima S. et al. Prognostic factors of gastric cancer tumors of less than 2 cm in diameter: rationale for limited surgery // *EJSO*. – 2002. – Vol. 28. – P. 209-213.

Розділ X РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

Епідеміологія

В Україні щороку майже в 9 тис. хворих діагностується рак ободової кишки, захворюваність становить 17,7 випадків на 100 000 населення (1999). Серед чоловіків ця патологія займає сьоме місце, а серед жінок – шосте в загальній структурі онкологічної захворюваності. Вікові особливості: починаючи з 50 і до 80 років, захворюваність стрімко зростає з 20 випадків до 140/100000 у чоловіків, і з 18 до 78/100 000 у жінок.

Смертність становить 11,8/100000, це означає, що майже 6 тис. хворих на рак ободової кишки помирають щороку. При цьому впродовж одного року з моменту встановлення діагнозу помирає 48,7 % первинних хворих. В Україні відносний показник 5-річного виживання всього 26,5 % (1999).

У США в 2000 році було діагностовано майже 94 тис. випадків раку ободової кишки. У чоловіків – 43,4 тис., у жінок – 50,4 тис. Померло близько 45 тис. хворих. Колоректальний рак за показниками захворюваності і смертності займає третє місце як серед чоловічого, так і серед жіночого населення США. Наприкінці 90-х років XX століття п'ятирічне виживання пацієнтів на рак ободової кишки становило 62 %, в порівнянні з 50 % в 70-х роках ($p < 0,05$).

Етіологія і фактори ризику

За останні два десятиліття досягнуто значного прогресу в розумінні етіології раку товстої кишки. Тепер вважається, що приблизно 8 % раку цієї локалізації мають спадкове походження, а 92 % – спорадичне, однак це досить умовно, тому що 15-20 % пухлин серед спорадичних карцином мають компонент спадковості.

1. Поліпи. Гістологічно розрізняють гіперпластичні та аденоматозні поліпи (їх співвідношення 10:1). Гіперпластичні – це доброякісні утвори у слизовій кишки, а саме: власне гіпер-

пластичні поліпи, ретенційні поліпи, гамартоми, лімфогранульоми, запальні поліпи.

Аденоматозні поліпи небезпечні можливістю переродження в рак. Злоякісний потенціал їх залежить від гістологічного типу і розмірів. Ворсинчастий аденоматозний поліп має 20 % ризику злоякісної трансформації, ворсинчасто-тубулярний – 10 %, тубулярний – 3 %. Злоякісний потенціал поліпів розмірами менше 1 см становить всього 1 %, при розмірах 1-2 см – 3 %, понад 2 см – 7,5 %. Неліковані поліпи розміром більше 1 см мають 2,5 % ризику злоякісного переродження протягом п'яти років, 8 % ризику впродовж 10 років і 24 % ризику при 20-річному анамнезі. Поліпи з вираженою дисплазією перероджуються в рак через 3-4 роки, а з незначною атипією – через 10-12 років. Ось чому рекомендується здійснювати біопсію або електровисічення поліпа(ів) під час колоноскопії. Подальша тактика лікування повинна ґрунтуватися на основі морфологічного дослідження поліпа.

2. Генетичні фактори.

- а) канцерогенез спорадичного раку товстої кишки включає серію генетичних альтерацій домінантно-активних протоонкогенів (K-ras, c-myc) та інактивацію тумор-супресорних генів (APC на хромосомі 5q, p53 на хромосомі 17p, DCC на хромосомі 18).
- б) спадковий неполіпозний сімейний рак становить близько 5 % від усіх злоякісних утворів у товстій кишці (аутосомно-домінантне захворювання, MMR-генні мутації на хромосомах 2p, 3p). Його поділяють на два типи: Лінч I – це коли в сім'ях виникає лише рак товстої кишки, Лінч II – сім'ї, в яких діагностуються злоякісні пухлини ендометрію, яєчників, нирок, шлунка, підшлункової залози і товстої кишки;
- в) сімейний аденоматозний поліпоз (аутосомно-домінантний синдром; один випадок на 10 тис. населення) виникає в результаті мутацій APC-гена на хромосомі 5q. Поліпи цього походження мають високий злоякісний потенціал, майже в усіх осіб розвивається рак до 55-річного віку.

Інші сімейні поліпоз:

Синдром Гарднера – поліпи товстої кишки поєднуються з фіброзною дисплазією черепа, надлишком зубів, остеомами, фібромами, атеромами (це аутосомно-домінантний синдром);

Синдром Туркота – аутосомно-домінантний синдром із розвитком гліоми і поліпів кишки;

Синдром Олдфілда – кишковий поліпоз з множинними сальними кістами (аутосомно-рецесивне захворювання);

Синдром Пейтца-Єгерса (Peutz-Jeghers) – множинний дифузний поліпоз шлунково-кишкового тракту.

3. *Виразковий хронічний коліт*. Після 10 років хвороби ризик розвитку раку становить 10-20 %.

4. *Хвороба Крона*. Ризик розвитку раку товстої кишки мінімальний, однак, якщо хвороба виникає у віці до 21 року – ризик збільшується в 20 разів.

5. *Дієта*. Значне споживання тваринних жирів, низький вміст клітковини (фруктів, овочів) в денному раціоні, алкоголь – це фактори, що підвищують ризик розвитку раку.

6. *Онкологічний анамнез* (рак молочної залози, матки, яєчників).

7. *Вік* понад 50 років.

8. *Інші*: виробничі фактори (азбест та ін.), куріння, травми, ожиріння, холецистектомія в анамнезі.

Скринінг

Особи, старші 50 років, підлягають такій програмі скринінгу:

- аналіз калу на приховану кров (гемокульт-тест) щорічно,
- фібросигмоскопія (огляд не менше 60 см кишки) один раз на 5 років,
- колоноскопія один раз на 10 років або іригоскопія/графія + фібросигмоскопія кожних 5–10 років,
- пальцеве обстеження прямої кишки здійснюється щоразу перед ендоскопічним чи рентгенологічним дослідженням.

Особи з помірним ризиком (10-30 %) розвитку раку протягом життя підлягають індивідуальній програмі скринінгу (ге-

мокульт-тест, колоноскопія через кожні 3-5 років, іригографія). До них відносяться родичі першої лінії хворого на рак товстої кишки; особи, у яких було виконано поліпектомії малігнізованих поліпів, операції на товстій кишці (з приводу раку, виразкового коліту, хвороби Крона).

Скринінг осіб з високим ризиком (50%) розвитку раку:

- а) сімейний аденоматозний поліпозний синдром – починаючи з 12-річного віку виконується сигмоскопія, фіброгастроскопія, біопсія, генетичні тести; колоноскопія щорічно, аж поки операція (колектомія) не буде виконана;
- б) ризик виникнення спадкового сімейного раку (неполіпозного) – починаючи з 21-річного віку виконується колоноскопія через кожні два роки, а після 40 років щорічно; генетичні тести, онкогінекологічний скринінг.

Клінічні ознаки раку ободової кишки

Симптоми захворювання залежать від локалізації пухлини. У сліпій кишці та у висхідній частині ободової локалізується $\approx 30\%$ злоякісних пухлин, у попереково-ободовій – $16-20\%$, у низхідній та сигмоподібній $\approx 50\%$. Синхронне ураження виявляється в 3% , а метакронне – в 2% хворих на рак товстої кишки.

Спадковий неполіпозний сімейний рак у 70% випадків локалізується в правій половині кишки, в той час як у лівій половині переважає спорадичний рак і рак, який виникає на фоні сімейного аденоматозного поліпозу.

Симптоми локалізації пухлини в правій половині товстої кишки: тупий біль (75%), загальне нездужання і анемія (30%), втрата ваги і прихована кровоточивість (30% ; позитивний гемокульт-тест, мелена), пальпація пухлини (25%), диспептичні симптоми, блювання, інтоксикація, швидка втомлюваність.

Симптоми, характерні для пухлин лівої половини: хронічний обструктивний синдром (75%), який включає в себе періодичне здуття кишечника, зміну конфігурації живота, чергування запорів і проносів, деформацію калових мас (40%), наявність у них крові і слизу (50%), спазмоподібний біль;

при наростанні явищ обструкції настає гостра кишкова непрохідність (25 %).

Паранеопластичні синдроми:

- Acanthosis nigricans – гіперпігментація шкіри шиї, аксиллярних ділянок і аноректальної зони;
- дерматоміозит, кільцеподібна еритема, тромбофлебіт.

Диференційна діагностика проводиться з такими захворюваннями: виразковим колітом, хворобою Крона, дивертикулітом, периапендикулярним абсцесом, туберкульозом, актиномікозом, ендометріозом, лімфоною, карциною яєчників.

Шляхи поширення і метастазування.

- а) пряме проростання в прилеглі органи і структури, поширення вздовж нервів і судин;
- б) лімфогенне метастазування в регіонарні і віддалені лімфатичні вузли відбувається тоді, коли пухлина проростає за межі м'язового шару;
- в) гематогенні метастази наявні приблизно в 25 % первинних хворих. Найчастіше метастазами уражаються печінка (60-70 %) і легені (25-40 %), далі – кістки в т.ч. хребці (5-10 %), яєчники (3-5 %), надниркові залози (1 %), ЦНС (1 %);
- г) імплантаційні метастази можуть виникати в дистальних відділах ободової кишки, у яєчниках, на очеревині, у ділянці кишкового анастомозу (у післяопераційний період).

Ускладнення: обструкція (кишкова непрохідність), перфорація, перитоніт, кровотеча, уремія, ракова інтоксикація.

Діагностика

1. Огляд, пальпація, перкусія, аускультация живота; пальпація пахвових, надключичних і пахвинних лімфовузлів.
2. Пальцеве обстеження прямої кишки; гінекологічне обстеження у жінок.
3. Рентгенографія органів грудної порожнини.
4. УЗД органів черевної порожнини (печінки, петель кишечника, яєчників).
5. Оглядова рентгенографія черевної порожнини (в екстрених випадках при кишковій непрохідності, перфорації).

6. Ендоскопічні методи: сигмоскопія (ректороманоскопія, фібропроктосигмоскопія) і колоноскопія з біопсією пухлини; ендоскопічна ультрасонографія (для оцінки місцевого поширення пухлини, глибину інвазії в стінку кишки, проростання в сусідні структури, візуалізації лімфовузлів); цистоскопія при ураженні дистальної частини сигми.
7. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини.
8. Іригоскопія, іригографія завжди виконуються при плановій підготовці хворого до операції (необхідно пам'ятати, що 3 % хворих мають синхронний рак товстої кишки).
9. Раково-ембріональний антиген (РЕА) – пухлинний маркер, визначається в крові за допомогою радіоімунного аналізу.

Патогістологія. Аденокарцинома становить 98 % від усіх морфологічних форм раку ободової кишки. Пацієнти з карциномами високого (G1) і середнього ступенів диференціації (G2) мають кращий показник 5-річного виживання, ніж пацієнти, у котрих пухлини є низькодиференційованими або недиференційованими (G3, G4).

Макроскопічно пухлини ростуть у вигляді вузлового поліпоподібного утвору в просвіт кишки (більш характерно для правої половини), або мають циркулярно-звужуючий ріст (у лівій половині ободової кишки) чи виразково-інфільтративний.

TNM класифікація для раку ободової і прямої кишок (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

- T_x – первинна пухлина не може бути визначена
- T₀ – немає ознак первинної пухлини
- T_{is} – карцинома in situ: внутрішньоепітеліальна або з інвазією базальної мембрани в межах слизової
- T₁ – пухлина інфільтрує підслизовий шар
- T₂ – пухлина інфільтрує м'язовий шар
- T₃ – пухлина проростає через м'язовий шар у субсерозний або в перитонізовані тканини навколо ободової чи прямої кишки (2/3 дистальної частини прямої кишки, задні стінки висхідної і низхідної кишок)

T4 – пряме поширення пухлини в інші органи і структури і/або проростання у вісцеральну очеревину

N – регіонарні лімфатичні вузли*:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастази в 1-3 лімфатичні вузли

N2 – метастази в 4 і більше лімфатичні вузли

M – віддалені метастази:

Mx – наявність віддалених метастазів не можна визначити

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – віддалені метастази

Примітка. – *Регіонарними вважаються лімфовузли, розміщені навколо ободової і прямої кишок, а також локалізовані вздовж а. ileocolica, правої, середньої і лівої ободової артерій, нижньої брижової, верхньої прямокишкової та внутрішніх здухвинних артерій.

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

Групування за стадіями

G4

–

Стадії	T	N	M	Класифікація за Dukes	5-річне виживання
Стадія 0	Tis	N0	M0		
Стадія I	T1	N0	M0	Dukes A: T1-2 N0 M0	75-100 %
	T2	N0	M0		
Стадія II A	T3	N0	M0	Dukes B: T3-4 N0 M0	50-65 %
Стадія II B	T4	N0	M0		
Стадія III A	T1-2	N1	M0	Dukes C: будь-яке T N1-2 M0	15-40 %
Стадія III B	T3-4	N1	M0		
Стадія III C	будь-яке T	N2	M0		
Стадія IV	будь-яке T	Nx-2	M1	Dukes D	< 5 %

недиференційована пухлина

Приклади клінічного діагнозу.

1. Аденокарцинома висхідного відділу ободової кишки T4NхM0.
2. Аденокарцинома сигмоподібної кишки T3NхM0.

Після операції заключний діагноз встановлюється на основі морфологічного дослідження глибини інвазії пухлини в стінку кишки і ураження лімфатичних вузлів (pTNM). Тоді варіант (1) клінічного діагнозу в своїй заключній формі може змінитись на такий: Аденокарцинома висхідного відділу ободової кишки pT4 N1M0, IIIБ стадія. А варіант (2) клінічного діагнозу може виглядати так: Аденокарцинома сигмоподібної кишки pT3 N0 M0, IIA стадія.

Рак ободової кишки – це складна для ранньої діагностики локалізація. В Україні I-II стадії діагностуються в 24 % хворих, III стадія – в 40 %, а IV стадія – в 30 % хворих (1995).

Лікування

Хірургічні методи

Оперативне втручання є основним у лікуванні раку ободової кишки.

На стадії 0 (TisN0M0) – ендоскопічна операція: локальне електровисічення слизової або поліпектомія; якщо слизова уражена на значній ділянці – резекція кишки.

У випадках карцином I, II, III і IV стадій виконують такі операції:

- правобічну геміколектомію при локалізації карциноми в сліпій кишці, висхідній частині і печінковому куті ободової кишки;
- резекцію поперекової частини ободової кишки;
- лівобічну геміколектомію при локалізації пухлини в селезінковому куті та в низхідному відділі;
- резекцію сигми (межі резекції: по 5 см з двох боків від пухлини);

- операцію Гартмана при локалізації пухлини в дистальній частині сигми або ректо-сигмоїдному згині;
- колектомію при синхронній карциномі, сімейному аденоматозному поліпозі.

Серед різних варіантів міжкишкових анастомозів найбільш надійними вважаються інвагінаційні анастомози за методом проф. Бондара Г.В. (Донецьк).

Усі типи резекцій можуть виконуватись не лише відкритим способом (лапаротомія), але і з використанням відеолапароскопічної техніки.

При I-й стадії хірургічне лікування вважається курабельним.

При II-й стадії, після радикальної операції у пацієнтів із карциномами високого ризику (T4, фіксація пухлини до прилеглих структур, перфорація, обструкція), призначається ад'ювантна хіміотерапія, а в окремих випадках післяопераційна променева терапія (45-50 Гр на ложе видаленої пухлини).

Схема лікування при III-й стадії: радикальна резекція + післяопераційні курси хіміотерапії + променева терапія (за показаннями) + біотерапія.

Схема лікування при IV-й стадії: хірургічний етап (резекція з анастомозом, обхідний анастомоз, колостома; резекція органів, уражених метастазами) + променева і/або хіміотерапія + біотерапія.

Паліативні та симптоматичні операції

При наявності віддалених метастазів (M1 – у печінку, легені) навіть резекція кишки, здійснена в радикальному об'ємі, буде вважатися паліативною операцією. Такі операції є доцільними з точки зору покращання якості життя пацієнта.

Операція накладання проксимальної колостоми з метою ліквідації гострої кишкової obturaційної непрохідності буде вважатися симптоматичною у випадку нерезектабельної пухлини. Якщо після ліквідації явищ непрохідності та інтоксикації виявиться, що пухлина операбельна – виконують радикальну операцію з формуванням міжкишкового анастомозу.

У випадках нерезектабельних пухлин і загрози гострої ки-

шкової непрохідності формують міжкишковий обхідний анастомоз, спрямовуючи евакуацію кишкового вмісту в обхід пухлини.

При наявності метастазів у печінці виконують: крайову (чи атипovu) резекцію печінки, гемігепатектомію, кріодеструкцію або алкоголізацію метастазів, чи їх руйнування струмом високої частоти (RFA – див. розділ “Рак печінки”), катетеризацію печінкової артерії або ворітної вени для інфузії хіміопрепаратів, хіміоемболізацію артерії, в зоні кровопостачання якої локалізується метастаз.

Хіміотерапія

- а) системна післяопераційна хіміотерапія: 5-FU 450 мг/м², в/в, 5 днів, далі один раз у тиждень протягом року + Levamisol 150 мг/день, три дні, через кожні два тижні протягом року; 5-FU 400 мг/м² + Folinic acid 200 мг/м² в/в, 5 днів, кожних 4 тижні, 6 курсів. Такий режим лікування зменшує на 40-45 % ризик виникнення рецидивів і на 30-33 % смертність.
- б) пролонговані інфузії 5-Fluorouracil: 5-FU 300 мг/м² в/в щодня протягом 6 тижнів;
- в) комбінація 5-FU з біологічними модуляторами: Leucovorin, Interferon-alfa2b;
- г) регіонарна хіміотерапія: перфузія печінкової артерії 5-FU або FUdR (fluorodeoxyuridine) + Leucovorin + dexamethasone;
- д) нові хіміопрепарати: Irinotecan (Campto, Camptosar – інгібітор топоізомерази-1), Oxaliplatin, Xeloda (Capecitabine), Gemcitabine, Orzel, Raltitrexed (Tomudex – інгібітор тимидилат синтази).

При метастазуванні колоректального раку застосовують комбінації:

- Capecitabine 300 мг/м²/день *per os* + кальція фолінат 90 мг/день *per os* в амбулаторних умовах. Курс лікування триває 28 днів, наступний можна починати після тижневої перерви.
- Camptosar + 5FU/LV (хіміотерапія 1-ї лінії);
- Oxaliplatin + 5FU/LV (хіміотерапія 2-ї лінії).

Біотерапія

Тепер все ширше під час хіміотерапії застосовують препарати модифікатори біологічної дії: INF-alfa, INF-gamma, Interleukin, Levamisole, Filgrastim (G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор), Erythropoietin (ЕРО – еритроцитарний колонієстимулюючий фактор), Neumega (Oprelvekin, IL-11 – тромбоцитарний фактор росту).

Диспансерне обстеження

Приблизно 80 % у всіх рецидивів і метастазів появляється в перші два роки після операції. Тому пацієнти повинні оглядатися онкологом з інтервалом три місяці протягом двох років, далі з шестимісячним інтервалом протягом трьох років, потім раз на рік.

У сироватці крові щоразу визначають РЕА, рівень якого підвищується за 4-6 місяців до появи рецидиву чи метастазів. В обсяг обстеження входить: гемокульт-тест, рентгенографія органів грудної порожнини (один раз на 6 місяців); пальцеве обстеження прямої кишки; сигмоскопія, колоноскопія (огляд місця анастомозу) – раз на півроку, чергуючись з іригоскопією/графією; УЗД органів черевної порожнини (з доплерографією) – що три місяці; гінекологічне обстеження – раз у рік; КТ, ЯМР, ПЕТ – за показаннями.

При виявленні рецидивів чи метастазів, план подальшого лікування узгоджують онкохірург, хіміотерапевт і радіолог.

Хіміопрофілактика колоректального раку

Ризик розвитку раку товстої кишки або рецидивів після операції можна значно зменшити вживаючи вітаміни, препарати антиканцерогенної дії, дотримуючись певної дієти. З цією метою рекомендують: аскорбінову кислоту, вітамін Е, селеніум, кальцій, нестероїдні протизапальні препарати (індометацин, аспірин та ін.), обмеження споживання тваринного жиру, збільшення в раціоні кількості свіжих овочів і фруктів (включаючи лимони, часник, цибулю).

Література

1. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
2. Атлас хірургічних операцій і маніпуляцій / за ред. Л.Я. Ковальчука, В.М. Поліщука та ін. – Тернопіль-Рівне: “Вертекс”, 1997. – 428 с.
3. Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Бухтеев С.В., Золотухин С.Э., Псарас Г.Г., Ефимочкин О.Е. Восстановление непрерывности кишечника после выполнения операции Микулича // Клінічна хірургія. – 2000. – №7. – С. 31-33.
4. Борота А.В. Адьювантная интрапортальная химиотерапия больных раком толстого кишечника // Онкология. – 2000. – Т.2, №4. – С. 231-234.
5. Золлингер Р., Золлингер Р.М. Атлас хирургических операций. – М.: Доктор и К°, 2002. – 425 с.
6. Рак ободочной и прямой кишки / под ред. В.И. Кныша. – М.: Медицина, 1997. – 304 с.
7. Anwar S., Hall C., White J. et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review // European Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol. 26. – P. 635-645.
8. Atlas of Surgical Oncology / edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – 810 p.
9. Galaychuk I., Braun E., Voikshnaras H. Colorectal cancer in the Ukraine: analysis and statistical data // European Journal of Surgical Oncology. – 1995. – Vol. 21. – P. 385-387.
10. Harpaz N., Talbot I.C. Colorectal Cancer in Idiopathic Inflammatory Bowel Disease // Seminar in Diagnostic Pathology. – 1996. – Vol. 13, № 4. – P. 339-357.
11. Hohenberger P. Colorectal cancer – what is standard surgery? // European Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 37 (Suppl.7). – S. 173-187.
12. La Vecchia C., Levi F., Franceschi S. Screening for cancer, 1995: An update // Annals of Oncology. – 1995. – № 6. – P. 537-541.
13. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1365-1371.
14. McArdle C.S. Faecal occult blood testing for colorectal cancer // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13. – P. 35-39.
15. Napier M.P., Ledermann J.A. Novel chemotherapeutic agents in colorectal cancer // European Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol. 26. – P. 605-610.
16. Stocchi L., Nelson H. Laparoscopic colectomy for colon cancer: trial update // Journal of Surgical Oncology. – 1998. – Vol. 68. – P. 255-267.

Розділ XI

РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Епідеміологія

У структурі онкологічної захворюваності рак прямої кишки (РПК) займає шосте місце у чоловічого і дев'яте місце в жіночого населення України (чол. – 18,8; жін. – 14,4 випадку на 100 000 населення). Понад 8 тис. нових хворих виявляється щорічно. Захворюваність значно зростає у віковому інтервалі з 50 до 80 років: у чоловіків – з 22,0 випадків до 124/100 000, у жінок – з 19,0 до 58,0/100 000 (1999).

Близько 5,5 тис. осіб щороку помирає в Україні від раку прямої кишки; смертність становить 11,2 випадку на 100 тис. населення. Причому впродовж одного року з моменту встановлення діагнозу помирає 38,5 % первинних хворих. Показник досить високий, якщо брати до уваги те, що рак прямої кишки відноситься до візуальних локалізацій. Відносний показник 5-річного виживання становить 24 % (1999).

У США в 2000 році було діагностовано рак прямої кишки більш ніж у 36 тис. хворих (20 тис. чоловіків і 16 тис. жінок), а померло 8,6 тис. осіб. Загальне 5-річне виживання в 90-х роках ХХ століття становило 61 %, що значно краще порівняно з 70-ми роками – 48 % ($p < 0,05$).

Етіологія та фактори ризику є такими ж як для раку ободової кишки.

Скринінг (див. розділ “Рак ободової кишки”):

- а) пальцеве обстеження прямої кишки – рекомендується всім особам після 40-а років (один раз на рік);
- б) гемокульт-тест – раз на рік; щорічне тестування населення вікової групи 50-80 років дозволяє на 33 % зменшити смертність від колоректального раку (американське скринінгове дослідження);
- в) проктосигмоскопія – один раз на 3-5 років (у віковій групі після 40 років).

Клінічні ознаки раку прямої кишки

Місцеві. Залежно від локалізації пухлини переважають ті чи інші симптоми. Для пухлин нижньоампулярного відділу характерно: больовий синдром, який виникає на ранніх стадіях розвитку (інфільтрація нервового сплетення анального каналу і сфінктера); патологічні виділення (кров, слиз); зміна конфігурації калових мас (стрічкоподібний кал або у вигляді горошинок); при прогресуванні процесу – порушення функції сфінктера (нетримання калу і газів).

Якщо пухлина знаходиться в ампулярному відділі прямої кишки, тривалий час переважають симптоми патологічних виділень (домішки крові і слизу в калі), при циркулярному звуженні просвіту кишки змінюється форма калу, появляється больовий синдром, запори і тенезми.

При локалізації пухлини у верхньоампулярному чи ректосигмоїдному відділах на перший план виступають симптоми, пов'язані з порушенням функції кишки: хронічні запори, які чергуються з проносами, тенезми, зміна форми калу, явища кишкової непрохідності (обтурація пухлиною просвіту кишки).

Пальцеве обстеження дозволяє в 70-80 % випадків діагностувати рак прямої кишки. Дослідження кишки (чоловікам і жінкам) необхідно здійснювати у колінно-ліктьовому положенні пацієнта і в положенні лежачи на спині, як при гінекологічному огляді. Жінкам одночасно проводять ректовагінальне обстеження. У нормі слизова кишки гладка, еластична, відсутні патологічні виділення. Під час введення вказівного пальця в анус оцінюють стан сфінктера, далі круговими рухами послідовно прощупують слизову кишки на всю довжину пальця. Пухлина пальпується у вигляді щільного вузла, на широкій основі і з горбкуватою поверхнею, або має блюдцеподібну форму із заглибленням у центрі (виразкування) і нерівними, щільними валикоподібними краями, інколи пухлина циркулярно звужує просвіт кишки й пропускає лише кінчик пальця. Пацієнти скаржаться на больові відчуття більшої чи меншої інтенсивності, залежно від місця розміщення пухлини. Після дослідження на рукавиці, як правило, є сліди крові і/або слизу.

Візуалізація і біопсія пухлини здійснюється під час ректороманоскопії. При локалізації пухлини в дистальному відділі прямої кишки для цього можна використати ректальні дзеркала (аноскоп).

Загальні клінічні прояви: втрата ваги, диспептичний дискомфорт, загальна слабкість, нездужання, швидка втомлюваність, анемія, явища інтоксикації. Значною мірою інтенсивність всіх цих проявів пов'язана із ступенем місцевого розповсюдження процесу і характером метастазування.

Шляхи поширення і метастазування

Виділяють чотири шляхи поширення раку прямої кишки:

1. Розростання пухлини по окружності і вздовж стінки кишки з інфільтрацією сусідніх структур (вагіни, матки, простати, уретри, сечового міхура, крижової кістки);
2. Лімфогенне метастазування починається з моменту проникнення злоякісних клітин у лімфатичні судини підслизового шару і здійснюється в напрямках таких регіонарних лімфоколекторів: периректальні лімфовузли; лімфовузли вздовж верхньої прямокишкової та нижньої брижової артерій, а також за ходом внутрішніх здухвинних артерій і середніх ректальних; пахвинні лімфовузли. Ураження інших лімфоколекторів – парааортальних, паракавальних, уздовж загальної здухвинної артерії, класифікується як віддалене метастазування (M1).
3. Гематогенне метастазування відбувається: а) в напрямку печінки через відтік крові від верхньої половини кишки в систему портальної вени; б) в напрямку легень за рахунок кавакавальних анастомозів від судин нижньої третини кишки.
4. Імплантаційне метастазування – це пряме поширення злоякісних клітин по просвіту кишки в її дистальний відділ або субопераційна імплантація в ділянку міжкишкового анастомозу, лапаротомну рану чи місця дренажів.

Локалізація метастазів: у 60-70 % випадків метастазами уражається печінка, легені – у 25 %, лімфовузли – у 23-25 %, кістки (в т.ч. хребет) – у 10 %, ЦНС – у 1 %.

Діагностика

Диференційна діагностика проводиться з поліпами прямої кишки, пухлинами шийки і тіла матки, яєчників, простати, сечового міхура, позаочеревинними тазовими саркомами, метастазом у дугласовий простір очеревини, тазовими абсцесами.

Діагностичний алгоритм:

- 1) огляд, пальпація, перкусія і аускультация живота; пальпація пахвинних лімфовузлів;
- 2) пальцеве обстеження прямої кишки;
- 3) гінекологічне обстеження (у жінок);
- 4) ректороманоскопія чи фібропроктосигмоскопія з біопсією новоутвору; колоноскопія (за показаннями);
- 5) ендоскопічна ультрасонографія пухлини для визначення глибини її інвазії в стінку кишки і метастатичного ураження периректальних лімфовузлів;
- 6) іригоскопія, іригографія (визначення протяжності ураження стінки кишки; виявлення поліпів і синхронних пухлин товстої кишки; вкл. – рис. 37);
- 7) цистоскопія (за показаннями);
- 8) рентгенографія органів грудної порожнини;
- 9) комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини і тазу;
- 10) УЗД органів черевної порожнини (печінка, заочеревинні лімфовузли, яєчники);
- 11) оглядова рентгенографія черевної порожнини при гострій кишковій непрохідності чи перфорації;
- 12) РЕА (раковомембріональний антиген сироватки крові).

Гістологія. Різні типи аденокарцином становлять 95 % від усіх злоякісних пухлин прямої кишки. Інші морфологічні варіанти пухлин: плоскоклітинний рак, меланома, карциноід, саркоми, лімфоми.

Макроскопічно за формою росту пухлини прямої кишки поділяють на екзофітні (поліпоподібний рак із ростом у просвіт кишки), виразково-інфільтративні, циркулярні.

TNM класифікація раку прямої кишки (див. розділ “Рак ободової кишки”)

Приклади клінічного діагнозу.

1. Аденокарцинома верхньоампулярного відділу прямої кишки T3NxM0.
2. Аденокарцинома нижньоампулярного відділу прямої кишки T2NxM0.

Після операції заключний діагноз встановлюється на основі морфологічного дослідження глибини інвазії пухлини в стінку кишки і метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (pTNM). Цей діагноз вважається основним для заповнення статистичних форм.

Отже, варіант заключного діагнозу у випадку (1) може бути таким: Аденокарцинома верхньоампулярного відділу прямої кишки pT3N1M0, IIIB стадія;

у випадку (2): Аденокарцинома нижньоампулярного відділу прямої кишки pT2N1M0, IIIA стадія.

В Україні, згідно із статистичними даними (1995), рак прямої кишки на I-II стадії діагностувався в 42 % хворих, на III стадії – у 33 % і на IV стадії – у 22 % хворих.

Лікування

Хірургічні методи

Вибір оперативного втручання залежить від локалізації пухлини та її стадії. Враховуючи віддаль поширення злоякісних клітин за межі пухлини, рекомендують здійснювати резекцію не менше 5 см проксимальніше і 2-5 см дистальніше новоутворення (з субопераційним морфологічним контролем країв видаленої кишки). Сучасні підходи до хірургії раку прямої кишки включають високу перев'язку *a.mesentericainferior*, резекцію кишки за принципом тотальної мезоректальної ексцизії, виконання сфінктерозберігаючих операцій, комбіноване застосування хіміо-променевої терапії.

Стадія 0 (TisN0M0 – ураження лише слизової): ендоскопічні операції – поліпектомія, електровисічення, електрокоагу-

ляція, лазерна абляція (Nd-YAG), або внутрішньопорожнинна променева терапія.

Стадія I (T1-2N0M0):

- а) пухлина на віддалі до 6 см від ануса: трансанальне електро-висічення при пухлині розмірах < 3 см і високому ступені диференціації G1; лазерна деструкція пухлини; задня транс-сфінктерна чи трансакральна резекція прямої кишки. При пухлинах T2 призначається доопераційна хіміотерапія 5-FU та післяопераційна променева терапія;
- б) пухлина на віддалі 6-11 см від ануса: низька передня резекція або черевно-анальна резекція з низведенням сигми;
- в) пухлина на віддалі 12-18 см від ануса: передня резекція.

Стадія II (T3-4M0):

- а) пухлина на віддалі до 6 см: доопераційна хіміо-променева терапія + черевно-промежинна екстирпація прямої кишки (операція Кеню-Майлса) + хіміотерапія;
- б) пухлина на віддалі 6-11 см. Залежно від місцевого поширення процесу виконуються такі операції: низька передня резекція, черевно-анальна резекція або операція Кеню-Майлса в комбінації з передопераційною хіміо-променевою терапією та післяопераційною хіміотерапією;
- в) пухлина на віддалі 12-18 см: хіміотерапія + передня резекція + хіміотерапія. При пухлинах у стадії T4 виконуються, як правило, комбіновані резекції.

Стадія III (будь-яке T N1-2M0) – схема лікування така ж, як і при II стадії.

Стадія IV (будь-яке T N0-2M1): паліативні резекції прямої кишки; залежно від загального стану хворого – резекції органів уражених метастазами (печінки, легень); паліативні курси променевої і хіміотерапії.

У випадку гострої кишкової непрохідності (при локалізації пухлини у верхньо-ампулярному відділі або в ректосигмоїдному згині) і наявності протипоказань до накладання міжкишкового анастомозу виконують операцію Гартмана: резекцію кишки з виведенням сигмостоми. У подальшому, через 6-10 тижнів, здійснюють реконструктивну операцію – відновлення безперервно-

сті кишкової трубки шляхом сигмо-прямокишкового анастомозу. Уникнути повторної лапаротомії можна шляхом накладання відстроченого міжкишкового анастомозу за методом Скибенко під час виконання операції Гартмана.

Паліативні і симптоматичні операції.

Резекція прямої кишки здійснена в радикальному об'ємі буде вважатися паліативною при наявності віддалених метастазів (M1).

До симптоматичних відносять: операцію накладання сигмостоми при неоперабельних пухлинах чи гострій кишковій непрохідності; лазерну реканалізація просвіту кишки через обтуруючу пухлину.

Приблизно 30 % пацієнтів із резектабельними печінковими метастазами і 20 % пацієнтів із солітарними метастазами в легені мають хороші віддалені результати після оперативного втручання (резекції печінки, лобектомії чи білобектомії).

Хіміотерапія

Застосовують ті ж самі препарати, що й для лікування раку ободової кишки (див. розділ “Рак ободової кишки”). Лікування хіміопрепаратами здійснюють у режимі неоад'ювантної (доопераційної), протоад'ювантної (периопераційної) та післяопераційної ад'ювантної хіміотерапії.

У випадку локалізації пухлини у верхній половині прямої кишки хіміопрепарати вводять внутрішньоартеріально (через верхню ректальну артерію) застосовуючи рентгено-ендоваскулярну технологію. При цьому спостерігається регресія пухлини, перехід її з неоперабельного стану в операбельний.

Променева терапія

Променева терапія зменшує можливість рецидивування та субопераційної дисемінації, підвищує резектабельність пухлин прямої кишки. Вона здійснюється в кількох режимах: доопераційному, інтраопераційному та післяопераційному залежно від стадії, локалізації і резектабельності пухлини. Для опромінення використовують лінійні прискорювачі, дистанційну і внутрішньопорожнинну гамматерапію, брахітерапію (Iridium-192).

Променева терапія, як паліативний метод лікування, застосовується при метастатичному ураженні кісток (із больовим

синдромом), легень; при первинних неоперабельних пухлинах і рецидивах.

Прогноз

Ризик появи рецидивів: при пухлинах T1-2N0M0 рецидивів не спостерігається; при T3-4N0M0 рецидиви виникають у 15-30 % випадків; при карциномах III стадії – в 21-49 %.

Ризик метастазування при карциномі I стадії оцінюється в 15 %, II стадії – у 24 %, а для III стадії – у 58 %.

П'ятирічне виживання хворих з РПК I-ї стадії становить 78-93 %, II стадії – 40-65 %, III стадії – 15-33 % і IV стадії – 0-5 %.

Диспансерне спостереження і хіміопрофілактика раку прямої кишки див. розділ “Рак ободової кишки”.

Література

1. А.С. №1123653, СССР.Способ резекции толстой или прямой кишки по Скибенко / Н.В. Скибенко, И.Н. Скибенко. – Заявл. 31.03.82; Опубл. 15.07.84.
2. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
3. Атлас хірургічних операцій і маніпуляцій / за ред. Л.Я. Ковальчука, В.М. Поліщука та ін. – Тернопіль-Рівне: “Вертекс”, 1997. – 428 с.
4. Борота А.В. Хирургическая профилактика и коррекция осложнений после сфинктеро-сохраняющих операций при раке прямой кишки // Онкология. – 1999. – №4. – С. 251-254.
5. Золлингер Р., Золлингер Р.М. Атлас хирургических операций. – М.: Доктор и К°, 2002. – 425 с.
6. Колесник Е.А., Черный В.А., Кикоть В.А., Валецкий В.Л., Гулак Л.О. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными опухолями прямой кишки // Онкология. – 1999. – № 1. – С. 36-40.
7. Рак ободочной и прямой кишки / под ред. В.И. Кныша. – М.: Медицина, 1997. – 304 с.

8. Farouk R., Nelson H., Gunderson L. Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer // *British Journal of Surgery*. – 1997. – Vol. 84. – P. 741-749.
9. Glimelius B. The role of radiotherapy in rectal cancer // *European Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 37 (Suppl.7). – S. 203-212.
10. Jatzko G.R., Jagoditsch M., Lisborg P.H., Denk H., et al. Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence // *European Journal of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 25. – P. 284-291.
11. Lim C.S., Mehigan B.J., Hartley J.E., Monson J.R.T. Neoadjuvant therapy in the treatment of high risk rectal carcinoma // *Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 8. – P. 1-11.
12. Madoff R.D., Baeten C.G., Christiansen J., Rosen H.R. et al. Standards for Anal Sphincter Replacement // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2000. – Vol.43. – № 2. – P. 135-141.
13. Nesbakken A., Nygaard K., Westerheim O., Mala T., Lunde O.C. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2002. – Vol. 28. – P. 126-134.
14. Rich T.A. Infusional Chemoradiation for Rectal and Anal Cancer // *Oncology*. – 1999. – Vol. 13. – No. 10 (Suppl.2). – P. 131-134.
15. Shafik A., El-Metnawy W., El-Sibai O. Anal submucosal injection: a novel modality for the treatment of advanced rectal cancer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 25. – P. 76-81.
16. Temple W.J., Saettler E.B. Locally Recurrent Rectal Cancer: role of composite resection of extensive pelvic tumors with strategies for minimizing risk of recurrence // *Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 73. – P. 47-58.
17. Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D., Colangelo L. et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02 // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2000. – Vol. 92. – P. 388-396.

Розділ XII

РАК ПЕЧІНКИ

Епідеміологія

Рак печінки (РП) відноситься до групи найпоширеніших у світі злоякісних захворювань. Приблизно мільйон хворих помирає щорічно від раку печінки. У деяких країнах Екваторіальної і Південної Африки, в Азії (Китаї, Кореї, Бірмі) відмічається значна захворюваність на РП: від 30 до 150 випадків на 100 000 населення. В окремих регіонах РП складає майже 50 % від усієї онкологічної патології. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки: співвідношення 4-7:1 в країнах Азії та Африки, та 2-3:1 у Північній Америці та Європі.

У США рак печінки становить менше 2 %, а захворюваність 2-4 випадки на 100 тис. У 2000 році там було діагностовано понад 15 тис. первинних хворих на рак печінки, а померло майже 14 тис. Загальний показник 5-річного виживання всього 5 %.

В Україні захворюваність незначна. Однак діагностика та лікування так званого вторинного чи метастатичного раку печінки є клінічно важливою проблемою.

Етіологія і фактори ризику

1. Вірусний гепатит В (HBV). Високі титри поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) знаходять в 60–85 % хворих із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Асимптоматичні носії HBsAg мають високий ризик (250 : 1) розвитку карциноми порівняно з неінфікованими особами. Тривалий перебіг хронічного вірусного гепатиту (30-40 років) є сприяючим фактором для розвитку злоякісного процесу.
2. Вірусний гепатит С (HCV). Антитіла вірусного гепатиту С знаходять у 20 % пацієнтів із ГЦК.
3. Цироз. Ризик розвитку РП у пацієнтів з аліментарним цирозом становить 10 %, а при трансформації гепатиту-В у цироз – ризик зростає до 20 %. Понад 70 % всіх ГЦК розвиваються на фоні циротичних змін у печінці. Приблизно 60-

- 90 % хворих на цироз мають позитивні титри HbsAg.
4. Сімейний анамнез, онкологічні захворювання.
 5. Мутації туморсупресорного гена р53 знаходять у 50 % пацієнтів із ГЦК.
 6. Вік понад 50 років.
 7. Афлатоксини.
 8. Альфа1-антитрипсинова недостатність (ризик розвитку РП становить 40 %).
 9. Алкоголь (алкогольний цироз), куріння.
 10. Пестициди.
 11. Паразитарні інфекції.
 12. Цукровий діабет, тирозинемія, гемохроматоз (ризик 13 %), лікування метотрексатом в анамнезі.
 13. Доброякісні пухлини печінки (гемангіоендотеліома у дітей, капілярна і кавернозна гемангіоми; аденома; вузлова гіперплазія печінки) – дуже рідко перероджуються в рак.

Клінічні ознаки раку печінки

Клінічні ознаки захворювання на початкових стадіях малоінформативні. Тому поява загальних симптомів, таких, як недомагання, втомлюваності, втрати апетиту і ваги, дискомфорту, підвищення температури тіла тощо – повинні насторожувати клініциста. Ці симптоми, як правило, передують від кількох місяців до двох років розвитку маніфестних синдромів. У таких випадках вирішальна роль належить лабораторній та інструментальній діагностиці.

Біль у правому підребер'ї або в правому надпліччі (п. rhogenicus), жовтяниця, гепатомегалія, асцит, внутрішньочеревні геморагії – все це ознаки вже прогресуючої хвороби.

Паранеопластичні синдроми: гарячка, еритроцитоз, гінекомастія, вірилізація, гіперкальціємія.

Клініко-лабораторні, інструментальні й гістологічні методи дослідження проводяться з метою встановлення характеру пухлинного процесу (злоякісний чи доброякісний ріст), наявності супутньої патології (цирозу) і метастазів, резектабельності і резервних можливостей печінки.

Діагностика

Лабораторні дослідження:

- а) альфа-фетопротеїн (АФП) – специфічний тумор-маркер для гепатокарцином, визначається в 85 % хворих на РП. Рівень АФП понад 400 нг/мл вказує на наявність ГЦК (норма в сироватці крові 0-20 нг/мл). Фальш-позитивні результати можуть бути при гострому чи хронічному гепатитах, герміногенних пухлинах;
- б) антигени і антитіла до вірусного гепатиту В і С (HBsAg, anti-HCV);
- в) ізоenzим II гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) знаходять у сироватці крові в 90 % пацієнтів з ГЦК. Може застосовуватись для діагностики субклінічної стадії розвитку ГЦК;
- г) трансамінази сироватки крові – АСТ, АЛТ; алкогольна фосфатаза;
- д) білірубін, білок, коагулограма, час згортання крові.

Методи візуалізації:

- а) УЗД – гіперехогенні вузли з відносно чіткими контурами (метастатичні вогнища можуть бути також гіпоехогенними). Поєднання УЗД із кольоровою доплерографією дозволяє здійснювати диференційну діагностику доброякісних і злоякісних пухлин. Наприклад, при гемангіомах доплерівське зміщення > 0,7 kHz, а при злоякісній пухлині > 15 kHz. УЗД виявляє новоутворення розмірами від 1 см;
- б) Спіральна тривимірна КТ дозволяє візуалізувати анатомічне співвідношення пухлини з печінковими судинами і жовчними протоками й визначати цим самим резектабельність;
- в) Комп'ютерна томографія (КТ) печінки, а також органів, пухлини яких могли метастазувати в печінку (шлунка, підшлункової залози, товстої кишки, легень, стравоходу, нирок, яєчників);
- г) Позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) – виявлення вогнищ метастатичного ураження;
- д) ЯМР–томографія;
- е) Сканування печінки з використанням радіофармпрепаратів

золота (Au^{198}) або технецію (Tc^{99m}). На сканограмах у ділянці пухлинних утворів відмічаються “холодні” вузли.

Інвазивні методи діагностики:

- а) черезшкірна біопсія новоутворень у печінці (під УЗ або КТ візуалізацією) з метою морфологічної верифікації діагнозу здійснюється лише тоді, коли не планується оперативне лікування;
- б) лапароскопія з біопсією печінки (гістологічне дослідження) та цитологічним дослідженням асцитичної рідини;
- в) комп’ютерна ангіографія печінки;
- г) у випадках жовтяниці: ендоскопічна ретроградна холангіопаанкreatографія або черезшкірна черезпечінкова холангіографія (у пацієнтів із цирозом);
- д) діагностична лапаротомія. По можливості треба уникати таких операцій за рахунок детальної оцінки резектабельності пухлини в доопераційний період.

Патогістологія. Рак, що виникає з печінкових клітин, класифікують як гепатоцелюлярну карциному, а з епітелію внутрішньопечінкових жовчних ходів – холангіокарциному. В обидвох випадках – це аденокарциноми. Гепатоцелюлярна карцинома складає 75 % первинних пухлин печінки.

Розрізняють вузлову і дифузну форми РП. Злоякісна пухлина може рости у вигляді одного масивного вузла чи декількох (інколи множинних) дрібних вузлів – це нодулярна форма РП. Прикладом дифузної форми є рак-цироз. Дифузні і вузлові форми росту становлять разом 90 % випадків ГЦК. Крім того, виділяють ще фіброламелярну та інкапсульовану форми ГЦК, які не асоціюються з цирозом і мають кращий прогноз.

TNM класифікація первинного раку печінки (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

T_x – первинна пухлина не доступна для визначення

T₀ – немає ознак первинної пухлини

T₁ – солітарна пухлина без інвазії в судини

T₂ – солітарна пухлина з інвазією в судини або множинні пухлини розмірами не більше 5 см

T₃ – множинні пухлини розмірами понад 5 см або пухлина,

яка проростає в основну гілку ворітної чи печінкової вени (вен)

T4 – пухлина(и) з прямим поширенням на прилеглі органи (крім жовчного міхура) або з перфорацією вісцеральної очеревини.

N – регіонарні лімфатичні вузли*:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – є метастази в регіонарні лімфатичні вузли

Примітка.* – регіонарними вважаються лімфовузли, що розміщені у воротах печінки, вздовж власне печінкової артерії і v. portae, а також вздовж абдомінальної частини v. cava inferior, вище від ниркових вен. Лімфовузли в ділянці стравохідного отвору в діафрагмі розцінюються вже як M1.

M – віддалені метастази:

Mx – метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає метастазів

M1 – наявні метастази

G – гістопатологічна градація:

Gx – ступінь диференціації не може бути оцінений

G1 – високий ступінь диференціації

G2 – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Стадії	T	N	M
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIIA	T3	N0	M0
Стадія IIIB	T4	N0	M0
Стадія IIIC	будь-яке T	N1	M0
Стадія IVB	будь-яке T	будь-яке N	M1

Приклад формулювання діагнозу в одного і того ж пацієнта:

- клінічний діагноз: “Первинна карцинома правої частки печінки (VI сегмент) T2NxM0”.
- післяопераційний клініко-гістологічний діагноз: “Первинна гепатоцелюлярна карцинома правої частки печінки (VI сегмент) pT2N1M0G2, стадія ІІІС. Цироз печінки, клас А».

Прогностичні фактори

1. Число, розміри і локалізація новоутворень у печінці.
П’ятирічне виживання становить 40-45 % у випадку солітарної, невеликого розміру (2-5 см) пухлини, і всього 10-15 % – при пухлині понад 5 см. Кращий прогноз у пацієнтів без супутнього цирозу.
2. Прогностично несприятливими факторами є: вік понад 50 років, швидкий розвиток клінічних симптомів (< 3 місяців), високий рівень АФП, гіпокальціємія, збільшення тривалості протромбінового часу, інвазія пухлиною судин із тромбозом печінкової або ворітної вени, низькі резервні можливості печінки, цироз печінки (клас В або С за класифікацією Child-Pugh).
Більшість пацієнтів помирає від печінкової недостатності, а не від метастазування в інші органи.
3. Радикальність операції.
5-річне виживання спостерігається у 55 % пацієнтів, які перенесли радикальну операцію, і лише в 5 %, які були прооперовані нерадикально.
Гемігепатектомія дає шанс 5-річного виживання до 85 %, сегментектомія – до 50 %, крайова резекція печінки – до 20 %.

Лікування

Перед початком лікування необхідно старанно оцінити резервні можливості печінки.

Хірургічні методи:

- гемігепатектомія (у спеціалізованих клініках післяопераційна летальність біля 2 %),
- сегментарна резекція,
- крайова резекція,

– гепатектомія з ортотопічною трансплантацією печінки.

На жаль, на момент діагностики лише 10-15 % ГЦК є резектабельними. Трансплантація ефективна у хворих із солітарною пухлиною < 5 см (NOMO) на фоні цирозу печінки. Якщо ж пухлина більших розмірів, то перед трансплантацією здійснюють хіміоемболізацію. 5-річне виживання спостерігається приблизно в 70 % пацієнтів, рецидиви – менш ніж у 15 % випадків. Трансплантація розглядається як ідеальне лікування, тому що разом з пухлиною ліквідується й супутня патологія печінки. У США щорічно виконують близько 2000 трансплантацій печінки. Перші операції зроблено також і в Україні.

При метастазуванні колоректального раку чи пухлини Вільмса доцільно здійснювати резекцію печінки. 5-річне виживання в таких випадках спостерігається в 20-45 % пацієнтів. Значно гірші результати при метастазуванні в печінку раку шлунка, легень, підшлункової і молочної залоз.

Хіміотерапія:

1. Регіонарна інтраартеріальна внутрішньопечінкова хіміотерапія (5-ФУ, мітоміцин, адріаміцин, етопозид, платинол) здійснюється після катетеризації загальної або власне печінкової артерії (ефективність хіміотерапії 30-50 %). Такий шлях введення цитостатиків є оптимальним у зв'язку з тим, що кровопостачання пухлин печінки на 80 % забезпечується артеріальною системою. При первинно нерезектабельних пухлинах печінки рекомендується PIAF-режим хіміотерапії: cisplatin, INF-alfa2b, doxorubicin, fluorouracil.
2. Хіміоемболізація: за допомогою рентгеноендоваскулярної технології досягається суперселективне інтраартеріальне підведення катетера до ураженого сегмента, після завершення курсу хіміотерапії в катетер вводяться речовини (ліпіодол, колаген, мікросфери та ін.) для емболізації сегментарної артерії. В ураженому сегменті розвивається асептичний некроз (в т.ч. і пухлини) із сполучнотканинним заміщенням некротичної ділянки. Ефективність методу: 16-55 %.
3. Системна хіміотерапія (внутрішньовенно доксорубіцин, цисплатин, 5-ФУ, етопозид) в комбінації з альфа-інтерфероном

ефективна в 20 % випадків. Доксорубіцин вважається стандартом в системній терапії ГЦК через те, що він метаболізується в печінці.

При метастазах колоректального раку рекомендують комбінацію oxaliplatin + irinotecan (60 % ефективності).

Променева терапія

1. Конформальна тривимірна комп'ютерно запрограмована променева терапія дозволяє прицільно на пухлину довести лікувальну дозу 48-70 Гр (у той час як толерантна доза паренхіми печінки становить 21 Гр).
2. Радіоізотоп йоду (I^{131}) застосовують як для самостійного лікування нерезектабельних гепатокарцином, так і в поєднанні з артеріальною емболізацією ліпідолом (60 mCi I^{131} + ліпідол).
3. Комбіноване застосування променевої (21 Гр сумарно) та поліхіміотерапії (адриаміцин 15 мг/м² і 5-ФУ 500 мг/м² в 1, 3, 5, 7-й дні) з наступним оперативним втручанням.

Інші методи:

1. Внутрішньотуморальна ін'єкція 95 % етилового спирту ефективна при пухлинах розміром менше 5 см і може здійснюватися як черезшкірно під контролем УЗД, так і на операційному столі (протипоказання: протромбінний індекс < 40 %; число тромбоцитів < 40·10⁹/л). Повний некроз пухлин відмічається в 70-80 % випадків. Черезшкірна алкоголізація пухлини може бути методом вибору для тих пацієнтів, яким протипоказана трансплантація печінки. Цим методом можна досягти 5-річного виживання в 50 % хворих на фоні цирозу класу А (за Child-Pugh)
2. Кріодеструкція за допомогою спеціального кріозонда.
3. Методи мінімальноінвазивної хірургії:
 - а) радіочастотна гіпертермічна деструкція (radiofrequency ablation, RFA). Під контролем УЗД в пухлину(и) печінки (черезшкірно, лапароскопічно чи субопераційно) вводиться зонд, через який подається струм високої частоти (460-КHz, 50W) для локальної гіпертермічної (90-105° С) деструкції новоутворення;

б) лазерна інтерстиціальна гіпертермія (laser interstitial thermal therapy, LITT). У пухлину печінки під контролем УЗД або КТ вводиться фіброволоконний лазерний провідник. Для термодеструкції (55°C) використовують енергію інфрачервоного лазера, а терапевтичну ефективність гіпертермії контролюють під час процедури за допомогою ЯМР томографії.

Ад'ювантна терапія:

1. Тамоксифен 30-60 мг (приблизно 40 % пацієнтів мають естроген позитивні рецептори в клітинах гепатокарцином, проте великі пухлини є переважно естроген негативними).
2. Рекombінантний INF- α 2 (Intron A, Roferon-A, Laferon) 5-10 млн МО/м² внутрішньом'язово тричі на тиждень.

Диспансерне спостереження

Усім пацієнтам після резекції печінки раз у квартал визначають АФП, підвищення рівня якого є патогномонічним для розвитку рецидиву ще за декілька місяців до візуалізації пухлини. В таких випадках призначають курси хіміотерапії.

УЗД – щоквартально, рентгенографія ОГК – двічі на рік. У випадку метастатичного раку, обстеження органів (товстої кишки, шлунка, молочної залози), де знаходилась первинна пухлина.

При виявленні рецидиву чи метастазів, тактику подальшого лікування вирішують колегіально хіміотерапевт, радіолог і онкохірург.

Профілактика

Профілактика гепатокарциноми полягає в профілактиці захворювання на вірусний гепатит (HBV, HCV) і цироз. Високий соціально-економічний життєвий рівень дозволяє стримувати поширення інфекції. Однак 75 % населення Землі живе в районах (Африка, Азія) з високим ризиком інфікування HBV.

Превентивні заходи:

- 1) вакцинація рекомбінантним HbsAg. Перші успіхи в зниженні захворюваності на рак печінки досягнуто в Тайвані, де почи-

наючи з 1986 року здійснюється обов'язкова вакцинація проти вірусу гепатиту В.

- 2) повноцінне харчування, обмежене вживання спиртних напоїв;
- 3) активне лікування вірусного гепатиту з призначенням інтерферонів.

Пацієнти, які є носіями HbsAg і хворіють на хронічний активний гепатит В або цироз, повинні проходити скринінгове обстеження на АФП кожних чотири місяці й здійснювати УЗД печінки двічі на рік.

Література

1. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С // Онкология. – 2001. – Т. 3, – № 2-3. – С. 207-210.
2. Золлингер Р., Золлингер Р.М. Атлас хирургических операций. – М.: Доктор и К°, 2002. – 425 с.
3. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
4. Achenbach T., Seifert J.K., Pitton M.B., Schunk K., Junginger T. Chemoembolization for primary liver cancer // European Journal of Surgical Oncology. – 2002. – Vol. 28. – P. 37-41.
5. Atlas of Surgical Oncology / edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – 810 p.
6. Bilchik A.J., Rose D.M., Allegra D.P., Bostick P.J., Morton D.L. Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications // The Cancer Journal from Scientific American. – 1999. – Vol.5, № 6. – P. 356-361.
7. Bruix J., Llovet J.M. Is there an optimal locoregional therapy for hepatocellular carcinoma? // ASCO Education Book. – 2002. – P. 316-320.
8. Curley S.A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors // The Oncologist. – 2001. – Vol. 6. – P. 14-23.
9. D'Amico D., Ambrosino G. Liver transplantation for hepatic malignancy // Tumori. – 2001. – Vol. 87. – S. 34-36.
10. Kemeny M.M., Adak S., Gray B., Macdonald J.S. et al. Combined-modality treatment for respectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with

- continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1499-1505.
11. Niederhuber J.E. Tumors of the liver / In: *ASCO Textbook of Clinical Oncology*. 2nd edition. – Atlanta, USA, 1995. – P. 269-280.
 12. Poon R.T-P., Fan S-T., Lo Ch-M. et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis // *Journal of Clinical Oncology*. ASCO, 2000. – Vol. 18, No.5. – P. 1094-1101.
 13. Ruers T.J.M., Langenhaff B.S., Neeleman N., Jager G.J. et al. Value of Positron Emission Tomography with [F-18] Fluorodeoxyglucose in Patients with Colorectal Liver Metastases: a prospective study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20. – P. 388-395.
 14. Siperstein A., Garland A., Engle K., Rogers S. et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors // *Ann Surg Oncol*. – 2000. – Vol. 7. – P. 106-113.
 15. Venook A.P. Key research issues in the management of hepatocellular carcinoma // *ASCO Education Book*. – 2002. – P. 321-325.
 16. Venook A.P. Regional strategies for managing hepatocellular carcinoma // *Oncology*. – 2000. – Vol. 14, No.3. – P. 347-359.
 17. Vogl T., Muller P.K., Mack M.G. et al. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results state of the art // *Eur Radiol*. – 1999. – Vol. 9. – P. 675-684.
 18. Wakai T., Shirai Y., Nomura T., Nagakura S., Hatakeyama K. Computed tomographic features of hepatocellular carcinoma predict long-term survival after hepatic resection // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2002. – Vol. 28. – P. 235-242.

Розділ XIII

РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Епідеміологія

Захворюваність на рак підшлункової залози (РПЗ) постійно зростає у високорозвинених країнах і становить 9-10 випадків на 100 000 населення. У віці понад 65 років діагностується майже 2/3 усіх випадків РПЗ.

В Україні в загальній структурі онкозахворюваності РПЗ в 1999 році займав восьме місце у чоловіків (3,7 %) і десяте у жінок (2,9 %). А в загальній структурі смертності: п'яте місце серед чоловічого – 4,7 % і дев'яте серед жіночого населення – 4,7 %.

У США захворюваність на РПЗ займає 9-10 місце, а смертність знаходиться на четвертому. Загальне 5-річне виживання становить лише 4 %. У 2000 році в США було діагностовано 28300 нових випадків РПЗ, а померло 28200 хворих.

Отже, як свідчать статистичні дані, рак підшлункової залози – це складна і серйозна проблема онкології.

Етіологія і фактори ризику

Відмічається значна кореляція між виникненням РПЗ та канцерогенними факторами зовнішнього середовища. Більшість факторів ризику для РПЗ є такими ж, як для пухлин стравоходу і шлунка:

1. Куріння сигарет (вдвічі підвищує ризик розвитку РПЗ).
2. Цукровий діабет (підвищує ризик появи РПЗ у чотири рази).
3. Алкоголь, споживання жирної їжі.
4. Хронічний панкреатит у 6 разів збільшує ризик РПЗ, спадковий – у 40-75 разів.
5. Цироз печінки.
6. Виробничі фактори на хімічних і металургійних заводах.
7. Генетичні фактори. РПЗ в 3-5 % випадків має спадкове походження. Зміни туморсупресорного гена р53 та мутації в K-ras онкогенах знаходять у 75-90 % пухлин підшлункової

залози.

8. Панкреатичний карциногенез супроводжується гіперпродукцією факторів росту (TGF- α , TGF- β , EGF, IGF-1), лізосомальних ферментів (катепсинів B, D, L), серинових протеаз (урокиназного активатора плазміногену), циклооксигеназ (COX-1, COX-2).

Клінічні ознаки РПЗ

На початку захворювання проявляється загальними неспецифічними симптомами, такими як: втомлюваність, депресія, втрата апетиту, диспептичні явища, тимчасові больові відчуття в животі, незначне схуднення, зміна періодичності кишкових випорожнень і об'єму калових мас. Випадково виявляється цукровий діабет чи розвивається клініка мігруючого тромбофлебиту (симптому Труссо). Всі ці загальні й паранеопластичні синдроми на декілька місяців випереджують клінічні симптоми РПЗ.

Однак на момент діагностики майже у 80 % пацієнтів відмічається локальне поширення пухлини або метастазування. Класичними симптомами карциноми підшлункової залози є втрата ваги, біль, жовтяниця, стеаторея.

Клінічна симптоматика залежить від локалізації пухлини. При ураженні головки залози появляється механічна жовтяниця, збільшується в розмірах печінка і жовчний міхур (симптом Курвуазьє), наростають явища інтоксикації. Проростання пухлини в дванадцятипалу кишку чи шлунок є причиною виснажливих нудоти і блювання.

Ураження тіла і хвоста залози супроводжується вираженим больовим синдромом, що свідчить про втягнення в процес навколопанкреатичних нервових сплетень. Болі в епігастрії при цьому сильні, постійні, з іррадіацією в поперекову ділянку спини. Поширення пухлини на ворота селезінки з обструкцією селезінкової вени спричиняє вторинну спленомегалію.

Прогресивна втрата ваги, аж до кахексії, є характерною ознакою перебігу РПЗ.

Ферментативні розлади проявляються мальабсорбцією і стеатореєю.

РПЗ може метастазувати в надключичну ділянку (вузол Вірхова), дугласовий простір очеревини, в пупок (метастаз сестри Джозеф), в печінку і перитонеально (асцит).

Діагностика

1. УЗД дозволяє виявляти новоутворення розміром 1-1,5 см (чутливість методу 90 %). Діагностичні можливості ультразвукографії значно розширюються при поєднанні її з кольоровою доплерографією.
2. Комп'ютерна томографія (КТ), в т.ч. спіральна тривимірна КТ: точність методу 95-97 % при пухлинах ≥ 2 см. За даними КТ оцінюють резектабельність пухлини, передбачають хід оперативного втручання. Нerezектабельними вважаються випадки коли виявляються метастази в печінці, очеревині, при оклюзії пухлиною верхньої мезентеріальної артерії, черевного стовбура або при ураженні ворітної вени.
3. Ендоскопічна ультрасонографія під час фібро-гастродуоденоскопії з трансдуоденальною тонкоголковою біопсією пухлини підшлункової залози.
4. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатоскопія/графія з "браш-біопсією".
5. Ангіографія.
6. Лапароскопія, лапароскопічна ультразвукова діагностика дозволяють на 90 % уточнити розповсюдження процесу. Під час лапароскопії можна верифікувати діагноз шляхом біопсії метастатичних вузлів, цитологічного дослідження асцитичної рідини, біопсії пухлини під контролем УЗД.
7. Черезшкірна пункційна біопсія пухлини підшлункової залози під контролем КТ або УЗД хоча й дозволяє верифікувати діагноз майже в 60-95 % випадків, проте рекомендується тепер лише при нerezектабельних карциномах.
8. Пухлинні маркери (СА19-9, СА494, СА242, САМ.17-1) можуть служити індикаторами перебігу хвороби в процесі лікування.
9. Діагностична лапаротомія.

Морфологія. Аденокарцинома становить 95 % злякисних пухлин підшлункової залози. У головці залози локалізується

75 % новоутворень, можлива мультицентричність.

Метастазує РПЗ гематогенно, лімфогенно та імплантаційно.

TNM класифікація раку підшлункової залози (UICC, 2002)

T – первинна пухлина:

T_x – первинна пухлина не може бути визначена

T₀ – немає ознак первинної пухлини

T_{is} – карцинома *in situ*

T₁ – пухлина ≤ 2 см в межах підшлункової залози

T₂ – пухлина понад 2 см локалізується в межах залози

T₃ – пухлина поширюється за межі підшлункової залози, але без втягнення в патологічний процес червеного стовбура чи верхньої мезентеріальної артерії

T₄ – пухлина проростає у черевний стовбур або верхню мезентеріальну артерію

N – регіонарні лімфатичні вузли (перипанкреатичні*):

N_x – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N₀ – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N₁ – лімфатичні вузли уражені метастазами

Примітка. *–Перипанкреатичні лімфатичні вузли поділяють на: **верхні і нижні панкреатичні, передні** (передні панкреатодуоденальні; пілоричні – лише для пухлин головки залози; проксимальні мезентеріальні), **задні** (задні панкреатодуоденальні, навколо загального жовчної протоки і проксимальні мезентеріальні), **селезінкові** (лімфовузли воріт селезінки і хвоста підшлункової – лише для пухлин тіла і хвоста залози), **червогостовбура** (лише для пухлин головки підшлункової залози).

M – віддалені метастази:

M_x – метастази не можуть бути визначеними

M₀ – немає метастазів

M₁ – наявні метастази

G – гістопатологічна градація:

G_x – ступінь диференціації не може бути оцінений

G₁ – високий ступінь диференціації

G₂ – помірний ступінь диференціації

G3 – низький ступінь диференціації

G4 – недиференційована пухлина

Групування за стадіями

Стадії	T	N	M
Стадія 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадія IA	T ₁	N ₀	M ₀
Стадія IB	T ₂	N ₀	M ₀
Стадія IIA	T ₃	N ₀	M ₀
Стадія IIB	T ₁₋₃	N ₁	M ₀
Стадія III	T ₄	будь-яке N	M ₀
Стадія IV	будь-яке T	будь-яке N	M ₁

Приклад формулювання діагнозу.

Клінічний діагноз: “Рак головки підшлункової залози T₂N_xM₀”.

Післяопераційний клініко-морфологічний діагноз: “Аденокарцинома головки підшлункової залози pT₂N₁M₀G₃, стадія IIB”.

Лікування

1. Резектабельна пухлина.

При локалізації новоутворення в головці підшлункової залози виконується стандартна панкреатодуоденальна резекція (ПДР – операція Whipple) або пілорозберігаюча ПДР.

Якщо пухлина знаходиться в тілі або хвості підшлункової залози, виконують резекцію 2/3 залози зі спленектомією.

Комбіноване лікування: хірургічний метод поєднують з хіміо-променевою терапією.

Якщо діагноз морфологічно підтверджений, то починають із хіміо-променевої терапії. Класичний режим хіміотерапії базується на внутрішньовенному введенні 5-ФУ з лейковорином або мітоміцином-С. Тепер цитостатик Гемцитабін (Гемзар) вважається “золотим” стандартом в хіміотерапії РПЗ.

Сумарна доза телегамматерапії на підшлункову залозу становить 45-50 Гр. Інтраопераційне опромінення: після ПДР або

у випадку діагностичної лапаротомії однократна доза 15-20 Гр підводиться за допомогою мобільного лінійного прискорювача електронів (Novac7) на місце розміщення підшлункової залози.

2. Нерезектабельна пухлина.

а) хіміо-променева терапія (схема): 5-ФУ 500 мг/м², внутрішньовенно, протягом 1-3 днів; променева терапія – 20 Гр (10 фракцій по 2 Гр). Після двотижневої перерви знову повторюють цей курс. Далі 5-ФУ 500 мг/м² щотижня протягом декількох місяців.

В останні роки почали застосовувати тривимірну конформальну променево терапію сумарною дозою 60-63 Гр.

б) ад'ювантна поліхіміотерапія:

- Gemcitabine 1000 мг/м² + Irinotecan 100 мг/м², 1-й і 8-й день, повторення курсів через кожні три тижні;
- Epirubicin 50 мг/м² + Cisplatin 60 мг/м² + 5-FU 200 мг/м², внутрішньовенно, кожні три тижні;
- Gemcitabine + Marimastat (інгібітор металопротеаз);
- Gemcitabine 1000 мг/м², внутрішньовенно в 1-й день, Oxaliplatin 100 мг/м², внутрішньовенно на 2-й день, повторення курсів кожні два тижні.

в) внутрішньоартеріальна регіонарна хіміотерапія здійснюється шляхом селективного підведення агіографічного катетера до *a.gastroduodenalis* (при локалізації пухлини в головці ПШ), до *a.hepatica communis* (при супутніх метастазах у печінку), до *a.lienalis* (тіло і хвіст ПШ).

FLEC-режим інтраартеріальної хіміотерапії: Folinic acid (Leucovorin) 100 мг/м² + 5-FU 1000 мг/м² + Carboplatin (CP) 300 мг/м² + Epirubicin (EPI) 60 мг/м².

Внутрішньоартеріальна хіміоемболізація *a.gastroduodenalis*: вводиться 200-300 мг/м² гемзару разом з 3-5 мл ліпідолу. Сеанси хіміоемболізації здійснюються через кожних 1,5-2 місяці під контролем КТ.

Тривалість життя пацієнтів, які отримують лише симптоматичну терапію, становить у середньому 4 місяці. Хіміо-променево терапія продовжує життя до 9-11 місяців.

Симптоматичні і паліативні втручання:

- а) холедохоеюностомія або холецистоеюностомія застосовується для декомпресії жовчовідних шляхів при обструкції жовчної протоки пухлиною головки підшлункової залози;
- б) гастроентероанастомоз накладається при обструкції пухлиною 12-палої кишки або пілоричного відділу шлунка;
- в) ендоскопічні втручання:
 - канюлювання загальної жовчної протоки з введенням біліарного ендопротеза для відведення жовчі при механічній жовтяниці на ґрунті раку головки підшлункової залози;
 - проведення дуоденального ендопротеза через ділянку обструкції пухлиною просвіту 12-палої кишки.
- г) для зняття больового синдрому застосовують:
 - Вирівасайн (0,25 %) або етиловий спирт (95 % – 50 мл), які вводять навколо черевного стовбура (блокада гангліїв черевного нервового сплетення) під час лапаротомії, черешкірно або ендоскопічно (через стінку шлунка) під контролем УЗД;
 - сеанси дистанційної променевої терапії.

3. Метастатичний рак підшлункової залози:

- а) підтримуюча та знеболююча терапія;
- б) паліативна хіміо-променева терапія;
- в) тамоксифен 20 мг/день;
- г) інгібітори ангіогенезу (Thalidomide);
- д) парентеральне харчування.

Прогноз

Прогноз хворих на РПЗ не сприятливий. Приблизно 80 % пацієнтів помирає до року з моменту діагностики. Середня тривалість життя після накладання обхідних анастомозів становить 7 місяців, після радикальних операцій – 16 місяців. У загальному, приблизно 20 % пацієнтів живуть більше одного року.

Формування груп ризику серед пацієнтів із хронічним і спадковим панкреатитом, сімейним РПЗ, цукровим діабетом та застосування молекулярних і генетичних методів діагностики до-

зволило би виявляти пухлини на першій стадії й поліпшити результати лікування, використовуючи сучасні хірургічні і терапевтичні технології.

Література

1. Атлас онкологических операций / под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова, А.И. Пачеса. – М.: Медицина, 1987. – 536 с.
2. Золлингер Р., Золлингер Р.М. Атлас хирургических операций. – М.: Доктор и К°, 2002. – 425 с.
3. Осинский С.П., Черный В.А., Осинский Д.С., Глузман Д.Ф. Диагностическое и прогностическое значение выявления опухолевых клеток в лимфатических узлах и костном мозге больных раком поджелудочной железы с помощью молекулярно-биологических методов // Онкология. – 2002. – Т.3, №2-3. – С. 96-102.
4. Таразов П.Г., Павловский А.В., Гранов Д.А. Химиоэмболизация при раке головки поджелудочной железы // Вопросы онкологии. – 2001. – Том 47, – № 4. – С. 489-491.
5. Шпарик Я. Рак підшлункової залози: безжалісний убивця? // Медицина світу. – 1998. – № 2. – С. 97-104.
6. Черный В.А., Осинский Д.С., Югринов О.Г., Коробко В.Б. Регионарная химиотерапия в лечении больных раком поджелудочной железы // Онкология. – 2002. – Т.4, №4. – С. 299-305.
7. Югринов О.Г., Черный В.А., Осинский Д.С., Коробко В.Б. и др. Внутриаартериальная химиотерапия в сочетании с телегамматерапией при лечении больных с неоперабельным раком поджелудочной железы // Онкология. – 1999. – № 1. – С. 41-44.
8. Abbruzzese J.L. Postoperative and preoperative adjuvant therapy for pancreatic cancer: controversy and promise // ASCO Educational Book. – Alexandria, VA, 2001. – P. 72-76.
9. Ahrendt S.A., Pitt H.A. Surgical Management of Pancreatic Cancer // Oncology. – 2002. – Vol.16, No.6. – P. 725-734.
10. Atlas of Surgical Oncology / edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – 810 p.
11. Cantore M., Pederzoli P., Cornalba G., Fiorentini G. et al. Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // Annals of Oncology. – 2000. – Vol. 11. – P. 569-573.
12. Coppola D. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer //

- Cancer Control. – 2000. – Vol.7 (5). – P. 421-427.
13. Das A., Sivak M.V. Endoscopic palliation for inoperable pancreatic cancer // Cancer Control. – 2000. – Vol.7 (No.5). – P. 452-457.
 14. Evans D.B., Wolff R.A., Crane C.H. Neoadjuvant Strategies for Pancreatic Cancer // Oncology. – 2001. – Vol.15, No.6. – P. 727-737.
 15. Kastl S., Brunner T., Hermann O., Riepl M. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced primarily non-resectable carcinomas of the pancreas // European Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol. 26. – P. 578-582.
 16. Kuvshinoff B.W., Bryer M.P. Treatment of Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer // Cancer Control. – 2000. – Vol.7 (No.5). – P. 428-436.
 17. Powis M.E., Ghang K.J. Endoscopic Ultrasound in the Clinical Staging and Management of Pancreatic Cancer: its impact on cost of treatment // Cancer Control. – 2000. – Vol.7 (No.5). – P. 413-420.
 18. Rocha Lima C.M., Savarese D., Bruckner H., Dudek A. et al. Irinotecan plus Gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20. – P. 1182-1191.
 19. Rosemurgy A.S., Serafini F.M. New Direction in Systemic Therapy of Pancreatic Cancer // Cancer Control. – 2000. – Vol.7 (No.5). – P. 437-444.
 20. Valentini V., Balducci M., Tortoreto F., Morganti A.G. et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking // European Journal of Surgical Oncology. – 2002. – Vol. 28. – P. 180-185.

Розділ XIV

ЛІМФОГРАНУЛЬОМАТОЗ

У 1832 році лікар Thomas Hodgkin вперше описав лімфо-гранульоматоз (ЛГМ). Тепер в англомовній медичній літературі переважно вживається термін “хвороба Ходжкіна” (Hodgkin’s disease) або „лімфома Ходжкіна”.

Епідеміологія і статистика

Захворюваність в Україні становить 2,4 випадку (ч:ж = 1:1), а смертність – 1,4 на 100 тис. населення (1999). Щороку вперше діагностується близько 1200 випадків захворювань, і щорічно ЛГМ є причиною смерті майже 700 пацієнтів. Пік захворюваності припадає на третю декаду життя, друга хвиля – після 50 років. Відносний показник 5-річного виживання становить 48,7 %, а летальність до року – 19,7 % (1999).

У Західній Європі показник захворюваності на ЛГМ становить 2,2 випадку, а смертності – 0,7/100000. У США захворюваність серед білого населення 2,9 на 100 тис. населення; у 2000 році було діагностовано 7400 нових випадків (ч:ж = 1,3:1,0), а померло від ЛГМ 1400 хворих. Показник 5-річного виживання становить 82 %.

Етіологія та фактори ризику

Загалом, причина хвороби залишається не виявленою. До факторів ризику відносяться:

- генетична схильність (наприклад: монозиготні близнята, що народилися у батьків, які раніше лікувалися з приводу ЛГМ, мають у 99 разів вищий ризик розвитку хвороби, ніж дизиготні);
- інфекційні захворювання, перенесені в дитинстві;
- вірус Епштейн-Бара (EBV);
- вірус імунодефіциту людини (HIV);
- фактори зовнішнього середовища, іонізуюча радіація.

Патогістологія

Лімфогранульоматоз – це злоякісне захворювання лімфатичної системи. Наявність в лімфатичному вузлі гігантських клітин Рід-Штернберга-Березовського (R-S cell) і/або клітин Ходжкіна є патогномонічною морфологічною ознакою ЛГМ. У складних випадках диференційної діагностики лімфом використовують антигенні маркери CD30 (Ber-H2), CD15 (Leu-M1) і CD45, CD20, ЕМА та ін.

Гістологічні категорії

Тепер лімфому Ходжкіна поділяють на дві категорії: *нодулярну* з лімфоцитарним переважанням і *класичну* хворобу Ходжкіна.

Перша категорія – це моноклональна В-клітинна пухлина з наявністю нодулярних інфільтратів, які містять характерний лімфогістіоцитарний варіант R-S клітин (“*horseshoe cell*”). Для імунофенотипу цих лімфогістіоцитарних клітин типовим є експресія CD45, CD20, ЕМА (в 50 % випадків), а CD30 і CD15 антигени відсутні. Діагностується частіше у чоловіків 20-40 років, добре піддається лікуванню. Прогноз нодулярної лімфоми сприятливий, однак в 3-5 % пацієнтів відмічається її трансформація в крупноклітинну В-клітинну лімфому.

Друга категорія – це класична лімфома Ходжкіна, що об'єднує такі гістологічні варіанти:

- *нодулярного склерозу* (60-80 %), який частіше виявляється у жінок молодого віку (15-40 р.); переважно уражаються наддіафрагмальні лімфовузли;
- *збагачений лімфоцитами* (5 %), проявляється нодулярним чи дифузним варіантом росту з наявністю клітин Ходжкіна і R-S, відрізняється від “некласичної” лімфоми Ходжкіна за імунофенотипом. Для кожного з варіантів класичної лімфоми Ходжкіна характерна експресія CD30; експресія CD15 антигену виявляється в 75-85 %, а CD20 лише в 40 % випадків;
- *змішаноклітинний варіант* (20-35 %) зустрічається частіше у чоловіків (30-50 р.) і проявляється генералізованою

- лімфаденопатією, ретроперитонеальним або екстранодальним ураженням;
- *лімфоцитарного виснаження* (< 5 %): розрізняють два підтипи – дифузний і ретикулярний. Цей варіант ЛГМ характеризується агресивним перебігом і поганим прогнозом, асоціюється з ВІЛ-інфекцією, зустрічається у віці 40-80 років.

Клінічні ознаки ЛГМ

1. *Лімфаденопатія*. З ураження шийно-надключичної групи лімфатичних вузлів починається захворювання у 60-80 % пацієнтів (вкл. – рис. 38), у 20 % випадків первинною зоною розвитку ЛГМ є лімфовузли середостіння.
2. *Симптоми системного захворювання*. Інколи (5-10 % випадків) захворювання починається гостро з явищ інтоксикації (гарячки, вираженої пітливості, адинамії), але без лімфаденопатії, яка з'являється лише згодом. У маніфестний період хвороби близько 40 % пацієнтів мають симптоми інтоксикації: підвищену температуру тіла, нічну пітливість, втрату ваги (це так звані В-симптоми) та хронічне свербіння шкіри. Свербіння, характерна ознака для нодулярно-склеротичного варіанта ЛГМ, може передувати діагнозу на декілька місяців, а то й років.
3. *Біль*. Больовий синдром появляється при ураженні кісткового мозку, деструкції кісток, компресії спинного мозку, масивному розростанні медіастинальних чи позаочеревинних лімфовузлів. Кісткова тканина (хребці, груднина, тазові кістки, ребра) уражається в 15-20 % пацієнтів.

Діагностика

Шкіра бліда, волога, часто зі слідами розчісувань (свербіння), візуалізуються збільшені групи лімфатичних вузлів в шийно-надключичних ділянках (вкл. – рис. 38).

У випадку первинного ураження лімфовузлів середостіння, розвивається клініка синдрому верхньої порожнистої вени: набряк обличчя, шиї, розширення підшкірних вен верхньої половини грудної клітки, ціаноз, задишка, кашель.

При фізикальному обстеженні необхідно пальпувати всі групи лімфатичних вузлів: шийні, над- і підключичні, пахвові, здухвинні, пахвинні, підколінні та інші. Оцінюють розміри та кількість лімфовузлів, їхню консистенцію, еластичність та болючість. Для ЛГМ характерні збільшені, щільно-еластичні, відносно рухомі, неболючі лімфатичні вузли, які з часом зливаються в конгломерати (вкл. – рис. 39).

Огляд мигдаликів і ротоглотки (лімфоїдне кільце Вальдее-ра).

Пальпація живота: гепатомегалія, спленомегалія, асцит.

Генералізація хвороби відбувається переважно лімфогенно, однак можливий і гематогенний шлях. Найчастіше уражаються легені і кістки, при дисемінації в процес втягується печінка. Інколи спостерігається ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри.

Лабораторні дослідження

Загальний аналіз крові: помірна лейкемоїдна реакція і тромбоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Зміни ШОЕ корелюють із періодами ремісії і рецидиву хвороби.

Лужна фосфатаза і лактатдегідрогеназа – неспецифічні маркери, рівень яких може значно підвищуватися при ураженні печінки і кісток.

Гіпергаммаглобулінемія характерна для ранніх стадій захворювання.

Лабораторні тести з визначенням функціонального стану печінки і нирок необхідні перед початком поліхіміотерапії.

“Біологічні” показники активності процесу: ШОЕ > 30 мм/год, фібриноген > 5,0 г/л, альфа-глобулін плазми > 10,0 г/л, гаптоглобін > 1,5 мг%, церулоплазмін > 0,4 од. екстинції. У тих випадках, коли хоча би два з цих показників перевищують вказані значення, констатується біологічна активність процесу, що відмічається в діагнозі літерою “b”. Кореляція між загальними симптомами і біологічною активністю (Aa, Bb) спостерігається у 80 % хворих.

Методи візуалізації:

- КТ або рентгенографія органів грудної порожнини;
- КТ або УЗД органів черевної порожнини (*перевагу слід надавати КТ*);
- позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) – найсучасніший метод візуалізації вогнищ злоякісного ураження, діагностична спроможність якого переважає КТ;
- сканування з галієм-67 грудної порожнини здійснюють перед початком лікування і для контролю ремісії чи рецидиву в процесі лікування. Стійке накопичення Ga^{67} допомагає диференціювати пухлинну масу від фіброзної чи некротичної тканини після променевої терапії;
- сцинтиграфія кісток технецієм-99 виконується у випадках больового синдрому, підвищеного рівня лужної фосфатази, неінформативності рентгенограм. ЛГМ асоціюється з остеобластичним ураженням кісток, і тому сканування з Tc^{99} є надійним діагностичним методом;
- непряма нижня радіонуклідна лімфосцинтиграфія (Tc^{99m} -корен) застосовується для візуалізації лімфатичних вузлів, розміщених нижче діафрагми.

Біопсія:

- пункційна аспіраційна біопсія лімфовузлів використовується, як правило, для попереднього встановлення діагнозу і диференційної діагностики;
- ексцизійна або інцизійна біопсія периферичних лімфатичних вузлів – для встановлення морфологічного варіанта ЛГМ;
- (відео)медіастиноскопія з біопсією – при первинній локалізації вогнища в середостінні;
- біопсія кісткового мозку;
- лапароскопія;
- діагностична лапаротомія застосовується лише у випадках спленомегалії з явищами гіперспленізму. Класична діагностична лапаротомія включає в себе спленектомію, біопсію лімфатичних вузлів воріт печінки, лімфовузлів брижі тонкого кишечника, парааортальних, паракавальних та розміщених вздовж клубових артерій; крайову біопсію печінки, відкриту біопсію кісткового мозку з гребеня клубової кістки, оваріопексію (у жінок

репродуктивного віку), апендектомію. Всі ділянки біопсій та місця фіксації яєчників позначаються металевими кліпсами.

На сьогодні візуалізація вогнищ ураження з використанням ПЕТ зводить до мінімуму необхідність виконання діагностичних лапаротомій.

Класифікація і клінічне стадіювання ЛГМ

Стадія	Описання
I (10 %)	Ураження однієї групи лімфатичних вузлів (I) або однієї лімфоїдної структури (<i>наприклад</i> , селезінки, тімуса, кільця Вальдеєра), або локалізоване ураження одного екстралімфоїдного органа чи тканини (I _E)
II (50 %)	Ураження двох або більше груп лімфатичних вузлів з одного боку діафрагми (II), або локалізоване ураження одного екстралімфоїдного органа чи тканини з одночасним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, з/без ураження інших лімфатичних колекторів з одного боку від діафрагми (II _E) Примітка: число уражених регіонарних лімфатичних колекторів позначається індексом, наприклад II ₂
III (30 %)	Ураження груп лімфатичних вузлів з обох боків від діафрагми (III), яке може також супроводжуватися локалізованим ураженням суміжного екстралімфоїдного органа/тканини (III _E) або селезінки (III _S), чи їх обох (III _{E+S})
IV (10 %)	Дисеміноване (мультифокальне) ураження одного або більше екстралімфоїдних органів з чи без ураження лімфатичних вузлів; або ізольоване ураження екстралімфоїдного органа з дистальним (нерегіонарним) ураженням лімфатичних вузлів

Сучасна класифікація ЛГМ (UICC, 2002) базується на міжнародній класифікації Ann Arbor (1971) та її модифікації Cotswald (1989)

Позначення, які застосовують при формулюванні діагнозу:

- CS (Clinical Stage) – клінічне стадіювання ґрунтується на основі анамнезу, клініки, методів візуалізації, аналізів крові і біопсії;
- pS (Pathologic Stage) – патогістологічне стадіювання базується на основі діагностичної лапаротомії або біопсії (морфологічне дослідження селезінки, біоптату печінки, лімфовузлів, кісткового мозку);
- А – безсимптомний перебіг захворювання;
- В – інтоксикаційні симптоми: підвищена температура тіла (38 °С), профузна пітливість переважно вночі, втрата ваги (> 10 % маси тіла);
- Х – об'ємне вогнище ураження: конгломерат лімфовузлів понад 10 см в найбільшому вимірі, пухлинна маса в середостінні займає понад 1/3 його ширини;
- Е – ураження нелімфоїдного органа.

Примітка. До лімфоїдних структур належать: лімфатичні вузли, кільце Вальдеєра, селезінка, апендикулярний відросток, тимус, пейерові бляшки (лімфатичні фолікули).

Приклад написання діагнозу.

Якщо у хворого збільшені шийно-надключичні лімфовузли з одного боку і візуалізується об'ємне вогнище в середостінні, що займає більше 1/3 його ширини, при відсутності В-симптомів, то клінічний діагноз можна сформулювати таким чином:

“Лімфогранульоматоз з ураженням лімфовузлів середостіння і шийно-надключичних зліва CS П₃-А(Х) стадія”.

Після патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження тканини видаленого лімфатичного вузла, встановлюється заключний клініко-морфологічний діагноз. Наприклад: “Класична лімфома Ходжкіна, варіант нодулярного склерозу pS П₃-А(Х) стадія”.

Стадіювання за факторами ризику

Локалізована стадія ЛГМ: клінічна стадія (CS) I-II без факторів ризику.

Проміжна стадія ЛГМ: клінічна стадія (CS) I–II з одним чи більше факторами ризику:

- ураження середостіння ($> 1/3$ його ширини на рентгенограмі або $> 7,5$ см при КТ);
- ураження нелімфоїдних органів;
- масивне ураження селезінки (дифузне збільшення або наявність > 5 вогнищ);
- ШОЕ більше 30 мм/год при В-симптомах або більше 50 мм/год при А-симптомах;
- одночасне ураження трьох і більше груп лімфовузлів;
- вік понад 60 років.

Прогресуюча стадія ЛГМ: клінічна стадія (CS) III або IV.

Лікування

Лікування ЛГМ поділяють на два етапи – це індукція ремісії (максимальна ерадикація пухлини) і консолідуєча терапія. Поліхіміотерапія, променева терапія та їх поєднання є основними методами лікування ЛГМ.

Згідно з рекомендаціями ESMO (2001), лікування визначається залежно від клінічної стадії і наявності чи відсутності факторів ризику.

При *локалізованій* стадії ЛГМ без факторів ризику призначається 2-4 цикли хіміотерапії за схемою ABVD (або еквівалентного режиму) в комбінації з опроміненням (30-36 Гр) лише зон ураження. У випадку CS IA варіанта лімфоцитарної переваги без факторів ризику лікування може обмежуватися лише променевою терапією (30 Гр) ураженої зони.

На *проміжній стадії ЛГМ* (CS I-II з одним і більше факторами ризику) лікування розпочинається з чотирьох циклів ABVD (або еквівалентної схеми) в комбінації з опроміненням уражених зон (30-36 Гр).

На *стадії прогресуючої* хвороби рекомендують вісім циклів ABVD (або BEACOPP чи MOPP/ABV). Променева терапія (30-36 Гр) застосовується для консолідації ремісії лише на пухлинні конгломерати ($> 7,5$ см) або на місця резидуальних пухлин, які залишилися після хіміотерапії.

Після чотирьох курсів ПХТ або завершення хіміо-променевої терапії здійснюється комплексне обстеження пацієнта, як і до початку лікування, з метою оцінки результатів й визначення подальшої тактики лікування.

У 60-х роках ХХ століття були розроблені стандарти **променевої** терапії ЛГМ (Henry S. Kaplan, Станфордський університет, США), що принесло перший відчутний успіх у лікуванні хвороби Ходжкіна. Класична радикальна програма променевої терапії CS I-IIA полягала в послідовному опроміненні всіх лімфатичних колекторів, починаючи від нижньої щелепи і до діафрагми (мантійне поле), з подальшим опроміненням парааортальної зони і селезінки, тазових лімфовузлів (клубових, пахвинно-стегових). При наддіафрагмальному ураженні застосовували субтотальне поле опромінення; при пахвинно-стеговому – Y-обернене поле; при ураженні парааортальних лімфовузлів – тотальне опромінення всіх груп лімфовузлів. Стандартна сумарна доза на кожне поле опромінення становила 36 Гр, а на уражені лімфатичні колектори доза доводилась до 41-45 Гр.

Побічна дія і ускладнення променевої терапії

Безпосередні реакції: сухість у роті, зміна смаку, нудота, фарингіт, сухий кашель, дерматит, втомлюваність. Піддіафрагмальне опромінення супроводжується втратою апетиту, нудотою, проносами. Опромінення двох полів може спричинити мієлосупресію.

Віддалені ефекти: радіаційний пневмоніт або перикардит (< 5 %); неврологічні ускладнення після мантійного опромінення: симптом Лерміта (Lhermitte; в 15 % пацієнтів), поперечна мієлопатія; позаочеревинний фіброз; гіпотироїдизм – в третини пацієнтів; herpes zoster; безпліддя; вторинні злоякісні захворювання.

На сьогодні універсальним методом лікування ЛГМ є **поліхіміотерапія (ПХТ)**.

Схеми ПХТ 1-ї лінії:

ABVK: Adriamycin 25 мг/м², в/в, 1-й і 15-й день; Bleomycin 10 мг/м², в/в, 1-й і 15-й день; Vinblastine 6 мг/м², в/в, 1-й і 15-й день; Dacarbazine 375 мг/м², в/в, 1-й і 15-й день. Повторні

цикли ПХТ через кожні два тижні, 6 курсів.

МОРР: Mechlorethamine (Mustargen) 6 мг/м², в/в, 1-й і 8-й день; Oncovin (Vincristine) 1,4 мг/м², в/в, 1-й і 8-й день; Procarbazine 100 мг/м², *per os*, 1-14 днів; преднізон 40 мг/м², *per os*, 1-14 днів. Цикли повторюють кожні два тижні, 6 курсів.

Схеми ПХТ 2-ї лінії:

МОРР/ABV-hybrid: Mechlorethamine 6 мг/м², в/в, 1-й день; Oncovin 1,4 мг/м², в/в, 1-й день; Procarbazine 100 мг/м², *per os*, 1-7 днів; преднізон 40 мг/м², *per os*, 1-14 днів; Adriamycin 35 мг/м², в/в, 8-й день; Bleomycin 10 мг/м², в/в, 8-й день; Vinblastine 6 мг/м², в/в, 8-й день. Цикли повторюють через три тижні.

Stanford V: Doxorubicin 25 мг/м², в/в, 1-й і 15-й день; Vinblastine 6 мг/м², в/в, 1-й і 15-й дні; Mechlorethamine 6 мг/м², в/в, 1-й день; Vincristine 1,4 мг/м², в/в, 8-й і 22-й дні; Bleomycin 5 мг/м², в/в, 8-й і 22-й дні; Etoposide 60 мг/м², в/в, 15-16 дні; Prednisone 40 мг/м², *per os* через день. Три курси ПХТ кожних 28 днів. Променева терапія (36 Гр) на первинне вогнище, якщо воно було розміром ≥ 5 см.

Високодозна ПХТ. *BEACOPP*: Cyclophosphamide 650 мг/м², в/в, 1-й день; Doxorubicin 25 мг/м², в/в, 1-й день; Etoposide 100 мг/м², в/в, 1-3 дні; Procarbazine 100 мг/м², *per os*, 1-7 днів; преднізон 40 мг/м², *per os*, 1-14 днів; Vincristine 1,4 мг/м², в/в, 8-й день; Bleomycin 10 мг/м², в/в, 8-й день. Вісім курсів ПХТ кожних три тижні, після чого променева терапія (36 Гр) на резидуальні лімфовузли.

Для лікування III-IV стадій і рецидивів захворювання високодозна хіміотерапія супроводжується застосуванням колонієстимулюючих факторів (GM-CSF), аутомієлотрансплантацією або трансплантацією аутологічних стовбурових клітин.

Ефективність схем ABVD або ABVD-МОРР становить 83 %, Stanford V – майже 95 %, порівняно з 65 % при режимі МОРР.

Ускладнення: мієлодисплазія, гострий лейкоз (при застосуванні схеми МОРР), безпліддя, кардіоміопатія, пульмоніт, фіброз легень, виникнення нових пухлин через декілька років

після ПХТ (лімфоми, рак легень та ін.).

Прогноз

Протягом останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у лікуванні ЛГМ. Завдяки прогресу в променевій та хіміотерапії втричі зросла ефективність лікування, і на сьогодні 75-80 % пацієнтів, у яких вперше діагностовано ЛГМ, можуть сподіватися на нормальне продовження життя (у США п'ятирічне виживання хворих на ЛГМ становить 83 %).

Загальне 10-річне виживання при IA-B стадіях становить 90-95 %, при IIA-B – 85-90 %, при IIIA – 70-80 %, а при IIIB-IV стадіях – 55-60%.

Диспансерне спостереження

Більшість випадків рецидивування трапляються в перші 3-4 роки. Тому диспансерне обстеження слід здійснювати в перші два роки кожних два місяці, щоквартально – в наступні два роки, пізніше – раз на півроку.

Обсяг обстеження: загальний аналіз крові (лейкоцитарна формула), тромбоцити, трансамінази, УЗД (печінки, селезінки, парааортальних лімфовузлів), рентгенографія (або ЯМР) органів грудної порожнини (щоквартально в перший рік, далі – раз на півроку), скінтиграфія кісток (у перший рік двічі, далі – раз на рік).

Слід пам'ятати, що у пацієнтів із ЛГМ через 10-15 років після хіміо-променевої терапії можуть виникати вторинні злоякісні захворювання, такі, як лейкемії, неходжкінські лімфоми, меланома, рак легень, молочної залози, шлунка та ін.

Література

1. Гайдукова С.М. Лімфогранулематоз // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 4. – С. 61-68.
2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семенов И.И., Жукова Л.А. Значение непрямой нижней лимфосцинтиграфии для определения тактики

- лучевого лечения больных лимфомой Ходжкина // Вопросы Онкологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 37-42.
3. Кривец Д.Я. Эпидемиология лимфогранулематоза в Украине в 1991-1998 гг. // Онкология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 11-15.
 4. Рак в Україні, 1998-2000. Бюлетень національного канцер-реєстру України / за ред. С.О. Шалімова. – Київ, 2001. – 117 с.
 5. Шпарик Я. Сучасне лікування хвороби Годжкіна: аргумент на користь оптимізму в онкології // Медицина світу. – 1997. – №7. – С. 42-46.
 6. Шпарик Я.В. Хіміотерапія при хворобі Годжкіна: теорія і практика // Онкологія. – 1999. – № 1. – С. 17-20.
 7. Avivi I., Goldstone A.H. Autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13 (Suppl.1). – P. 122-127.
 8. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach // Edited by: R. Pazdur, L.R. Coia, W.J. Hoskins, L.D. Wagman. – PRR, Melville, NY, 1999. – 988 p.
 9. Chisesi T., Federico M., Levis A., Lambertenghi G. et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13 (Suppl.1). – P. 102-106.
 10. Donaldson S.S., Hancock S.L., Hoppe R.T. Hodgkin's disease – finding the balance between cure and late effects // The Cancer Journal from Scientific American. – 1999. – Vol. 5 (6). – P. 325-333.
 11. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease // Annals of Oncology. – 2001. – Vol. 12. – P. 1213-1214.
 12. Jarrett R.F. Viruses and Hodgkin's lymphoma // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13 (Suppl.1). – P. 23-29.
 13. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues / Eds: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman. – Lyon: IARC Press, 2001. – 351 p.
 14. Schnell R., Borchmann P., Schulz H., Engert A. Current strategies of antibody-based treatment in Hodgkin's disease // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13 (Suppl.1). – P. 57-66.

Розділ XV

САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Епідеміологія

У дорослих саркоми становлять близько 1 % від усіх злоякісних захворювань, у той час як у дитячому віці – 15 %. В Україні поки що ведеться спільний статистичний облік злоякісних пухлин кісток і м'яких тканини. У середньому співвідношення між ними 1: 3. Захворюваність (сумарний показник для пухлин кісток і сполучної тканини) становить 4,1 на 100 тисяч населення (це більше двох тисяч випадків щорічно); смертність – 2,5/100 000. Відносний показник п'ятирічного виживання – 34 %. Летальність до року з моменту встановлення діагнозу становить 35-41 % (1999).

У віковому аспекті захворюваність зростає, починаючи з 50 років, і досягає максимуму у віковій групі 75-79 років (у чоловіків 18 випадків, а у жінок 11 на 100 000 населення). Смертність серед чоловіків найвища у віковій групі 70-74 роки – 12/100 000, а в жінок у віковій групі 75-79 років – 9/100 000.

У США в 2000 році було діагностовано понад 8 тис. нових випадків сарком м'яких тканин (захворюваність 2,9/100 000) і приблизно 4600 пацієнтів померло від цієї патології.

Етіологія та фактори ризику

1. Генетичні синдроми і спадкові захворювання:
 - а) синдром Li-Fraumeni (хромосома 17p13);
 - б) нейрофіброматоз (NF1) або хвороба Реклінгаузена (17q11.2);
 - в) синдром множинного пігментного базальноклітинного раку шкіри – Gorlin's синдром (9q22.3);
 - г) синдром Вернера (8p12);
 - д) синдром Гарднера (5q21);
 - е) Tuberosus sclerosis або хвороба Бурневілла (9q34, 16p13.3);
 - є) ретинобластома (13q14).

2. Іонізуюче випромінювання. У тканинах, які піддавалися радіаційному впливові (в тому числі лікувальному), збільшується в 10-50 разів ризик виникнення сарком у віддалений період (через 10 і більше років після опромінення).
3. Хімічні речовини: діоксидин, миш'як, полівінілхлорид (ангіосаркома печінки); гербіциди і хлорфеноли.
4. Вірус герпесу людини (HHV-8) має відношення до саркоми Капоші.
5. Імуносупресивна та поліхіміотерапія. У 5-10 % пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію після трансплантації органів, виникають саркоми м'яких тканин (75 % випадків – це саркома Капоші). Ймовірність розвитку саркоми збільшується в тих дорослих, хто в дитинстві переніс хіміотерапію з приводу гострого лімфолейкозу.
6. Хронічний лімфостаз верхньої кінцівки, що виник після радикальної мастектомії, може спричинити через декілька років розвиток лімфангіосаркоми.
7. Травма і сторонні тіла (осколки та ін.).

Саркомим'якихтканин (СМТ) – це пухлини, що виникають із сполучнотканинних елементів, включаючи м'язи, сухожилля, жирову, фіброзну і синовіальну тканини. СМТ – збірне поняття і тому для розуміння клінічного перебігу, методів діагностики і лікування необхідно знати основні морфологічні варіанти цих пухлин. Злоякісні пухлини з фіброзної тканини – це фібросаркоми (вкл. – рис. 41), з жирової клітковини – ліпосаркоми, з м'язової тканини – рабдоміосаркоми (вкл. – рис. 42) і лейоміосаркоми, з кровоносних судин – ангіосаркоми (вкл. – рис. 40), з лімфатичних судин – лімфангіосаркоми, з периферичних нервів – злоякісна шваннома, з синовіальних оболонок суглобів – синовіальна саркома та ін. Крім того, існує значна група (до 10 %) так званих некласифікованих СМТ.

Клінічні ознаки сарком м'яких тканин

Клінічна симптоматика залежить від анатомічного місця розвитку пухлини.

На кінцівках і тулубі діагностується близько 60 % усіх

СМТ, в органах грудної і черевної порожнини – 30 % (з них, ретроперитонеальних – 15 %), у ділянці голови та шиї – 10 %.

На початку свого розвитку СМТ кінцівок і тулуба клінічно визначаються неболючими пухлинами різних розмірів м'яко- або щільно-еластичної консистенції з обмеженою рухомістю. У ділянці стегна і колінного суглоба локалізується до 75 % СМТ кінцівок.

СМТ черевної порожнини проявляються симптомами характерними для ураження того чи іншого органа. Наприклад: клінікою непрохідності при лейоміосаркомі кишечника; кров'янистими виділеннями – при саркомі матки. Саркоми середостіння мають свої характерні клінічні особливості: задишку, набряк шиї і верхньої частини грудної клітки, розширення підшкірних вен.

При СМТ позаочеревинного простору, через передню черевну стінку в більшості випадків (80 %) пальпується пухлиноподібний утвір великих розмірів, який на момент діагностики лише в половини пацієнтів проявляється больовими відчуттями.

СМТ голови та шиї вже на початку свого росту спричиняють асиметрію, деформацію, порушення функції, больовий синдром.

Маніфестація клінічних симптомів при всіх локалізаціях СМТ пов'язана з інфільтративним поширенням пухлини на магистральні судини, нерви, суглоби, кістки. При цьому виникає постійний больовий синдром, що й примушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою. Прогресування саркоми на кінцівках супроводжується зміною кольору шкіри над пухлиною, локальним підвищенням температури, появою розширених підшкірних вен, ознаками тромбофлебиту, порушенням функції (тріада симптомів – пухлина, біль, обмеження функції суглобів). Позаочеревинна саркома нерідко спричиняє лімфостаз нижніх кінцівок, а в результаті прогресування саркоми середостіння виникає синдром верхньої порожнистої вени.

СМТ метастазують переважно гематогенним шляхом (80 % в легені), вісцеральні локалізації дають метастази в печінку.

Лімфатичні вузли уражаються рідко (3-11 %).

Діагностика

Фізикальне обстеження включає оцінку розмірів, консистенції, мобільності, глибини розміщення пухлини, її відношення до сусідніх структур, пальпацію регіонарних лімфовузлів.

Методи візуалізації:

- ЯМР-томографія (або КТ) надає важливу інформацію про топографічне взаємовідношення пухлини з іншими органами, магістральними судинами, нервами. ЯМР-дослідження рекомендують виконувати для пухлин кінцівок і малого таза, а КТ – для пухлин, розміщених у черевній і грудній порожнинах;
- рентгенографія кінцівки в двох проекціях (при відсутності ЯМР);
- рентгенографія органів грудної порожнини (діагностика метастазів у легені);
- УЗД печінки і позаочеревинного простору;
- нейроваскулярне обстеження (в тому числі доплерографія або ангіографія при саркомах кінцівок);
- радіонуклідна діагностика (Tc^{99m}).

Біопсія

СМТ кінцівок або тулуба:

- тонкоголковка аспіраційна біопсія пухлини для цитологічного дослідження (70-80 % підтвердження злоякісної природи пухлини);
- трепан-біопсія пухлини для цитологічного, гістологічного та імуногістохімічного досліджень;
- відкрита (інцизійна) біопсія пухлини здійснюється в тих випадках, коли пункційні біопсії були безрезультатними.

Позаочеревинна саркома:

- у випадках резектабельності пухлини доопераційну біопсію не здійснюють;
- при неоперабельних пухлинах біопсію необхідно виконувати під контролем УЗД, КТ чи під час діагностичної лапаротомії.

Саркоми середостіння:

- відеомедіастиноскопія з біопсією пухлини,
- тонкогolkова біопсія під контролем КТ чи рентгеноскопії,
- діагностична стернотомія.

Морфологічне дослідження з визначенням ступеня диференціації злоякісності пухлини має вирішальне значення для встановлення стадії, вибору тактики лікування й прогнозування перебігу захворювання. Ось чому необхідно всіма засобами старатися верифікувати діагноз до початку хірургічного етапу лікування.

Гістологічні типи СМТ (класифікація ВООЗ, 1998): альвеолярна м'якотканинна саркома; екстраскелетні форми хондросарком, остеосарком і саркоми Юінга; недиференційовані нейроектодермальні пухлини; фібросаркома; лейоміосаркома; ліпосаркома; злоякісна фіброзна гістіоцитома; злоякісна гемангіоперицитома; злоякісна мезенхімома; злоякісна шваннома; рабдоміосаркома; синовіальна саркома; некласифіковані саркоми.

Частота різних морфологічних типів СМТ досить варіабельна і, за даними окремих досліджень, коливається в таких межах: ліпосаркома – 18-23 %, лейоміосаркома – 11-18 %, злоякісна фіброзна гістіоцитома – 10-18 %, фібросаркома – 9-19 %, синовіальна саркома – 8-11 %, рабдоміосаркома – 10-19 %, нейрофібросаркома – 5 %, ангіосаркома – 3 %.

До диференційованих форм сарком (G1-2) відносяться фібросаркоми, ліпосаркоми і нейрофібросаркоми. Низькодиференційовані саркоми (G3-4) – це група пухлин судинного генезу, синовіальні саркоми, рабдоміосаркома, злоякісні гістіоцити.

В основу TNM класифікації сарком м'яких тканин покладено морфологічні критерії злоякісності (G), які й визначають стадію процесу.

GTNM клініко-морфологічна класифікація пухлин м'яких тканин (UICC, 2002)

G – патогістологічна градація

Згідно з шостим виданням TNM-класифікації (2002), розрізняють пухлини **низького** ступеня злоякісності (low grade: G1,

G2) і пухлини **високого** ступеня злоякісності (high grade: G3, G4).

G1 – високодиференційована пухлина (низький ступінь злоякісності)

G2 – середній ступінь диференціації (середній ступінь злоякісності)

G3 – низький ступінь диференціації (високий ступінь злоякісності)

G4 – недиференційована пухлина (високий ступінь злоякісності)

Примітка. Екстраскелетний варіант пухлини Юінга та недиференційовані нейроектодермальні саркоми відносяться до пухлин високого ступеня злоякісності.

T – первинна пухлина:

Tx – первинна пухлина не може бути визначеною

T0 – немає ознак первинної пухлини

T1 – пухлина розміром ≤ 5 см:

T1a – поверхнева пухлина*

T1b – глибока пухлина

T2 – пухлина розміром понад 5 см:

T2a – поверхнева пухлина

T2b – глибока пухлина

Примітка. – *До поверхневих відносять пухлини, що розміщені над поверхневою фасцією (а). До глибоких пухлин належать такі, що локалізуються глибше поверхневої фасції, або такі, що розміщені поверхнево, але з інвазією чи пенетрацією фасції. Пухлини середостіння, позаочеревинні і тазові відносяться до глибоких (b).

N – регіонарні лімфатичні вузли:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастази в лімфатичні вузли

M – віддалені метастази:

Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази

Стадії	G	T	N	M
Стадія IA	G1-2	T1a, T1b	N0, Nx	M0
Стадія IB	G1-2	T2a, T2b	N0, Nx	M0
Стадія IIA	G3-4	T1a, T1b	N0, Nx	M0
Стадія IIB	G3-4	T2a	N0, Nx	M0
Стадія III	G3-4	T2b	N0, Nx	M0
Стадія IV	будь-яке G будь-яке G	будь-яке T будь-яке T	N1 будь-яке N	M0 M1

Групування за стадіями

Приклади діагнозу.

1. Рабдоміосаркома правої гомілки pG3T2bN0M0, III стадія.
2. Фібросаркома лівого стегна pG2T1aN0M0, IA стадія.

Лікування

Сучасні принципи лікування сарком м'яких тканин вимагають комбінованого і комплексного підходу, проте хірургічний метод продовжує залишатись основним.

Хірургічне лікування

Хірургічна тактика залежить від повноти доопераційного обстеження (ЯМР, КТ, доплерографія, морфологія, ступінь злоякісності пухлини) і може змінюватися в процесі субопераційної діагностики. Необхідно враховувати те, що саркоми навколо себе формують так звану псевдокапсулу, яка не обмежує їхнього росту та площинної інфільтрації вздовж м'язів, фасцій, сухожилків, нервів та судин. Ось чому загалом рекомендують відступати від пухлини в межах 3-5 см і на глибину 2 см. Проте краї резекції можуть розширитись, якщо морфологічно (ще в процесі операції) буде виявлено злоякісний ріст на межі висічених тканин.

Розрізняють такі типи хірургічних операцій при локалізації сарком на кінцівках і тулубі:

1. *Локальне видалення пухлини.* Як правило, це трапляється тоді, коли хірург впевнений, що пухлина доброякісна, і коли в доопераційний період не було отримано верифікації діагнозу. У таких випадках подальша лікувальна тактика (широке

висічення післяопераційного рубця, хіміо-променева терапія) залежить від морфологічного варіанту пухлини і ступеня її злоякісності. Після локального видалення сарком частота рецидивів становить 90 %.

2. *Широке висічення пухлини* (на віддалі 3-5 см) разом із навколишніми м'якими тканинами (резекція “*en bloc*”). Після такої операції рецидиви спостерігаються в 30-50 % випадків.
3. *Радикальна резекція* – це видалення пухлини в межах анатомічного регіону. За радикалізмом такі операції наближаються до ампутацій, але відносяться до органозберігаючих. Під час радикальних резекцій, як правило, застосовують протезування судин і суглобів, пластику нервових стовбурів, резекцію кісток та ін. Післяопераційні дефекти закривають за допомогою аутодермопластики чи переміщення шкірно-м'язових клаптів або шляхом вільної пересадки м'язів з використанням мікрovasкулярних анастомозів. Рецидиви після таких операцій виникають в 14-20 % випадків;
4. *Ампутації і екзартикуляції* здійснюють у випадках ураження саркомою магістральної судини, основного нервового стовбура, кістки (патологічний перелом), значним розповсюдженням пухлини вздовж кінцівки, при рецидивах (G3-4). Після ампутацій і екзартикуляцій в 5-10 % випадків спостерігаються рецидиви в ділянці кукси.

Тепер, у зв'язку з досвідом використанням хіміо-променевої терапії в неоад'ювантному і ад'ювантному режимах, хірургічне лікування СМТ кінцівок в 90 % випадків здійснюється зі збереженням кінцівки. Ампутація як останній засіб локального контролю за розвитком пухлини застосовується зі знанням того, що вона (ампутація) не впливає на тривалість виживання пацієнта.

Регіонарна лімфаденектомія виконується лише при клінічному і морфологічному підтвердженні ураження лімфовузлів. Профілактичні лімфаденектомії не рекомендуються. Найчастіше в лімфатичні колектори метастазують ангіосаркоми, рабдоміосаркоми і синовіальні саркоми.

Променева терапія

1. Доопераційна (неoad'ювантна) променева терапія (50-60 Гр) сприяє інкапсулюванню саркоми, зменшує її розміри й цим самим підвищує радикальність оперативного втручання.
2. Інтраопераційна променева терапія (12-15 Гр на ложе пухлини при саркомах кінцівок і 15-18 Гр при позаочеревинних саркомах) на 40 % зменшує ризик виникнення рецидивів.
3. Післяопераційна (ад'ювантна) променева терапія (60-65 Гр) призначається в тих випадках, коли перед операцією були протипоказання до її проведення (розпад пухлини, кровотеча) або не було морфологічної верифікації діагнозу.

Результати ретроспективних клінічних досліджень показують, що комбіноване застосування хірургічного методу з променевою терапією (в тому числі брахітерапія з Iridium¹⁹²) дозволяє досягти п'ятирічного безрецидивного перебігу при саркомах кінцівок в 70-90 % випадків.

Хіміотерапія розглядається тепер як невід'ємний компонент у комплексному лікуванні сарком. Її застосовують як в неoad'ювантному, так і в ад'ювантному режимах, а цитостатик доксорубіцин входить в усі стандартні схеми сучасної хіміотерапії СМТ.

Найбільш вживані схеми системної хіміотерапії:

SyVADIC: Cyclophosphamide 500 мг/м² (в/в), 1-й день; Vincristine 1,5 мг/м² (в/в), 1-й день; Adriamycin 50 мг/м² (в/в), 1-й день; DTIC (Dacarbazine) 250 мг/м² (в/в), 1-5 дні. Повторення циклу ПХТ через 21 день.

Doxorubicin 75-90 мг/м² + Ifosfamide 10000 мг/м². Цитостатики вводяться в режимі тривалої (до 72 год) внутрішньовенної інфузії. Цикли повторюють кожні три тижні, всього шість циклів. Комбінація доксорубіцину з іфосфамідом вважається на сьогодні найефективнішою в системній терапії сарком м'яких тканин (результати кращі, ніж при схемі MAID: Mesna 2500 мг/м², Adriamycin (Doxorubicin) 20 мг/м², Ifosfamide 2500 мг/м², Dacarbazine 300 мг/м²).

CDC: Cyclophosphamide 750 мг/м² (в/в), 1-й день; Doxorubicin 50 мг/м² (в/в), 1-й день; Cisplatin 20 мг/м² (в/в),

впродовж 1-5 днів.

CDVC: Cisplatin 100 мг/м² (в/в), 1-й день; Doxorubicin 25 мг/м² (в/в), протягом 2-4 днів; Vincristine 1,5 мг/м² (в/в) на 5-й день; Cyclophosphamide 600 мг/м² (в/в) на 6-й день.

Epirubicin 160 мг/м² (в/в), кожні три тижні (до 8 циклів) на фоні підтримки гемопоезу гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором G-CSF.

У випадках сумнівно резектабельних або нерезектабельних сарком (G3-4) кінцівок та при рецидивних пухлинах застосовується метод *ізолюваної (екстракорпоральної) гіпертермічної перфузії кінцівки* високими дозами цитостатиків. Для регіонарної перфузії використовують мелфалан, доксорубіцин, дактиноміцин, цисплатин, TNF- α , IFN- γ . У 30 % пацієнтів вдається добитися повної резорбції пухлини, а збереження кінцівки – 87 %.

Схеми комбінованого і комплексного лікування СМТ:

Стадія IA, IIА: операція + променева терапія;

Стадія IB: променева терапія + операція \pm променева терапія;

Стадія IIВ, III: доопераційна ПХТ \pm променева терапія + операція + ПХТ \pm променева терапія;

Стадія IV: хіміо-променева терапія \pm операція + хіміо-променева терапія.

Якщо саркома розміром до 5 см, а ступінь диференціації G1, то широке висічення є адекватним методом лікування. При пухлині розміром понад 5 см хірургічне втручання доцільно поєднувати з променевою терапією. Для великих пухлин (> 10 см) необхідно застосовувати неoad'ювантну ПХТ.

Диспансерне спостереження

У зв'язку з тим, що рецидиви і метастази в 70-80 % випадків з'являються в перші два роки після лікування, рекомендується протягом цього періоду щоквартально здійснювати клінічне обстеження пацієнта, рентгенографію органів грудної порожнини, УЗД черевної порожнини, загальний аналіз крові. При вияв-

ленні рецидиву чи солітарного метастазу лікувальна тактика узгоджується з онкохірургом, радіологом і хіміотерапевтом.

Прогноз

П'ятирічне виживання після проведеного лікування становить при I-й стадії 78 %, при II-й – 63 %, при III-й – 36 %, а при IV-й – менше 20 %.

Література

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова. – М.: Медицина, 1989. – 560 с.
2. Паливец А.Ю., Толстопятов Б.А., Тарасова Т.А., Дедков А.Г. и др. Результаты лечения больных с саркомой мягких тканей конечностей и туловища // Онкология. – 2002. – Т.4, - №4. – С. 277-280.
3. Рак в Україні, 1998-2000. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / За ред. С.О. Шалімова. – Київ, 2001. – 117 с.
4. Хирургия сарком мягких тканей и костей: Пер. с англ. / под ред. П.Х. Шугабейкера, М.М. Малауэра. – М.: Медицина, 1996. – 440 с.
5. Шпарик Я.В. Химиотерапия взрослых больных с саркомами мягких тканей // Онкология. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 126-130.
6. Barista I., Tekuzman G., Yalcin S. et al. Treatment of advanced soft tissue sarcomas with Ifosfamide and Doxorubicin combination chemotherapy // Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol.73 (1). – P. 12-16.
7. Benjamin R.S. Soft tissue sarcoma: biologic diversity, staging, and need for multidisciplinary therapy // ASCO Education Book. – Alexandria, VA, 2000. – P. 447-452.
8. Carrubba D., Jankowski C.B., Kunsman J. Nursing Management of Soft Tissue Sarcomas of the Extremities // Clinical Journal of Oncology Nursing. – 1999. – Vol.3 (4). – P. 168-179.
9. Demetri G.D., Delaney T. Sarcoma // Cancer Control. – 2001. – Vol. 8, – No.6 (Suppl. 2). – P. 94-101.
10. Frustaci S., Gherlinzoni F., De Paoli A., Bonetti M. et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcoma of the extremities and

- girdles: results of the Italian randomized cooperative trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19 (5). – P. 1238-1247.
11. Kim C.J., Puleo C., Letson G.D., Reintgen D. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity sarcomas // *Cancer Control*. – 2001. – Vol. 8. – P. 269-273.
 12. Lehnert T., Schwarzbach M., Willeke F., Treiber M., Herfarth C. Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 26 (Suppl. A). – S. 21-24.
 13. Patel S.R. Dose-intensive chemotherapy for soft tissue sarcomas // *ASCO Education Book*. – Alexandria, VA, 2000. – P. 453-457.
 14. Popov P., Tukiainen E., Asko-Seljaavaara S., et al. Soft tissue sarcomas of the lower extremity: surgical treatment and outcome // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 26. – P. 679-685.
 15. Putnam J.B. Surgical management of sarcoma // *ASCO Education Book*. – Alexandria, VA, 2000. – P. 458-463.
 16. Sanders T.G., Parsons T.W. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia // *Cancer Control*. – 2001. – Vol. 8. – P. 221-231.
 17. Spillane A.J., A'Hern R., Judson I.R., Fisher C., Thomas J.M. Synovial Sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. - Vol. 18 (22). – P. 3794-3803.
 18. Stefanovski P.D., Bidoli E., De Paoli A., Buonadonna A. et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2002. – Vol. 28. – P. 153-164.
 19. Yang J.C., Rosenberg S.A., Glatstein E.J., Antman K.H. Sarcomas of Soft Tissues // *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 4th edition / ed. V.T. DeVita, Jr., S.Hellman, S.A. Rosenberg. – J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1993. – P. 1436-1488.

Розділ XVI

САРКОМИ КІСТОК

Епідеміологія

Первинні саркоми кісток зустрічаються рідко – приблизно 0,3 випадку на 100 тисяч населення, і майже в 35 разів частіше кістки уражаються вторинними, тобто метастатичними пухлинами.

В Україні щорічно реєструється приблизно 600 первинних випадків остеосарком. У США в 2000 році було діагностовано 2500 сарком кісток і приблизно 1400 пацієнтів померло від цієї патології.

Захворюваність у чоловіків вища, ніж у жінок (ч:ж = 1,5:1). У дитячому і юнацькому віці найчастіше виникають остеосаркоми і пухлина Юінга (Ewing). Другий пік розвитку остеосарком спостерігається після 60 років і асоціюється з хворобою Педжета (деформуючий остеоз), хронічним остеомієлітом та ін. Хондросаркоми переважно розвиваються у людей середнього і старшого віку.

Етіологія і фактори ризику

1. Іонізуюча радіація. В місцях терапевтичного опромінення можливий розвиток остеосарком після певного латентного періоду (три роки і більше). Радіоізотопи цезію і стронцію вибірково накопичуються в кістковій тканині під час перебування в зонах радіаційного забруднення.
2. Генетичні фактори: делеція хромосоми 13q у дітей з сімейною ретинобластомою підвищує ризик виникнення остеосаркоми.
3. Доброякісні пухлини: деформуючий остеоз, фіброзна дисплазія, остеохондрома, екзостози та ін.
4. Хіміотерапія. Антрацикліни і алкілуючі цитостатики можуть бути причиною виникнення вторинної остеосаркоми.
5. Травма.

Клінічні ознаки

Біль, припухлість і порушення функції – основні симптоми сарком кісток. Спочатку біль має транзиторний характер, далі – постійний.

Припухлість м'яких тканин свідчить про поширення саркоми за межі кортикального шару кістки. Пухлини кісток нерухомі при пальпації. Порушення функції спостерігаються при патологічному переломі або при розростанні пухлини в ділянці метафіза чи епіфіза.

Симптоми інтоксикації: підвищення температури тіла, недомагання, втрата ваги, – характерні для саркоми Юінга. Кашель і задишка можуть бути ознаками метастатичного ураження легень.

Діагностика

Діагностичний алгоритм:

- пальпація вздовж усієї осі кістки і визначення місця болючості, легка перкусія, пальпація припухлості м'яких тканин, визначення об'єму рухів у суглобах;
- пальпація регіонарних лімфатичних колекторів;
- рентгеновське дослідження в двох проекціях уражених кісток і суглобів;
- рентгенографія органів грудної клітки + томографія (або КТ);
- КТ ураженої кінцівки;
- ЯМР-візуалізація інтрамедулярного поширення пухлини і “стрибаючих” метастазів у межах кістки та нейроваскулярних структур кінцівки і суглобів;
- ангиографія;
- сканування кісток скелета (Tc^{99m}) для виявлення віддалених метастазів;
- УЗД (простати, нирок, печінки, щитоподібної залози);
- лабораторні тести: > ШОЕ, при остеосаркомі і пухлині Юінга в крові знаходять підвищений рівень лужної фосфатази і лактатдегідрогенази;

- біопсія пухлини:
 - трепанобіопсія,
 - інцизійна (відкрита) біопсія,
 - аспіраційна пункційна біопсія.

Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу дозволяє верифікувати діагноз і встановити ступінь агресивності пухлини (G).

Остеогенна саркома

Близько 50 % остеосарком діагностуються в кістках навколо колінного суглоба, 25 % – в проксимальному сегменті плечової кістки (табл. 13). Це так звані класичні локалізації. Крім цього, саркоми ще локалізуються паростально (юктакостикально) та в кістках черепа (краніофасціальні остеосаркоми).

Злоякісні пухлини	Епіфіз	Метафіз	Діафіз
Остеосаркома, G3	+	+++	-
Остеосаркома, G1	+++	++	-
Саркома Юінга	-	++	+++
Хондросаркома	-	++	+++
Метастази	+	++	+++
Доброякісні пухлини			
Гігантклітинна пухлина	+++	+	-
Остеоїд-остеома	-	+++	-
Остеохондрома	-	+++	++
Остеобластома	-/+	+++	-

Таблиця 13. Анатомічна локалізація пухлин кісток

За рентгенологічними ознаками розрізняють остеолітичну, остеопластичну і змішану форми остеосарком. Остеолітична саркома характеризується вогнищами деструкції кісткової тканини. Вихід пухлини за межі кортикального шару супроводжується відшаруванням надкiсничі з утворенням патогномонічної ознаки – трикутника Кодмана (вкл. – рис. 43).

Остеопластична саркома на рентгенограмах проявляється зонами дифузного ущільнення (подібно до остеосклерозу) за рахунок патологічного розростання кісткової тканини, потов-

щенням кістки і розширенням кортикального шару. Ріст пухлини відбувається перпендикулярно до осі кістки з поступовим відшаруванням надкiсничі у вигляді спікул (вкл. – рис. 44).

Змішана форма поєднує в собі елементи остеолітичного і остеопластичного варіантів остеогенної саркоми.

Саркома Юінга

Переважають хворіють в підлітковому і юнацькому віці. Найчастіше уражаються діафізи довгих трубчастих кісток (табл. 13), однак також можливе ураження плоских кісток (ребра, лопатка, таз, хребет). Крім того, існує так звана екстраскелетна (позакісткова) форма саркоми Юінга. Для саркоми Юінга характерне раннє лімфогенне і гематогенне метастазування у легені, кістки.

Рентгенологічні прояви поліморфні і значно залежать від локалізації первинного вогнища (дифдіагностика з остеомієлітом, туберкульозом). При ураженні діафіза відмічається плямиста деструкція губчатої частини з розширенням кістково-мозкового каналу і реакцією надкiсничі у вигляді поширеного лінійного (цибулиноподібного) периостозу.

Хондросаркома

Хондросаркоми – це гетерогенна група злоякісних пухлин з хрящової тканини. Розрізняють п'ять типів хондросарком: центральну, периферичну, мезенхімальну, диференційовану і світлоклітинну. Центральна або ендокостальна хондросаркома розпочинає свій ріст в межах кістки, периферична – з поверхні кістки. Майже 75 % хондросарком мають центральну локалізацію. Найчастіше вони виникають в кістках таза (30 %), стегна (20 %) і плечового пояса (13 %). Злоякісні пухлини груднини і лопатки – це, як правило, хондросаркоми.

Пухлина переважно уражає осіб середнього і старшого віку. Більшість хондросарком мають I-II ступінь злоякісності. Метастази не характерні для пухлин з першим ступенем злоякісності. При II ступені злоякісності метастазування спостерігається в 20-40 %, а при третьому – в 70-80 % випадків.

Рентгенологічно центральна хондросаркома проявляється досить чітким солітарним вогнищем деструкції зі слабвираженою кальцифікацією навколо.

Периферична хондросаркома візуалізується як велика кальцифікована маса, яка виходить з поверхні кістки (диференційна діагностика з доброякісною остеохондромою, паростальною остеосаркомою, осифікованим міозитом).

Метастатичні пухлини кісток.

У кістки найчастіше метастазують раки молочної залози, простати, щитоподібної залози, нирок і легень. Більше 75 % усіх пацієнтів із метастатичним ураженням кісток становлять хворі на рак молочної залози, легень і простати. На аутопсіях метастази знаходять у 85 % померлих від раку молочної залози і простати та в 50 % померлих від раку легень.

Кісткові метастази можуть бути причиною патологічних переломів, компресії спинного мозку і нервових корінців, мієлопарезу з депресією кровотворення, злоякісної гіперкальціємії.

Рентгенологічна картина має свої особливості залежно від локалізації первинної пухлини. Метастази раку молочної залози проявляються остеолізісом і остеосклерозом (змішаний варіант). Остеопластичні зміни характерні для метастазів раку простати і легень. Метастази раку щитоподібної залози, нирки і меланоми мають переважно літичний характер.

TNM-класифікація сарком кісток ґрунтується на морфологічних критеріях злоякісності (G), які й визначають стадію процесу.

GTNM клініко-морфологічна класифікація сарком кісток (UICC, 2002)

G – патогістологічна градація

Згідно з шостим виданням TNM класифікації (2002) розрізняють пухлини **низького** ступеня злоякісності (low grade: G1, G2) і пухлини **високого** ступеня злоякісності (high grade: G3, G4).

G1 – високодиференційована пухлина (низький ступінь злоякісності)

G2 – середній ступінь диференціації (середній ступінь злоякісності)

G3 – низький ступінь диференціації (високий ступінь злоякісності)

G4 – недиференційована пухлина (високий ступінь злоякісності)

Примітка. Саркома Юінга відноситься до пухлин високого ступеня злоякісності.

T – первинна пухлина:

Tx – первинна пухлина не може бути визначеною (тобто не визначається існуючими методами діагностики)

T0 – немає ознак первинної пухлини

T1 – пухлина розміром до ≤ 8 см в найбільшому вимірі

T2 – пухлина розміром понад 8 см

T3 – множинні ураження первинної кістки

Примітка. Класифікація застосовується до всіх первинних злоякісних пухлин кісток, за виключенням злоякісної лімфоми, множинної мієломи, юкстакортикальної остеосаркоми і юкстакортикальної хондросаркоми.

N – регіонарні лімфатичні вузли:

Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути визначеними

N0 – лімфатичні вузли не уражені метастазами

N1 – метастази в лімфатичні вузли

M – віддалені метастази:

Mx – віддалені метастази не можуть бути визначеними

M0 – немає віддалених метастазів

M1 – є віддалені метастази:

M1a – метастази в легені

M1b – метастази в інші місця

Групування за стадіями

Стадії	G	T	N	M
Стадія IA	G 1-2	T1	N0, Nx	M0
Стадія IB	G1 -2	T2	N0, Nx	M0
Стадія IIA	G3 -4	T1	N0, Nx	M0
Стадія IIB	G 3-4	T2	N0, Nx	M0
Стадія III	будь-яке G	T3	N0, Nx	M0
Стадія IVA	будь-яке G	будь-яке T	N0, Nx	M1a
Стадія IVB	будь-яке G будь-яке G	будь-яке T будь-яке T	N 1 будь-яке N	будь-яке M M1b

Приклади діагнозу:

1. Остеолітична саркома правої стегнової кістки pG3T1N0M0, ІА стадія.
2. Саркома Юінга лівої плечової кістки pG4T2N0M1a, ІVА стадія.

Лікування

Остеосаркома. У період до застосування ад'ювантної хіміотерапії остеосаркома мала несприятливий прогноз (показник 5-річного виживання становив < 20 %), а основним методом лікування була ампутація.

Метастази в легені та інші кістки появляються протягом перших 6-12 місяців. Тому всі пацієнти, навіть із локалізованими ураженнями, розглядаються як такі, що мають мікрометастатичне поширення хвороби. А це, в свою чергу, визначає доцільність хіміотерапії. Завдяки зміні лікувальної тактики, тепер 5-річне виживання серед пацієнтів із первинною неметастатичною остеосаркомою перевищує 75 %.

Лікування остеосарком починають з 3-4 курсів неoad'ювантної хіміотерапії. Перед початком хірургічного етапу повторно здійснюють обстеження (рентгенографія, ангиографія, КТ, ЯМР, сцинтиграфія кісток) для оцінки ефекту хіміотерапії (некроз пухлини, реосифікація).

Хірургічне лікування.

Органозберігаючі операції – це тепер стандарт в лікуванні остеосарком кінцівок. Вважається, що в 75-80 % пацієнтів може застосовуватися консервативна хірургія. Органозберігаюча операція передбачає: 1) резекцію кістки *en bloc* разом з навколишніми м'якими тканинами, 2) ендопротезування, 3) пластичне закриття м'якими тканинами післяопераційного дефекту. Резекцію кістки необхідно виконувати на віддалі 5-6 см від пухлини.

Розрізняють три типи органозберігаючих операцій: остео-

артикулярні (резекція кістки із суміжним суглобом), інтеркалярні (резекція пухлини в межах кістки) і екстирпацію кістки з двома суміжними суглобами. Для реконструкції використовують металічні кістково-суглобові ендопротези, які виготовляють ще до операції за індивідуальним замовленням, а також алло- і ауто-остеотрансплантати.

Ампутації виконують в тих випадках, коли пухлина має значне поширення на м'які тканини з інвазією судинно-нервового стовбура, патологічним переломом.

Хіміотерапія.

Поліхіміотерапія при саркомах кісток застосовується в неoad'ювантному і ад'ювантному режимах з внутрішньовенним або внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків. До стандартних схем відносяться такі комбінації цитостатиків:

- ADM: doxorubicin, cisplatin, methotrexate (високі дози) + leucovorin;
- doxorubicin, cisplatin + ifosfamide (високі дози);
- ifosfamide + etoposide;
- doxorubicin 75-90 мг/м²;
- cisplatin 90 мг/м² внутрішньовенна 6-годинна інфузія + doxorubicin 75-90 мг/м², внутрішньовенна 48-годинна інфузія.

Повторення циклів через кожні три тижні.

Ефективність неoad'ювантної хіміотерапії оцінюють шляхом патогістологічного дослідження видаленої пухлини. Якщо пухлина некротизована на 90 % і більше, то в післяопераційний період призначається та сама схема цитостатиків. У випадках, коли некроз пухлини менше 90 %, призначаються додаткові цитостатики (наприклад, до схеми ADM додаються ifosfamide і etoposide) або інший режим – високодозна хіміотерапія з використанням гранулоцитарних факторів росту (G-CSF) і трансплантацією стовбурових клітин. Більшість протоколів (T-10, BOROGNA, Rosen) передбачають тривале лікування пацієнтів: від кількох місяців до двох років. Завдяки агресивній хіміотерапії вдається досягти 5-річного виживання більш ніж у 60 % хворих із первинною неметастатичною остеосаркомою кінцівок, а серед них уникнути ампутацій у 80 % випадків.

Променева терапія застосовується при комбінованому лікуванні краніофасціальних остеосарком, сарком кінцівок після оперативного втручання та з паліативною метою. Вивчається роль профілактичного опромінення легень (сумарною дозою до 20 Гр) у попередженні розвитку та лікуванні субклінічного поширення метастазів.

Саркома Юінга.

Основним методом лікування є хіміо-променева терапія:

- VAC (Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide) + Ifosfamide/Etoposide;
- VAdC (Vincristine, Dactinomycin, Cyclophosphamide) + Doxorubicin.

Режим лікування передбачає 4-5 курсів хіміотерапії перед початком променевої терапії або хірургічного лікування. Приблизно у 20 % хворих є показання до оперативного втручання (патологічний перелом, рецидив, обмежене внутрішньокісткове ураження променевої або малогомілкової кістки).

Після теле-гамма-терапії (55-60 Гр) чи операції пацієнт продовжує отримувати курси хіміотерапії до сумарної дози доксорубіцину 350-400 мг/м². Лікування триває протягом року. У часи до застосування цитостатиків 5-річне виживання пацієнтів становило менше 10 %, тепер – 75 %.

Хондросаркома. Хірургічне втручання – основний метод лікування. При хондросаркомах високого ступеня злоякісності застосовується хіміотерапія. Променева терапія (60-70 Гр) призначається при нерезектабельних випадках.

Диспансерне спостереження

Остесаркоми, так само як і саркоми м'яких тканин, метастазують в легені або рецидивують найчастіше в перші два-три роки після закінчення лікування. Тому рентгенівський контроль органів грудної порожнини і оперованої кінцівки необхідно здійснювати щоквартально протягом перших трьох років, а далі – два рази на рік.

ЯМР, КТ, сканування кісток скелета призначається за по-

казаннями двічі на рік в перші три роки спостереження. При виявленні рецидиву чи солітарного метастазу лікувальна тактика узгоджується з онкохірургом, радіологом і хіміотерапевтом.

Прогноз

Майже у 80 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу наявні гематогенні мікрометастази в легенях. Завдяки зміні в тактиці лікування остеосарком – комбінованому застосуванню неoad'ювантних і ад'ювантних методів поліхіміотерапії разом з удосконаленням хірургічної техніки, вдалося досягти збільшення п'ятирічного виживання від 5-20 % до 50-75 % при різних стадіях і гістологічних варіантах остеогенних сарком.

Література

1. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / под ред. В.И. Чиссова. – М.: Медицина, 1989. – 560 с.
2. Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, №1. – С. 7-16.
3. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
4. Хирургия сарком мягких тканей и костей: Пер. с англ. / под ред. П.Х. Шугабейкера, М.М. Малауэра. – М.: Медицина, 1996. – 440 с.
5. Atlas of Surgical Oncology / edited by: K.I. Bland, C.P. Karakousis, E.M. Copeland III. – W.B. Saunders Company, USA, 1995. – 810 p.
6. Vacci G., Ferrari S., Bertoni F. et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 protocol: an updated report // Journal of Clinical Oncology. – 2000. – Vol.18 (24). – P. 4016-4027.
7. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G.U. et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20. – P. 776-790.

8. De Beuckeleer L., Vandevenne J., De Schepper A. MRI provides new hope for bone tumor patients // Diagnostic Imaging Europe. – 1998. – Vol.14 (11). – P. 21-27.
9. Franzius C., Daldrup-Link H.E., Wagner-Bohn A., Sciuk J. et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging // Annals of Oncology. – 2002. – Vol. 13. – P. 157-160.
10. Grier H.E. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors // Pediatr Clin North Am. – 1997. – Vol.44. – P. 991-1004.
11. Letson D., Falcone R., Muro-Cacho C.A. Pathologic and radiologic features of primary bone tumors // Cancer Control. – 1999. – Vol.6, No.3. – P. 283-293.
12. Malaver M.M., Link M.P., Donaldson S.S. Sarcomas of Bone / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Company, USA, 1993. – P. 1509-1566.
13. The guidelines for the management of metastatic bone disease in breast cancer in the United Kingdom // European Journal of Surgical Oncology. – 1999. – Vol. 25. – P. 4-23.
14. Whelan J.S., Burcombe R.J., Janinis J. et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours // Annals of Oncology. – 2002. – Vol.13. – P. 23-30.
15. Wolf R.E. Sarcoma and metastatic carcinoma // Journal of Surgical Oncology. – 2000. – Vol. 73. – P. 39-46.

Розділ XVII

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ В ОНКОХВОРИХ

Більше 70 % онкохворих у період прогресування хвороби відчувають біль, який вимагає застосування аналгетиків.

Патофізіологія

Пухлина є причиною больового синдрому приблизно в 70 % випадків, в 20 % випадків біль зумовлений лікувальними процедурами і менше ніж в 10 % хворих біль має ідіопатичне походження.

Прогресивний ріст пухлини з інвазією чи компресією сусідніх тканин і органів втягує в процес вісцеральні, соматичні і нервові структури, спричиняючи таким чином біль. Під час лікування больовий синдром виникає після операцій або хірургічних маніпуляцій (торакотомії, лапаротомії, мастектомії, біопсії кісткового мозку та ін.), як ускладнення променевої терапії (мієлопатія, брахіоплексит, остеонекроз, езофагіт, ентерит, цистит) та хіміотерапії (периферична нейропатія, асептичний остеонекроз, мукозит, псевдоревматизм).

Біль, який виникає в результаті активації больових рецепторів (ноцицепторів) в соматичних чи вісцеральних структурах, називають *ноцицептивним*. Ноцицептивний соматичний біль проявляється інтенсивними або ниючими, пульсуючими чи здавлюючими больовими відчуттями (наприклад, при метастазах у кістки). Вісцеральний – це біль спазмоподібного характеру, коли уражається порожнистий орган; ниючий і роз'їдаючий – у випадках збільшення органа за рахунок розростання пухлини або ураження його капсули (печінка, нирки). Соматичний ноцицептивний біль, як правило, добре піддається усім засобам знеболюючої терапії.

Нейропатичний біль виникає в результаті прямого ураження периферичних нервів (наприклад, брахіальна плексопатія) або структур центральної нервової системи. Діагностика базується на симптомах топічного ураження ЦНС і розладів

чутливості (дисестезія, гіпералгезія, алодинія). Нейропатичний біль часто є резистентним до опіоїдної терапії.

Біль *нейросимпатичного* походження, як наслідок ураження симпатичних нервових структур, характеризується пекучістю, гіперпатією, алодинією, набряком. Контролюється шляхом блокади симпатичних нервових стовбурів.

Клінічна характеристика больових синдромів

Біль у кістках. У 30–70 % онкохворих больовий синдром пов'язаний з метастатичним ураженням кісток. Найчастіше в кістки метастазує рак молочної залози, простати, ЛГМ, рак щитоподібної залози, легень, нирок.

Вважається, що біль є результатом подразнення периостальних ноцицепторів. Наростаючий біль у кістках нижніх кінцівок, навіть при відсутності рентгенологічних ознак місцевого прогресування процесу, повинен розглядатися клініцистом як стан з потенційною загрозою перелому. Ураження кісток часто супроводжується іррадіацією болю у віддалені ділянки шкіри.

За походженням кістковий больовий синдром розділяють на:

- а) біль, спричинений збільшенням *об'єму кісткового мозку* (це характерно для плоских кісток) або *інфільтрацією* кісткового мозку з периостальною реакцією (характерно для трубчатих кісток). Діагностика в даному випадку досить складна, тому що дані рентгенологічні і, навіть, комп'ютерної томографії важко на початку інтерпретувати вірно. Крім того, біль має мігруючий характер і його інтенсивність залежить від хіміотерапії чи вживання стероїдів. Найчастіше такий біль спостерігається в плоских кістках при гострій лейкемії, мієломній хворобі, рідше у зв'язку з дифузною інфільтрацією кісткового мозку солідними пухлинами (рак молочної залози, меланома). Тоді біль, як правило, локалізується в довгих трубчатих кістках, однак може уражатися також і хребет. Клінічно це проявляється локальною болючістю при перкусії і пальпації;
- б) *вертеброгенний больовий синдром*. Хребет є найчастішим

місцем метастатичного ураження кісткової тканини. Грудний відділ хребта уражається більш ніж у 2/3 випадків, попереково-сакральний – у 20 %, шийний відділ – у 10 % випадків.

Біль при вертебральних метастазах проявляється інтенсивніше лежачи, ніж сидячи (при грижі міжхребцевого диска – навпаки). В уражених місцях відмічається спазм м'язів і болючість хребта при пальпації. Часто біль іррадіює в нижні кінцівки, при цьому симптом Ласега позитивний, без клінічних проявів радикулопатії.

Основні ускладнення метастатичного ураження хребта: деструкція хребців, радикулопатія, епідуральна компресія спинного мозку. Деструкція хребців найбільш характерна для грудного і поперекового відділів хребта. Значно виражені болі відчуття (здавлюються нервові корінці) і локальна деформація хребта вказують на зростаючий ризик компресії спинного мозку.

Радикулопатія може розвинути на будь-якому рівні хребта. У більшості випадків вона виникає в результаті прямого поширення пухлини на нервові корінці, однак деколи (до 8 %) проявляється як наслідок дисемінації в субарахноїдальному просторі (лептоменінгеальне метастазування). При цьому біль підсилюється після кашлю, чхання, фізичного напруження, відмічається позитивний симптом Ласега. Радикулопатія асоціюється з епідуральним поширенням пухлини в 60 % випадків;

в) *епідуральна компресія спинного мозку (ЕКСМ)* – найбільш небезпечне ускладнення метастатичного ураження хребта, яке катастрофічно погіршує якість життя пацієнта. ЕКСМ трапляється в 5-10 % онкозахворих. Метастази солідних пухлин, проростаючи тіло хребця, уражають структури спинного мозку. При болі в синдромі без неврологічної симптоматики за рентгенологічними змінами в хребті в 60 % випадків можна передбачити епідуральну інвазію пухлини.

Злоякісна лімфома, параангіома і нейробластома інфільтрують епідуральний простір через міжхребцеві отвори. При цьому в 70 % пацієнтів не виявляють змін в хребті під час рентгенологічного обстеження.

Без лікування ЕКСМ спричиняє пара- або тетраплегію. Отже, своєчасна діагностика є вирішальною в ефективності лікувальних заходів й попередженні параплегії. ЯМР-візуалізація ураження спинного мозку є найбільш чутлива і специфічна. Комп'ютерна томографія та мієлографія – альтернативні методи. Сканування і рентгенографія використовуються як скринінгові тести, однак вони є неспецифічними і менш чутливими, ніж ЯМР чи КТ.

Головний біль. Метастази в мозок виявляють під час аутопсії в 25 % померлих від злоякісних захворювань. Головний біль разом зі зміною психічного стану є характерними ознаками (більш ніж у 50 % випадків) пухлини головного мозку або внутрішньочерепних метастазів. Класично такий больовий синдром супроводжується блюванням. Переважно вранці біль наростає й підсилюється після вставання з ліжка. Пухлини спричиняють біль у результаті прямої компресії окремих ділянок головного мозку або за рахунок підвищення внутрішньочерепного тиску.

Ураження структур основи черепа прогресуючими пухлинами голови та шиї або метастазами (рак молочної залози, протати) асоціюється з невралгією краніальних нервів (глософарингеальна, тригемінальна невралгія).

Біль у ділянці лицевої частини черепа виникає в результаті інфільтрації чи проростання пухлиною сусідніх структур (альвеолярних відростків, гайморової пазухи, кісток верхньої і нижньої щелепи, язика, м'язів дна ротової порожнини, тощо).

Плексопатія – це біль, спричинений пухлинною інфільтрацією нервових сплеть.

Шийна (цервікальна) плексопатія виникає як результат прямого ураження шийного нервового сплетення пухлинами голови і шиї або метастатично збільшеними лімфовузлами шиї.

Брахіальна плексопатія. Метастази раку молочної залози, легень і лімфоми є найчастішою причиною брахіальної плексопатії. Ураження на рівні С7-Т1 найбільш типові. Біль у 85 % випадків є першим симптомом, що на декілька тижнів чи місяців передре іншим неврологічним симптомам. Епідуральна інвазія

зустрічається в 30 % випадків й асоціюється з панплексопатією чи синдромом Горнера. Ось чому ЯМР- або КТ- зображення епідурального простору необхідні перед початком променевої терапії.

Люмбосакральна плексопатія виникає переважно при злоякісних пухлинах тазових органів. Больовий синдром – перша ознака метастатичного ураження в більшості випадків (93 %). Неврологічні прояви залежать від локалізації ураження: L1-L4 верхня плексопатія (30 %); L4-S1 нижня (50 %) і L1-S3 панплексопатія (20 %).

Біль у грудній стінці. Поширення раку легень на парієтальну плевру є основною причиною больового синдрому в ділянці грудної стінки. Біль локалізується унілатерально в 80 %, а білатерально – в 20 % випадків. При локалізації пухлини в корені легені больові відчуття виникають в ділянці груднини або лопатки. При ураженні верхівки легені (рак Пенкоста) біль іррадіює в плече. Агресивний ріст в нижньолобулярному відділі спричиняє відповідно біль в нижній частині грудної клітки. Інвазія пухлини на передньо-бокову поверхню грудної клітки спричиняє ураження ребер, міжреберних нервів і судин, проростання в надключичну ділянку – брахіоплексит, поширення на хребет – вертеброгенний больовий синдром.

Недрібноклітинний рак легень часто є причиною вираженого больового синдрому, який слабо піддається медикаментозній терапії.

Вісцеральний больовий синдром має свої характерні особливості залежно від ураженого органа.

Стравохід – медіастинальний больовий синдром: біль за грудниною та в епігастрії з іррадіацією під лопатки; підсилюється при ковтанні.

Підшлункова залоза, шлунок – епігастральний больовий синдром з іррадіацією в поперекову ділянку.

Печінка – больові відчуття в правому верхньому квадранті черевної порожнини з іррадіацією в праву лопатку, праву половину шиї і надпліччя. Швидке наростання болю може бути в результаті кровотечі або хіміоемболізації. При втягненні жовчних шляхів появляється колікоподібний біль.

Селезінка (спленомегалія) – біль у лівому верхньому квадранті черевної порожнини.

Больові синдроми виникають у результаті перфорації чи пенетрації пухлиною стінки порожнистих органів (наприклад, шлунка, товстої кишки), обструкції просвіту кишки (гостра кишкова непрохідність) чи сечовидільних шляхів, здавлення магістральних судин (синдром верхньої порожнистої вени).

Полінейропатії. У більшості випадків болючі периферичні нейропатії асоціюються з введенням хіміопрепаратів (цисплатину, вінкрістину, паклітакселу) й характеризуються негативними (гіпестезією) або позитивними сенсорними симптомами (дизестезією, алодинією, гіпералгезією) в дистальних частинах кінцівок. Рідше нейропатії бувають проявами паранеопластичного синдрому.

Клінічна оцінка больового синдрому здійснюється на основі детального вивчення історії захворювання та методів попереднього лікування, фізикального та інструментального обстеження пацієнта, його психоемоційного стану. Інтенсивність больового синдрому зручно оцінювати за спеціальною шкалою:

- 0 – біль відсутній;
- 1 – незначні больові відчуття;
- 2 – слабкий (ниючий, надокучливий) біль;
- 3 – помірний біль (викликає дискомфорт, страждання; впливає на сон і щоденну активність);
- 4 – сильний біль (викликає дистрес, розлад функцій; абсолютно перешкоджає сну й щоденній активності);
- 5 – критичний біль (розриваючий, роздавлюючий, тортурний).

Лікування

Медикаментозна терапія може контролювати біль в 70-90 % онкохворих з хронічним больовим синдромом. ВООЗ рекомендує дотримуватися триступеневого застосування знеболюючих препаратів. На першому етапі застосовують нестероїдні протизапальні препарати (аспірин, парацетамол, індометацин) для лікування слабкого больового синдрому з переходом до помірного. Якщо ж біль продовжує наростати, то пацієнт пере-

водиться на приймання слабких опіоїдів (наркотичних аналгетиків) в поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами (другий етап). Опіати сильної дії застосовують для лікування вираженого больового синдрому (4-5 балів за шкалою болю) – третій етап. На всіх етапах можуть застосовуватися ад'ювантні аналгетики.

У випадках больового синдрому, що виникає при ураженні кісток, застосовують комбінації нестероїдних аналгетиків з опіоїдами, хіміо-гормонотерапію, теле-гамма-терапію, радіофармпредпарати, бісфосфонати, хірургічні втручання.

Слабкий больовий синдром:

Acetaminophen 650 мг через 6 год (максимальна денна доза $\Sigma=4000$ мг)

Aspirin 650 мг через 6 год ($\Sigma=4000$ мг)

Trilisate 500 мг через 12 год ($\Sigma=3000$ мг)

Ibuprofen 600 мг через 6 год ($\Sigma=3200$ мг)

Naproxen 250 мг через 8 год ($\Sigma=1500$ мг)

Indomethacin 25 мг через 6 год ($\Sigma=200$ мг)

Piroxicam 20 мг через 12 год ($\Sigma=40$ мг)

Ketorolac 30 мг через 6 год ($\Sigma=120$ мг)

Mefenamic acid 250 мг через 6 год ($\Sigma=1000$ мг).

Помірний больовий синдром:

Codeine 30-60 мг через 4-6 год ($\Sigma=200$ мг)

Oxycodone 5 мг через 6 год ($\Sigma=30$ мг)

Комбінація опіоїдів з нестероїдними протизапальними препаратами:

Codeine 30-60 мг + Paracetamol 325-500 мг через 6-4 год

Oxycodone 5-10 мг Paracetamol 325 мг через 6-4 год

Propoxyphene 90-120 мг + Paracetamol 325 мг через 6 год

Buprenorphine 0,2 мг: 1-3 таблетки через 6-8 год

Tramadol 25-200 мг: через 6 год.

Виражений больовий синдром:

Morphine 30-60 мг *per os*; 10 мг в/в або в/м; тривалість дії 4-6 год

Hydromorphone 7,5 мг *per os*; 1,5 мг в/в або в/м; тривалість

дії 3-4 год

Levorphanol 4 мг *per os*; 2 мг в/в або в/м; тривалість дії 6-8 год

Meperidine 300 мг *per os*; 100 мг в/в або в/м; тривалість дії 3-6 год

Methadone 20 мг *per os*; 10 мг в/в або в/м; тривалість дії 4-6 год

Fentanyl 0,1 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово – тривалість дії 30-60 хв; трансдермально (Duragesic 25-100 мкг) – тривалість дії 24-48 год.

Actiq (фентанілу цитрат для орального застосування) 200-400 мкг, 2-4 рази/день (пластинку Actiq розміщують за щокою і розсмоктують протягом 15 хв).

Шляхи введення аналгетиків: сублінгвальний, оральний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, трансдермальний, інтраспинальний, ректальний.

У 75 % пацієнтів з нейропатичним больовим синдромом аналгезія досягається лише при інтраспинальному введенні аналгетиків (Bupivacaine).

Ад'ювантні аналгетики – це препарати, які підвищують ефективність знеболюючої терапії при певних специфічних больових проявах, особливо при нейропатичних.

До них відносяться:

- кортикостероїди (дексаметазон, метилпреднізолон) при больовому синдромі, зумовленому компресією нервів, синдромі верхньої порожнистої вени;
- антиконвульсанти (Carbamazepine, Phenytoin) при гострому, пекучому нейропатичному болі, що виникає під час променевої чи хіміотерапії;
- антидепресанти (Amitriptyline, Imipramine) потенціюють аналгетичний ефект опіоїдів;
- нейролептики (Methotrimeprazine) застосовують у випадках хронічного больового синдрому, при хронічних запорах, викликаних опіатами;
- транквілізатори (Diazepam, Hydroxyzine) потенціюють опіоїдну аналгезію;

- амфетаміни (Dextroamphetamine, Methamphetamine) потенціюють наркотичну аналгезію;
- антигістамінні препарати;
- бісфосфонати – інгібітори резорбції остеобластів, застосовують у випадку больового синдрому при остеолітичному метастатичному ураженні кісток (рак молочної залози, мієломна хвороба), злоякісній гіперкальціємії (Clodronate 1600 мг/день per os; Pamidronate 600 мг/день per os). Препарат Zometa (Zoledronic acid 4 мг в/в кожних 3-4 тижні) застосовують для лікування як остеолітичних, так і остеобластичних та змішаних метастазів у кістки в поєднанні з антинеопластичною терапією.

Інвазивні та хірургічні методи

Медикаментозна знеболююча терапія не ефективна при лікуванні приблизно 20-30 % онкохворих із хронічним больовим синдромом. У таких хворих для ліквідації болю застосовують *інвазивні* методи знеболення:

- а) регіонарну аналгезію – введення в периневральний простір анестетиків пролонгованої дії (Bupivacaine). Наприклад, блокада трійчастого нерва при карциномах голови та шиї;
- б) введення опіоїдів в епідуральний або субарахноїдальний простір;
- в) нейролітичні препарати (алкоголь, фенол). Наприклад, нейролітична блокада сонячного сплетення у хворих на рак підшлункової залози може ліквідувати на декілька місяців больовий синдром.

Нейрохірургічні втручання: черезшкірна хордотомія, відкрита хордотомія з ламінектомією, комісуральна мієлотомія, ризотомія (перерізання корінців спинномозкових або черепних нервів).

Променева терапія

Телегамматерапія застосовується як паліативний знеболюючий засіб при локальних метастазах у хребет, кістки (доза 20-40 Гр за 5-15 фракцій). Больовий синдром значно зменшується у 80 % пацієнтів, а в 50 % хворих відмічається повне знеболення.

У випадках множинного метастазування в кістки скелета застосовують напівтотальне опромінення (6-8 Гр): верхнє – при ураженні ребер, хребта, черепа та нижнє – при ураженні поперекового відділу хребта, таза, нижніх кінцівок.

Системна радіотерапія

У випадках больового синдрому при остеобластичному метастатичному ураженні кісток застосовують радіофармацевтичні препарати з випромінюванням β -частинок: Strontium-89 (Metastron), Samarium-153 (Quadramet), Rhenium-186, Phosphorus-32. Знеболюючий ефект триває від 8 до 12 тижнів.

Інші методи

Радіочастотна абляція остеолітичних метастазів успішно лікує на декілька місяців больовий синдром.

Гіпноз, психотерапія, черезшкірна електростимуляція периферичних нервів, кріопродури, масаж, іммобілізація та ін. – всі ці додаткові методи протибольової терапії ефективні в поєднанні з основними засобами лише у випадках слабкого й помірно вираженого больового синдрому.

Література

1. Cancer Management: a multidisciplinary approach / Edited by R. Pazdur, L.R. Coia, W.J. Hoskins, L.D. Wagman. – PRR, Inc., Melville, NY, 1999. – 988 p.
2. Cherny N.I. The Management of Cancer Pain // CA – A Cancer Journal for Clinicians. – 2000. – Vol. 50 (2). – P. 70-116.
3. Cristofanilli M., Hortobagyi G.N. Bisphosphonates in the Management of Breast Cancer // Cancer Control. – 1999. – Vol.6 (No.3). – P. 241-246.
4. Foley K.M. Management of Cancer Pain / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2417-2448.
5. Manual of Cancer Pain / Edited by F. De Conno, A. Caraceni. – Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1996. – 60 p.
6. Perron V., Schonwetter R.S. Assessment and management of pain in palliative care patients // Cancer Control. – 2001. – Vol. 8. – P. 15-24.
7. Serafini A.N., Houston S.J., Resche I., Quick D.P. et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 Lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial // Journal of Clinical Oncology. – 1998. – Vol. 16. – P. 1574-1581.
8. Textbook of Medical Oncology / Edited by: F. Cavalli, H.H. Hansen, S.B. Kaye. – Martin Dunitz Ltd, London, 1997. – 516 p.

Розділ XVIII
**ТОКСИЧНІ СИНДРОМИ ХІМІО-
 ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

Мієлосупресія

Кістковий мозок у більшій чи меншій мірі завжди реагує мієлосупресією на променеву терапію, системне введення хіміопрепаратів чи терапію біологічно активними агентами. Оскільки антинеопластична терапія селективно діє на швидкоростучу фракцію злоякісних клітин, а гематопоетична система в нормі є високопроліферуючим органом, то цілком очевидно, що кістковий мозок піддається циторедууючому впливові такої терапії.

Цитостатичні препарати, залежно від основної точки прикладання їхньої дії в клітинному циклі (вкл. – рис. 45), групують на М-фазоспецифічні цитостатики (дія на фазу мітозу клітини; табл. 14); G1-фазоспецифічні препарати (дія на постмітотичну фазу синтезу РНК і білка); S-фазоспецифічні препарати (дія на фазу синтезу ДНК); G2-фазоспецифічні цитостатики (дія на премітотичну фазу синтезу РНК і білків); фазонезалежні цитостатики (діють в будь-якій фазі репродуктивного періоду) і циклонезалежні цитостатики (діють як під час репродуктивного періоду, так і в нульовій фазі G0 клітинного циклу). Необхідно відмітити, що багато хіміопрепаратів за своїм механізмом впливу не можуть бути віднесені виключно лише до однієї групи цитостатиків.

Таблиця 14. Фазоспецифічні хіміотерапевтичні препарати

M	G1	S	G2
Vincristine		Methotrexate	Bleomycin
Vinblastine	L-Asparaginase	5-Fluorouracil	Mitomycin C
Vindesine	Prednisone	Fludarabine	Etoposide
Vinorelbine		Cytarabine	Irinotecan
Paclitaxel		6-Mercaptopurine	Topotecan
Docetaxel		Hydroxyurea	

Фазонезалежні циклоспецифічні хіміопрепарати: Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide, Dacarbazine, Cisplatin, Carboplatine, Chlorambucil, Procarbazine, Busulfan, Adriamycin, Epirubicin, Mitoxantrone, Doxorubicin.

Циклонезалежні хіміопрепарати: Mechlorethamin (Mustargen), Carmustine (BCNU), Lomustine (CCNU).

До факторів, які впливають на ступінь гематологічної токсичності цитостатиків відносяться: вік пацієнта, його загальний стан (індекс Карновського), хіміо- чи променева терапія в анамнезі, наявність метастатичного ураження кісткового мозку, схема хіміотерапії, способи введення цитостатиків, одночасне застосування променевих методів лікування з хіміотерапією, функціональний стан печінки і нирок.

Токсичне ураження стовбурових клітин супроводжується зниженням загального числа клітин периферичної крові. Ураження на рівні клітин мультипотентних попередників спричиняє перш за все лейкопенію з наступною тромбоцитопенією. Це відбувається тому, що час функціонування нейтрофілів значно коротший (12-16 год), ніж тромбоцитів (7-10 днів). Анемія не так часто супроводжує курси хіміотерапії, як лейкопенія, через те, що період функціональної життєздатності еритроцитів (120 днів) перевищує тривалість дії цитостатиків.

Розрізняють такі типи мієлосупресії: *лейкопенію* – зменшення загального числа циркулюючих лейкоцитів ($< 4,0 \cdot 10^9 / \text{л}$); *нейтропенію* – зменшення числа функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів ($< 2,2 \cdot 10^9 / \text{л}$); *лімфопенію* – зменшення числа циркулюючих лімфоцитів ($< 1,2 \cdot 10^9 / \text{л}$); *тромбоцитопенію* – зменшення числа функціонуючих тромбоцитів ($< 150 \cdot 10^9 / \text{л}$); *анемію* – зменшення числа еритроцитів (у чоловіків $< 4,0 \cdot 10^{12} / \text{л}$; у жінок $< 3,7 \cdot 10^{12} / \text{л}$) та концентрації гемоглобіну ($< 132 \text{ г/л}$ – у чоловіків та $< 115 \text{ г/л}$ – у жінок).

Мієлосупресивна здатність цитостатичних препаратів виражена по-різному, що необхідно враховувати при складанні схеми поліхіміотерапії. Незначний токсичний вплив на кістковий мозок мають: Vincristine, Bleomycin, Asparaginase, Ifosphamide, 6-Mercaptopurine, Cisplatin, стероїдні гормони. Середня токсичність проявляється в Carboplatin, Cyclophosphamide, Dacarbazine, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexate, Mitoxantrone. Виражена мієлотоксичність проявляється при застосуванні таких препаратів: Busulfan, Carmustine, Cytarabine, Dactinomycin, Etoposide, Lomustine, Melphalan, Nitrogen mustard, Paclitaxel, Vinblastine.

Мієлосупресія є побічним ефектом променевої терапії у випадках коли поля опромінення захоплюють кістки таза і груднину або коли здійснюють опромінення всього тіла перед трансплантацією кісткового мозку.

Нейтропенія виникає також при застосуванні препаратів модифікаторів біологічної дії, таких, як Interferon-alpha та Interleukin-2 (IL-2). Токсичність інтерферону проявляється в дозах, що перевищують 9 млн од. протягом тривалого часу. Терапія інтерлейкіном-2 супроводжується ще й тромбоцитопенією.

Діагностика ступеня мієлосупресії ґрунтується на основі

Таблиця 15. Ступені гематологічної токсичності за шкалою ВООЗ

Показники	Ступінь 0	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Гемоглобін (г/л)	≥ 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Лейкоцити (1000/мм ³)	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Гранулоцити (1000/мм ³)	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Тромбоцити (1000/мм ³)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25

Формула для підрахунку абсолютної кількості нейтрофілів (АКН):

$$\text{АКН} = \text{загальне число лейкоцитів} \times (\% \text{ сегментоядерних} + \% \text{ паличкоядерних нейтрофілів}).$$

цитологічного аналізу периферичної крові та аспіраційної біопсії кісткового мозку (табл. 15). Дослідження біоптату кісткового мозку дозволяє визначитися чи гематологічна токсичність є проявом побічної дії хіміо-променевої терапії, чи можливо це вже метастатичне ураження кісткового мозку.

Нейтропенія (гранулоцитопенія) супроводжується ослабленням захисних сил організму й ризиком розвитку інфекційних ускладнень. При абсолютному числі нейтрофілів $1,5-1,9 \cdot 10^9$ /л існує мінімальний ризик розвитку інфекції; при $1,4-1,0 \cdot 10^9$ /л – помірний ризик; при $0,9-0,5 \cdot 10^9$ /л – значна ймовірність інфекційно-гнійних ускладнень. Якщо число нейтрофілів менше ніж $0,5 \cdot 10^9$ /л крові – це небезпечно для життя.

У 80 % випадків причиною інфекційних ускладнень є активація ендогенної грамнегативної і грампозитивної мікрофлори: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Підвищення температури тіла часто свідчить про початок запального процесу.

Лікування та профілактика:

- зменшення дози хіміопрепаратів або їх відміна;
- уникнення, при можливості, одночасного застосування цитостатиків і променевої терапії;
- збільшення інтервалів між курсами хімотерапії;
- припинення променевої терапії до відновлення числа нейтрофілів;
- харчування, збагачене білками і парентеральне живлення;
- гематопоетичні фактори росту гранулоцитів (*Neupogen*, *Leukine*);
- кортикостероїди;
- застосування антибіотиків широкого спектра дії;
- трансфузія лейкомаси (нейтрофілів);
- призначення антигрибкових засобів;
- застосування антипіретиків;
- ретельний догляд за катетерами;
- ізоляція пацієнта;
- гігієнічний догляд за шкірою, ротовою порожниною, промежи-

ною.

Відновлення числа лейкоцитів відбувається протягом 2-8 тижнів, залежно від ступеня мієлосупресії.

Тромбоцитопенія виникає в результаті зменшення продукції тромбоцитів кістковим мозком, наявності функціонально незрілих клітин, збільшення споживання тромбоцитів згортальною системою крові, їх депонування в селезінці. Можливість тромбоцитопенії збільшується у пацієнтів, котрим вводяться цитостатики у високих дозах. Клінічно тромбоцитопенія проявляється петехіями, гематомами в місцях ін'єкцій, кровотечами (з носової і ротової порожнин, прямої кишки, вагіни, уретри).

Лікування та профілактика:

- уникати призначення антитромбоцитарних агентів (саліцилати, аспірин);
- дотримуватися рекомендованих доз хіміопрепаратів;
- уникати інвазивних процедур, внутрішньом'язових ін'єкцій;
- профілактика шлунково-кишкових кровотеч (антациди, дієта, ректальні свічки);
- застосування препаратів прогестерону у жінок для ліквідації місячних;
- трансфузія тромбоцитарної маси;
- тромбоцитарний фактор росту Neumega (Oprelvekin, IL-11) 50 мкг/кг підшкірно;
- гемотрансфузії;
- глюкокортикоїди;
- вітаміни;
- профілактичне призначення етамзилату;
- навчати пацієнтів, як уникати механічних травм і пов'язаних із ними кровотеч (користуватися м'якою зубною щіткою, електробритвою тощо).

Анемія супроводжується такими симптомами, як блідість, втомлюваність, задишка, стенокардія, серцебиття – все це відображається на якості життя пацієнта. Фактори, які впливають на ступінь анемії: стадія захворювання, інтенсивність хіміо-променевої терапії, маса пацієнта.

Лікування та профілактика:

- анемія легкого ступеня спеціального лікування не потребує;
- дотримуватися рекомендованих доз хіміопрепаратів;
- вітаміни групи В і С;
- гемостимулятори;
- ентеральне і парентеральне харчування;
- Erythropoietin (ЕРО, Eроetin alfa) – еритроцитарний колоніє-стимулюючий фактор, 100-150 МО/кг внутрішньовенно або підшкірно три рази на тиждень;
- трансфузія одноступенної еритроцитарної маси (якщо Нв < 80 г/л);
- гемотрансфузії;
- глюкокортикоїди;
- препарати заліза, фолієва кислота.

Мукозити

Приблизно 40 % пацієнтів, які отримують хіміо- чи промене-ву терапію, мають ускладнення з боку слизової порожнини рота, ротоглотки, стравоходу. Хіміопрепарати мають пряму стоматотоксичну дію. Атрофія слизової спричиняє розвиток стоматиту, хейлозу, глоситу, езофагіту. Мієлосупресія, викликана цитостатиками, сприяє активізації потенційно патогенної мікрофлори ротової порожнини. Чим вищий ступінь нейтропенії, тим більший ризик розвитку інфекції. Порожнина рота є джерелом септичних ускладнень у 25-54 % онкологічних пацієнтів, що мають прояви нейтропенії.

Клінічні прояви мукозиту залежать від дози цитостатиків, їх комбінації з променевою терапією, віку пацієнтів, загального стану (індекс Карновського) і наявності хронічних процесів у порожнині рота (карієсу, пародонтозу). У зв'язку з чим кожному пацієнтові, якому планується хіміотерапія чи променева терапія з приводу пухлин голови та шиї, необхідна превентивна допомога стоматолога.

Після початку системного введення цитостатиків на 3-10-й день пацієнти скаржаться на відчуття печії в роті, на слизовій в окремих місцях з'являється еритема, яка переходить в ерозію, а

потім у виразку. Больовий синдром перешкоджає харчуванню. Однак таке ураження загоюється через 1-2 тижні після припинення хіміотерапії.

Променева терапія супроводжується сухістю слизової порожнини рота (ксеростомією) й проявами радіоепітелііту.

Інфекційний процес часто супроводжує мукозит. Як правило це бактеріальні, грибкові і вірусні ускладнення. У пацієнтів із хронічним пародонтозом виникають явища гострого гінгівіту з набряком, больовим і температурним синдромами.

Для кандидозу характерно розростання грибків на поверхні язика, слизовій піднебіння, щік, у кутиках губ. Білого кольору, сироподібної консистенції нальоти на слизовій зливаються в одну масу, стають болючими. Під такими пластинками на слизовій розвиваються ерозії та виразки.

Вірусна інфекція (герпес зостер і простий вірус герпесу) на початку характеризується везикулоподібними ураженнями, потім стінки везикул розриваються й утворюється дифузна виразка, що покривається кірочкою.

В усіх випадках клінічну діагностику необхідно верифікувати мікробіологічними дослідженнями.

Пацієнти, у яких передбачається розвиток мукозиту в процесі хіміо-променевої терапії, повинні розпочинати прості гігієнічні процедури ще до лікування. Також рекомендується огляд стоматолога і виконання його призначень. Догляд за порожниною рота включає: щоденне чищення зубів щіткою, а міжзубних проміжків ниткою (flossing), полоскання фізрозчином, фурациліном, розчином соди. Спостереження за слизовою порожниною рота дає цінну інформацію щодо токсичності вибраного режиму хіміо-променевої терапії та загальної толерантності пацієнта.

Лікування мукозиту:

- 0,12 % розчин хлоргексидину глюконату для полоскання (антибіотик);
- оральна суспензія ністатину, розчин клотримазолу (проти-грибкові засоби);
- Acyclovir (Zovirax) призначається пацієнтам з серопозитив-

ною реакцією на простий вірус герпесу, 200 мг *per os* через кожні 4 год;

- оральна кріотерапія: за 5 хв перед введенням цитостатика пацієнт починає розсмоктувати кусочки льоду (тривалість кріопроцедури 30 хв);
- вітамін Е 400 мг/мл місцево на виразку;
- бензокаїн 15 % гель або мазь місцево на виразку;
- Ethyol (Amifostine) 200 мг/м², в/в за 15-30 хв до сеансу радіотерапії при помірній і сильно вираженій ксеростомії; препарат застосовують також у післяопераційний період після видалення слинних залоз.

У разі *генералізованої форми мукозиту* спектр терапевтичних засобів і процедур розширюється:

- загальногігієнічні процедури кожних 4 год;
- знеболюючі засоби як місцево, так і парентерально для забезпечення адекватного харчування;
- Хуlocaine 2 % 15 мл для зрошення порожнини рота, через кожні 4 год;
- Benadryl (або інші антигістамінні препарати) 25-50 мг через кожні 4 год;
- антибіотики широкого спектра дії;
- протигрибкові засоби (fluconazole, amphotericin B);
- суспензія каоліну 15 мл кожних 4 год місцево;
- суспензія Sucralfate (10 мл) – полоскати і ковтати з метою профілактики гастродуоденальних виразок;
- вітаміни: С, В₁, В₆, В₁₂;
- масло обліпихи місцево.

Нудота і блювання

Нудота і блювання є найбільш неприємними відчуттями побічного впливу хіміопрепаратів, що в багатьох випадках є причиною відмови пацієнтів від подальшого лікування. Втрата ваги, дегідратація, електролітний дисбаланс, стравохідні і шлунково-кишкові кровотечі, аспіраційна пневмонія, психологічний дистрес, зниження якості життя пацієнта та ефективності хіміоте-

рапії – все це може бути наслідками нудоти і блювання.

Патофізіологічно нудота й блювання виникають як результат складного нейро-рефлекторного акту, в якому координуюча роль відводиться двом анатомічним ділянкам головного мозку – хеморецепторній тригерній зоні (каудальна частина дна четвертого шлуночка) і блювотному центру в довгастому мозку. Серед багатьох нейромедіаторів, які втягнені в блювотний рефлекс, найактивніша роль належить серотоніну і допаміну. Вважається, що еметогенна хіміо- і променева терапія руйнує ентерохромафінні клітини слизової шлунково-кишкового тракту з вивільненням значної кількості серотоніну, який, у свою чергу, активує аферентні рецептори (5-НТЗ) блукаючого нерва. Через *n. vagus* збудження передається в блювотний центр.

Хоча хіміотерапія є причиною нудоти і блювання в більшості випадків, диференційну діагностику при появі цих симптомів необхідно здійснювати щоразу. Фізикальне обстеження пацієнта, визначення електролітів крові та біохімічних показників функції печінки і нирок є обов'язковими. При необхідності виконують рентгенологічне чи ендоскопічне обстеження шлунково-кишкового тракту, УЗД печінки і жовчовидільних шляхів, КТ головного мозку.

Еметогенна здатність хіміопрепаратів залежить від дози (табл. 16), швидкості та періодичності їх введення, комбінації з іншими препаратами і променевою терапією. Спровоковані цитостатиками нудота і блювання, як правило, виникають через 4-6 годин після внутрішньовенного введення алкілюючих препаратів (наприклад, циклофосфану) і можуть тривати до 36 годин. Цисп-

Низький < 10 %	Помірно низький 10– 30 %	Помірний 30– 60 %	Помірно високий 60– 90 %	Високий > 90 %
1	2	3	4	5
Vincristine Cyclophosphane (per os)	Daunorubicin Etoposide	Vinblastine Cyclophosphane (< 1000 mg)	Ifosfamide Cyclophosphane (= 10 mg)	Mustargen Cyclophosphane (> 1000 mg)
Busulfan	Methotrexate (< 100 mg)	Methotrexate (10–250 mg)	Methotrexate (≥ 250 mg)	Streptozocin

Продовження табл. 16

1	2	3	4	5
Chlorambucil	Doxorubicin ≤ 20 mg)	Doxorubicin (20-75 mg)	Doxorubicin ≥ 75 mg)	Cytarabine (> 1000 mg)
Thiotepa	5-Fluorouracil ≤ 1000 mg)	5-Fluorouracil (> 1000 mg)	Dacarbazine ≤ 500 mg)	Dacarbazine (> 500 mg)
	Melphalan	Cytarabine	Cisplatin	Cisplatin
		Mitoxantrone (< 75 mg/m ²)	≥ 75 mg/m ²)	
		L-asparaginase	CCNU	CCNU
		Mitomycin C (< 60 mg)	(> 60 mg)	
		Paclitaxel	BCNU	BCNU
		Carboplatin (<200 mg)	(> 200 mg)	
			Procarbazine	

латин і дакарбазин викликають нудоту і блювання фактично в кожного пацієнта одразу ж після введення. Тривала (до кількох днів) еметогенна дія окремих хіміопрепаратів є основною причиною вимушеної перерви в лікуванні і неефективності курсу хіміотерапії.

Таблиця 16. Еметогенний потенціал хіміопрепаратів

Ступені еметогенної токсичності хіміопрепаратів:

- I – нудота слабо виражена, приймання їжі можливе; блювання епізодичне, раз на добу;
- II – постійна нудота, споживання їжі в незначній кількості; блювання 2-5 разів;
- III – відраза до їжі; блювання 6-10 разів на добу;
- IV – блювання більше 10 разів на добу або є потреба в парентеральному харчуванні.

Лікування та профілактика

Профілактичне введення антиеметиків – це основний принцип боротьби з індукованими хіміотерапією нудотою і блюванням.

Дози і періодичність введення антиеметиків:

- 1) фенотіазинові антагоністи допаміну (блокують допамі-

нові рецептори в хеморецепторній тригерній зоні і зменшують вагусну стимуляцію блювотного центру):

Prochlorperazine (Compazine) 10-20 мг *per os* (*p/o*) кожних 4-5 год; або 10 мг в/в через кожні 4-6 год, або *per rectum* (*p/r*) по 25 мг кожних 4-6 год;

Thiethylperazine (Torecan) 10 мг *p/o* чи *p/r* через кожні 6-8 год;

Perphenazine (Trilafon) 4 мг *p/o* або в/м чи в/в через кожні 4-6 год;

2) *бутирофенонні допамінові антагоністи:*

Droperidol 1,0-2,5 мг в/м або в/в через кожні 4 год.;

Haloperidol 3,0-5,0 мг *p/o* 3-4 рази на добу, або в/м 0,5-2,0 мг;

3) *бензамін-допамінові антагоністи:*

Metoclopramide (Reglan) 10 мг *p/o*; або 1,0-3,0 мг/кг в/в 3-5 разів на добу;

4) *антигістамінні препарати:*

Diphenhydramine hydrochloride (Benadryl) 25-50 мг *p/o* через кожні 4 год, або в/м 25-50 мг кожних 4 год, або в/в 50 мг перед введенням цитостатиків і антиеметиків;

Promethazine hydrochloride (Anergan) 12,5-25 мг *p/o* або в/м чи в/в кожних 4 год;

5) *антагоністи 5-HT₃ серотонінових рецепторів:*

Ondansetron hydrochloride (Zofran) 5-10 мг *p/o* кожних 3-6 год, або 0,15 мг в/в через кожні 2-4 год;

Dolasetron mesylate (Anzemet) 100 мг *p/o* за одну годину до початку хіміотерапії, або в/в 1,8 мг/кг за 30 хв до введення цитостатиків;

Granisetron (Kytril) 1,0 мг *p/o* через кожні 12 год або 10 мг/кг в/в;

6) *інші препарати:*

Dexamethasone 4 мг *p/o* через кожні 4 год, або 10-20 мг в/в перед початком хіміотерапії з повторним введенням через 4-6 год;

Dronabinol (Marinol) 5,0-7,5 мг/м² *p/o* 4 рази на день;

Lorazepam 1-2 мг в/в за 30 хв до введення цитостатиків.

Рекомендації щодо комбінованого застосування антиеметичних препаратів при:

– помірно еметогенній хіміотерапії:

- а) Ondansetron 8-24 мг в/в чи 8 мг *p/o* (або Granisetron 10 мкг/кг в/в чи 1,0 мг *p/o*) + Dexamethasone 10-20 мг в/в;
- б) Prochlorperazine 10 мг *p/o* через 4 год 4 рази і Dexamethasone 10-20 мг в/в.

– високоеметогенній хіміотерапії:

- а) Ondansetron 32 мг в/в або Granisetron 10 мкг/кг + Dexamethasone 20 мг в/в;
- б) Metoclopramide 3 мг/кг в/в через 2 год 3 рази, Dexamethasone 20 мг в/в, Lorazepam 1-2 мг в/в.
- в) Emend (Aprepitant) 125 мг *p/o* + Zofran 32 мг в/в + Dexamethasone 12 мг *p/o* – 1-й день; Emend 80 мг *p/o* – підтримуюча доза на 2-й і 3-й день, Dexamethasone 8 мг з 2-го по 4-й день.

Діарея

Діарея є результатом прямої токсичної дії цитостатиків чи променевої терапії на проліферуючий епітелій тонкої і товстої кишок. Приблизно 25-65 % пацієнтів, що мають метастази раку товстої кишки страждають від діареї, викликаної терапією 5-FU. Хіміопрепарати з групи антиметаболітів (5-фторурацил/лейковорин, метотрексат) найчастіше є причиною індукованої діареї. Особливо небезпечною вона може бути у пацієнтів похилого віку (дегідратація!). Діарея виникає також під час променевої терапії на ділянки черевної порожнини, таза, поперекового відділу хребта.

Ступені токсичності діареї:

- I – рідкі випорожнення тричі на день;
- II – рідкі випорожнення 4-6 разів на добу (помірні спазми кишок, слиз в калових масах);

III – випорожнення 7-9 разів, сильні спазми кишок, кров'янисті виділення;

IV – випорожнення більше 10 разів на добу, кров'яниста діарея, дегідратація, є необхідність в парентеральному введенні рідини.

У разі діареї III-IV ступеня необхідно госпіталізувати хворого й здійснити обстеження з визначенням об'ємів циркулюючої крові і плазми, гематокриту, електролітів, числа лейкоцитів, біохімічних показників функції печінки і нирок; УЗД печінки і підшлункової залози; мікробіологічні дослідження калу (патогенна флора, яйця глистів), антибіотикограму. При потребі виконують рентгенологічне обстеження шлунково-кишкового тракту, ректороманоскопію, аналіз крові на стерильність тощо.

Лікування

Лікування діареї легкого і середнього ступенів полягає в адекватному пероральному заміщенні втраченої рідини і призначенні протипроносних медикаментів.

У випадках значно виражених проносів (або кров'янистої діареї), абдомінальних спазмів з больовим синдромом, гіпертермії, дегідратації – лікування здійснюється в госпітальних умовах. Хіміопрепарати чи сеанси променевої терапії відмінюються. Регідратація здійснюється шляхом парентерального введення електролітних розчинів, глюкози, білкових кровозамінників. Призначаються антибіотики, вітаміни, антидіарейні засоби:

- опіати: настойка опію 0,6 мл 4 рази на добу;
- Diphenoxylate (Lomotil) 1-2 таблетки після кожного випорожнення;
- Loperamide (Imodium) 1-2 таблетки після кожного проносу;
- антихолінергічні засоби: атропіна сульфат 0,1 % – 1,0 мл;
- антисекреторні препарати: Sandostatin (Ostreotide acetate) 150 мкг/год, в/в, Bismuth subsalicylate (Pepto-Bismol);
- адсорбенти: каолін/пектин (Kaodene, К-Пек) 45-90 мл *per os* після кожного проносу;
- гідрофільні абсорбенти.

Рекомендується дієта з легкозасвоюваної висококалорійної їжі з високим вмістом білків і калію; споживати до трьох літрів рідини на добу; не вживати молока і молочних продуктів. Необхідно дотримуватися гігієнічного догляду за шкірою, порожниною рота і перианальною ділянкою.

Література

1. Данилова Л.А. Анализы крови и мочи. – С.Пб.: Салит-Медкнига, 2002. – 128 с.
2. Справочник по онкологии / под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – 558 с.
3. Цитостатическая терапия злокачественных новообразований / под ред. Г.И. Соляник, Г.И. Кулик, В.Ф. Чехун. – К., 2000. – 293 с.
4. Шпарик Я.В., Білінський Б.Т. Ад'ювантна хіміотерапія раку грудної залози: Посібник для лікарів. – Львів: ЛДМУ, 1997. – 64 с.
5. Gabrilove J.L., Golde D.W. Hematopoietic growth factors / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2275-2291.
6. Gralla R.J. Antiemetic therapy / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2338-2348.
7. Gunten Ch.F. Three common issues in the palliative care of advanced head and neck cancer: skin, nutrition, and pain. – ASCO Education Book. – Alexandria, VA, 2002. – P. 585-590.
8. Handbook of Cancer Chemotherapy / Edited by: R.T. Skeel, N.A. Lachant. – 4th ed. – Little, Brown & Co., USA, 1995. – 739 p.
9. Pizzo P.A., Meyers J., Freifeld A.G., Walsh T. Infections in the cancer patient / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2292-2337.
10. Sonis S.T. Oral complications of cancer therapy / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2385-2394.
11. Sykes N., Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life // The Lancet Oncology. – 2003. – Vol. 4(5). – P.312-318.
12. Textbook of Medical Oncology / Edited by: F. Cavalli, H.H. Hansen, S.B. Kaye. – Martin Dunitz Ltd, London, 1997. – 516 p.
13. Wallerstein R.O., Deisseroth A.B. Use of blood and blood products / In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th edition. – J.B. Lippincott Co., USA, 1993. – P. 2262-2275.
14. Wilkes G.M., Ingwersen K., Burke M.B. 1999 Oncology Nursing Drug

Розділ XIX

ТЕЛЕОНКОЛОГІЯ

Стратегія боротьби проти раку вимагає підходів всесвітнього масштабу. Серед них чільне місце займають освітні програми, які включають в себе професійне медичне навчання і громадську (суспільну) протиракову освіту й виховання. За даними Всесвітнього протиракового союзу (UICC) щорічно можна було б уникнути понад 100 тисяч смертей від злоякісних захворювань, якби медичний персонал мав адекватні онкологічні знання.

Своєчасна діагностика злоякісного росту особливо важлива для країн що розвиваються і країн із низькими доходами населення, тому що лікування раку в першій чи другій стадіях значно дешевше й ефективніше. Якість медичної допомоги онкологічним пацієнтам прямо залежить від знань медичних сестер і лікарів загальної практики (терапевтів, хірургів, гінекологів, сімейних лікарів) та від кваліфікації онкологів. Пацієнти не повинні отримувати третьосортне лікування лише тому, що їхні лікарі не володіють сучасною інформацією. Це ж стосується і студентів-медиків, які повинні отримувати повний спектр сучасних знань з онкології, незважаючи на країну свого проживання. У цьому плані Інтернет-освіти немає альтернатив.

Сучасний потенціал комп'ютерних технологій дозволяє активно впливати на поліпшення спеціальних медичних знань, рівень діагностики і якість лікування. Однак в Інтернеті знаходиться стільки інформації, що користувач не завжди може вірно зорієнтуватися й вибрати саме те, що йому потрібно. На часі питання про створення навчальної Web-сторінки з онкології і національної онкомережі: кафедри онкології – НДІ онкології – онкоцентри – онкодиспансери – громадські організації.

Кожний користувач залежно від своєї освіти, професійної кваліфікації і пізнавальної мети може використовувати Інтернет-інформацію відповідного рівня. Наприклад, «Загальні знання про рак» призначаються для інформаційного обслуговування населення і пацієнтів. Професійними сторінками, які містять інфор-

мацію клінічного і наукового характеру, користуються онкохірурги, хіміотерапевти, радіологи, лікарі загальної практики, студенти медичного і медсестринського факультетів, інтерни тощо.

У країнах Заходу інформаційні послуги пацієнтам, членам їхніх сімей, усім зацікавленим громадянам надаються університетськими клініками (наприклад: the University of Michigan Comprehensive Cancer Center, USA – www.cancer.med.umich.edu/clinic/melvideo.htm; Cleveland Clinic Cancer Center, USA – www.ccf.org/cc), професійними онкологічними асоціаціями (ASCO: People Living With Cancer – www.plwc.org), Національним інститутом раку США (www.cancernet.nci.nih.gov), громадськими організаціями (www.cancerlink.org/; www.EMAnet.org/ – Європейська медична асоціація) тощо. Таким чином у суспільстві формується певний рівень загальної протиракової освіти. Онкологічна освіченість пацієнта, крім того, відіграє роль своєрідного стимулу для медичного персоналу в плані творчого накопичення професійної інформації і нових знань.

Професійне користування ресурсами Інтернету може відбуватися на принципах зворотного зв'язку, як от: інтерактивні телелекції і телеінструкції, телевідео-конференції, телевідео-консультації, телероботохірургія. Наприклад, експерти-патоморфологи Всесвітнього протиракового союзу (UICC) можуть консультувати морфологічні мікропрепарати, зображення яких передаються через електронний зв'язок (www.uicc.org/programmes/detection/tpcc.shtml).

В Інтернеті знаходиться інформація про всі міжнародні й національні онкологічні організації та асоціації. Ось Web-адреси деяких з них:

- UICC (International Union Against Cancer): www.uicc.org
- EACE (European Association for Cancer Education): <http://eace.uicc.org>
- National Cancer Institute, USA: www.cancernet.nci.nih.gov
- ACS (American Cancer Society): www.cancer.org
- ASCO (American Society of Clinical Oncology): www.asco.org
- AACR (American Association for Cancer Research): www.aacr.org

- ESMO (European Society for Medical Oncology): www.esmo.org
- WFSOS (World Federation of Surgical Oncology Societies) www.wfsos.org
- ESSO (European Society of Surgical Oncology): www.esso-surgeononline.be
- EACR (European Association for Cancer Research): www.eacr.org
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer): www.eortc.org
- Oncology Nursing Society: www.ons.org
- International Society for Telemedicine: www.isft.org
- American Telemedicine Association: www.atmeda.org

Для постійного професійного навчання створені телемедичні програми і бази даних:

- European Project START: www.cancereurope.org/START/
- EuroTransMed oncology programmes: www.etm.nl
- UICC Education Websites: <http://profed.uicc.org/>, <http://cope.uicc.org/>, <http://treatment.uicc.org>
- CIN (Cancer Information Network): www.cancernetwork.com
- Телемедичний проект з дитячої онкології – International Outreach Program, St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, TN, USA: <http://www.cure4kids.org>; www.stjude.org

Вуніверситетах і медичних центрах функціонують свої телемедичні програми:

- University of Pittsburgh Cancer Institute, USA: www.upci.upmc.edu
- University of Minnesota, USA: www.peds.umn.edu
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NYC, USA: www.mskcc.org

Корисна практична інформація розміщена на власних Web-сторінках окремих лікарів-онкологів і університетських викладачів. Наприклад: www.dermoncology.com; www.igalaych.iatp.org.ua

В Medscape Oncology (www.medscape.com/Home/Topics/oncology) знаходиться велика колекція статей і публікацій. Крім того, з найновішими книгами і журналами можна ознайомитись безпосередньо на Інтернет-сторінках видавництва і бібліотек:

www.LWWoncology.com (Lippincott Williams & Wilkins.

Cancer: Principles & Practice of Oncology / 6th Edition, 2001);
www.silberman-oncology.com (Surgical Oncology: Multidisciplinary Approach to Difficult Problem, 2001);
www.oupjournals.org (Oxford University Press: Annals of Oncology);
www.jco.org (Journal of Clinical Oncology);
www.harcourt-International.com/journals/brst (The Breast. An International Journal);
http://www.nlm.nlm.nih.gov, http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (U.S. National Network of Libraries of Medicine);
www.online.hsls.pitt.edu (University of Pittsburgh, Health Sciences Library System).

Тепер науковці і практичні онкологи, не виходячи зі свого робочого кабінету, можуть віртуально бути присутніми на пленарних засіданнях, наукових диспутах, стендових презентаціях тощо під час роботи міжнародних конгресів і конференцій, відвідавши в Інтернеті сторінку відповідного наукового форуму (наприклад, www.asco.org/virtualmeeting).

Сучасні знання вимагатимуть сучасних принципів і технологій лікування. І незабаром пацієнти будуть довіряти лише тим лікарям, де впроваджуються найновіші досягнення медицини, про які відповідна інформація буде розміщена на Web-сторінці даного лікувального закладу.

Таким чином, телеонкологія відкриває широкі перспективи для міжнародних професійних контактів, взаємного обміну досвідом, вироблення діагностичних стандартів і запровадження нових лікувальних технологій; сприяє інтернаціоналізації навчання студентів і медичних сестер, лікарів загальної практики й онкологів.

Література

1. Галайчук І.Й. Телеонкологія – нові можливості в навчанні, діагности-

- ці та лікуванні // Медична освіта. – 2002. – №2. – С. 18-21.
2. Казаков В.Н., Климовицкий В.Г., Владимирский А.В. Телемедицина. – Донецк: топография ООО “Норд”, 2002. – 100 с.
 3. Ковальчук О.Л., Господарський А.Я. Телемедицина і телеконсультація в хірургії // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 176-178.
 4. Мінцер О.П. Розвиток медичної інформатики в Україні // Міжнародна науково-практична конференція “Інформаційні технології в охороні здоров’я та практичній медицині”. – К., 2001. – С. 5-14.
 5. Bichakjian Ch.K., Schwartz J.L., Wang T.S., Hall J.M., Johnson T.M., Biermann J.S. Melanoma information on the Internet: often incomplete – a public health opportunity? // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20 (№. 1). – P. 134-141.
 6. Costigliola V. The International Cancer Website (ICAWEB) Project // European Association for Cancer Education: 14th Scientific Meeting. Abstracts Book. – Groningen, the Netherlands, 2001. – P. 100.
 7. De Vries J. Essentials in Cancer Education // J Cancer Education. – 1999. – Vol. 14. – P. 198-202.
 8. Geraghty J.G., Young H.L. Continuing medical education by satellite: implications for oncology education // European Journal of Cancer Care. – 1999. – Vol.8 (1). – P. 48-50.
 9. Haagedoorn E.M.L., De Vries J., Robinson E. The UICC/WHO-CCCE Cancer Education Project: A Different Approach // J Cancer Education. – 2000. – Vol. 15. – P. 204-208.
 10. McNeill J. Cancerlink: helping people help themselves // European Journal of Cancer Care. – 1999. – Vol.8 (1). – P. 12-15.
 11. Michalkiewicz E.L., Ribeiro R.C., Falbo G., Rocha R.A., Malafai O., Pedrosa F., Penazzi A.C., Razzouk B.I. Telemedicine in Surgery: an international long distance learning tool // Telemedicine Journal and E-Health. – 2001. – Vol. 7 (№.2). – P. 34.
 12. Razzouk B.I. Telemedicine: using technology for worldwide humanitarian outreach // Telemedicine Journal and E-Health. – 2001. – Vol. 7 (№.2). – P. 50.
 13. Ryan M., Carlton K.H. and Ali N.S. Evaluation of traditional classroom teaching methods versus course delivery via the World Wide Web // J Nursing Education. – 1999. – Vol. 38(6). – P. 272-277.

ДОДАТОК

Розділ II. Рак молочної залози

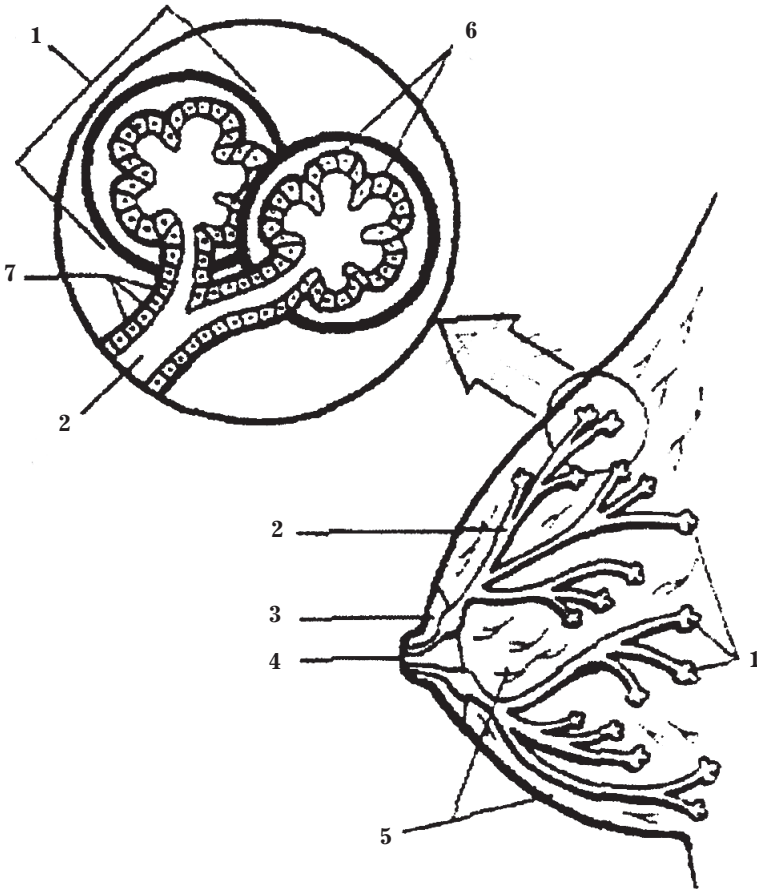


Рис. 1. Будова молочної залози (схема):

1 - лобули (молокопродуруючі залозки), 2 - молочні протоки, 3 - ареола, 4 - сосок, 5 - жирова і сполучна тканина, 6 - клітини залозистого епітелію, 7 - клітини протокового епітелію.

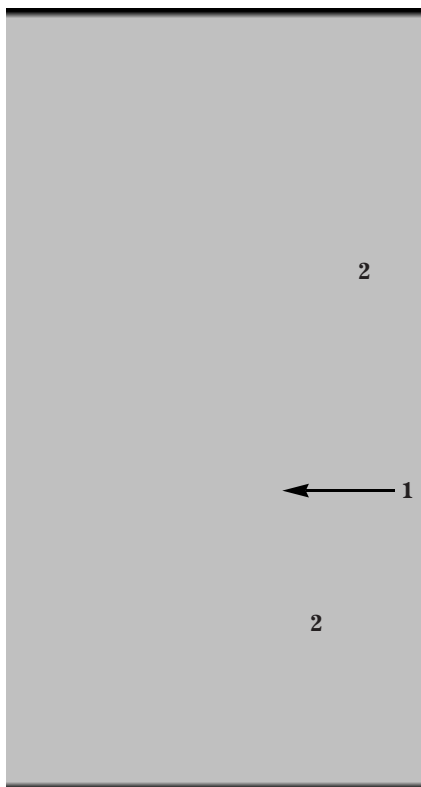
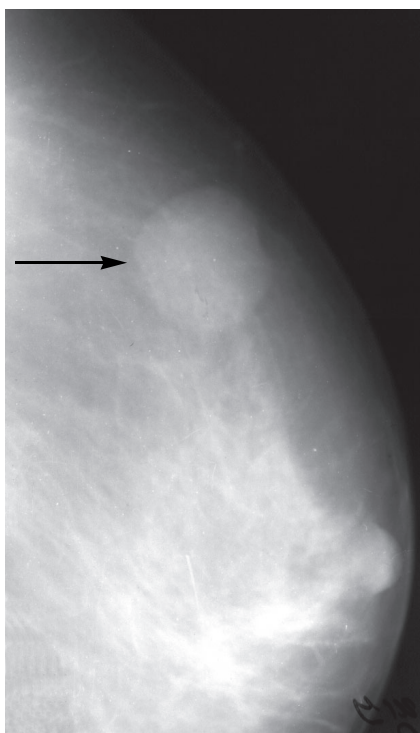


Рис. 2. Маммограма (бокова проекція) у жінки 43 років: на фоні ущільненого залозистого малюнка виділяється округла тінь розміром 2х2 см з чітким зовнішнім контуром, гомогенної структури, середньої інтенсивності. Рентгенологічно: фібroadенома молочної залози (1), дифузна фіброзна мастопатія (2).

Рис. 3. Маммограма (бокова проекція): у верхньозовнішньому квадранті візуалізується округла тінь розміром 3,5х3,5 см з поліциклічним контуром, гомогенної структури, середньої інтенсивності. Рентгенологічно: вузловий рак молочної залози.





**Рис. 4. Рак правої
молочної залози,
вузлова форма
(помітно
відхилення соска).
Маммограмацієї
хворої на рис. 3.**

**Рис. 5. Хвороба
Мінца
(кровоточива
молочна залоза).**

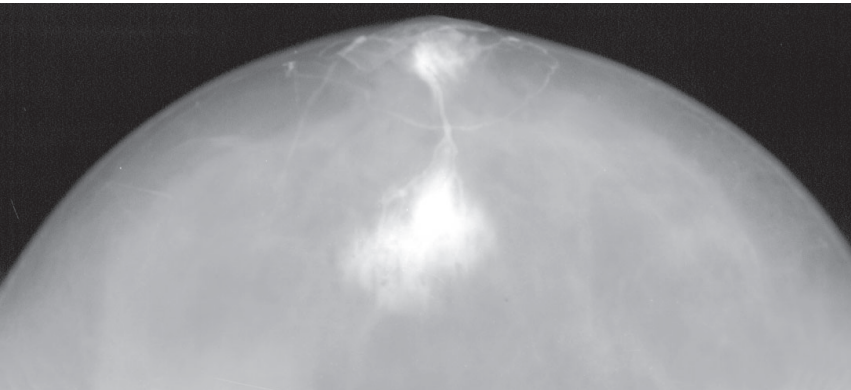


Рис. 6. Дуктограма при хворобі Мінца (пряма проекція).

Рис. 7. Рак лівої молочної залози (вузлова форма) з ураженням шкіри.



Рис. 8. Набряково-інфільтративна форма раку правої молочної залози.

Рис. 9. Маститоподібний рак правої молочної залози з розпадом.





**Рис.10.Рак лівої
молочної залози
(деформація
контуру залози,
ретракція соска,
симптом
“плосчини”).**

**Рис.11.Саркома
правої молочної
залози.**



**Рис.12.Рак
оперованої
молочної залози
(пухлина займає
всю праву молочну
залозу; чітко
контурується
рубець після
секторальної
резекції, яка була
виконана 25 років
тому з приводу
фіброаденоми).**

Розділ III. Рак легені

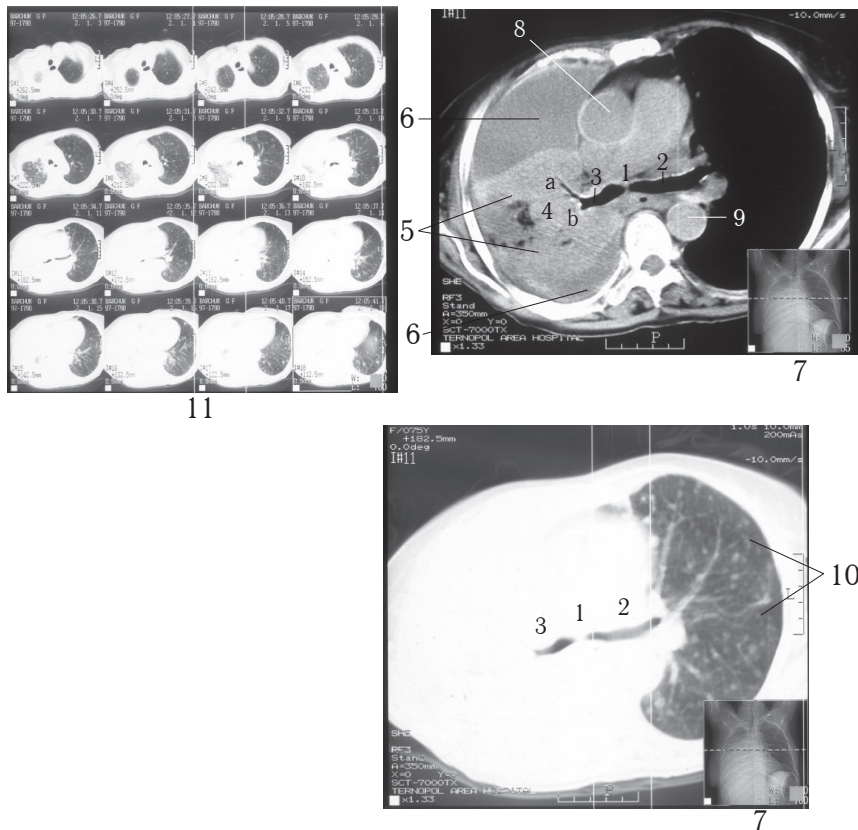


Рис. 13.КТ:центральнийракправоїлегені.

1 – каріна; 2 – лівий головний бронх; 3 – правий головний бронх; 4 – верхньочасткові бронхи; а – бронх переднього сегмента (звужений просвіт), b – бронх заднього сегмента (обтурований); 5 – сегментарний ателектаз верхньої частки правої легені; 6 – плевральна рідина; 7 – топограми; 8 – висхідна аорта (органи середостіння зміщені вправо); 9 – низхідна аорта; 10 – дрібні множинні метастази в лівій легені; 11 – на серії томограм прослідковується збереження вентиляції апікального сегмента верхньої частки правої легені, тотальний ателектаз нижньої і середньої часток легені, як результат обтурації пухлиною проміжного бронха.

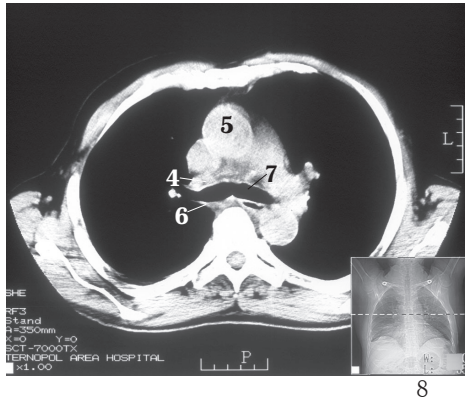
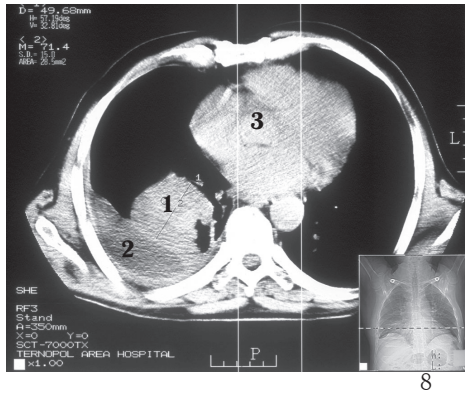


Рис. 14. КТ: периферичний рак правої легені.

У нижній частці правої легені візуалізується округла тінь (49 мм в діаметрі) з поліциклічним контуром, гомогенної структури, щільністю 71 од.НУ. Пухлина інфільтрує плевру з розвитком осумкованого метастатичного плевриту. Прохідність бронхів збережена.

Збільшені біфуркаційні лімфатичні вузли справа.

- 1 – пухлина; 2 – осумкований плеврит; 3 – органи середостіння; 4 – метастатичний біфуркаційний лімфовузол; 5 – висхідна аорта; 6 – правий головний бронх; 7 – лівий головний бронх; 8 – топограми.

Розділ IV. Рак шкіри



Рис.15. Базальноклітинний рак шкіри в ділянці внутрішнього кута правого ока.



Рис.16. Базальноклітинний рак шкіри кінчика носа (поверхневий тип росту). Дискератоз шкіри спинки



Рис.17. Пігментна базаліома.



Рис.18. Плоскоклітинний рак шкіри нижньої повіки правого ока з поширенням на кон'юнктиву і внутрішній кут ока.

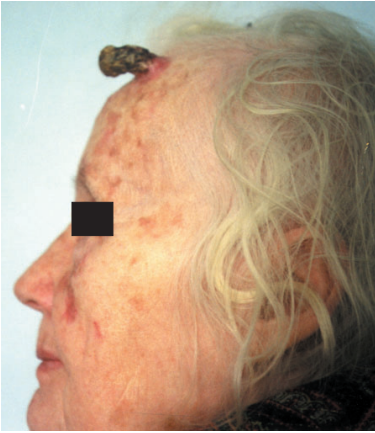


Рис.19. Шкірний ріг з переродженням плоскоклітинний рак. Множинні ділянки дискератозу на шкірі обличчя.



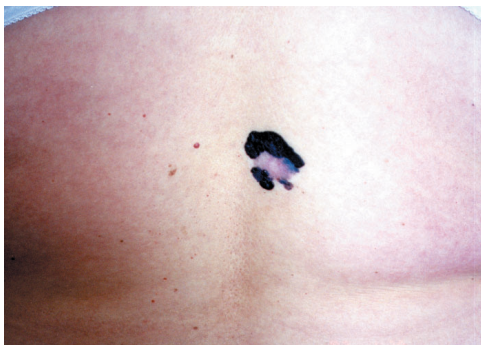
Рис.20. Плоскоклітинний рак шкіри правої вушної раковини.

Розділ V. Меланома шкіри



Рис.21. Диспластичний невусний синдром. Вузлова меланома на шкірі лівого плеча.

**Рис.22.Меланомашкіри,
поверхневий тип росту
(наявні всі
параметриАВСК-тесту).**



**Рис.23.Метастатична
меланома.Первинне
вогнище розміщене на
шкірі живота
(кратероподібна пухлина з
розпадом).**





Рис.24. Меланоз Дюбрейля з переродженням в меланому (ділянка чорного кольору в центрі).

Рис.25. Меланома шкіри, вузловий тип росту. Депігментація шкіри навколо пухлини.



Рис.26. Меланома, поверхневий тип росту. Діагностика за допомогою епілюмінесцентного мікроскопа.

Розділ VI. Рак голови та шиї



Рис.27. Рак слизової дна ротової порожнини з поширенням на корінь язика.



Рис. 28. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів шиї.



Рис. 29. Гіперкератоз червоної кайми нижньої губи.



Рис. 30. Рак нижньої губи, папілярна (вузлова) форма росту.



Рис. 31. Рак нижньої губи, виразково-інфільтративна форма.

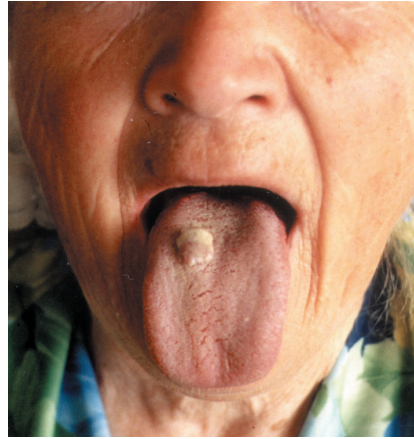


Рис. 32. Папілома язика.



Рис. 33. Рак язика (ураження кореня і 2/3 спинки язика, розпад пухлини).



Рис. 34. Інфільтрація щитоподібного хряща у хворого на рак гортані.

Розділ VII. Рак щитоподібної залози

Рис. 35. Асиметрія передньої поверхні шиї за рахунок розростання щитоподібної залози (у даної пацієнтки був діагностований папілярний рак правої частки щитоподібної залози).

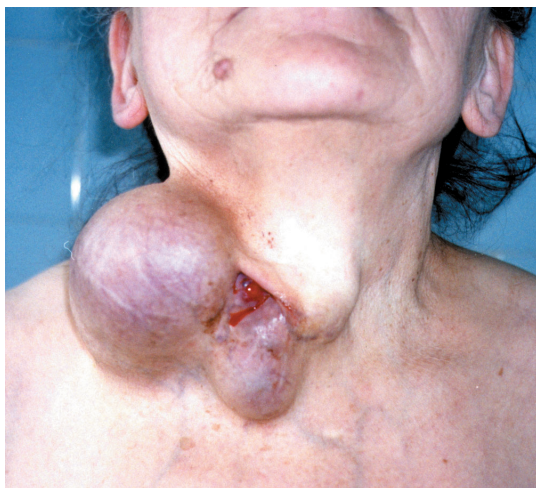


Рис. 36. Полікістоз щитоподібної залози з трансформацією в рак.

Розділ XI. Рак прямої кишки

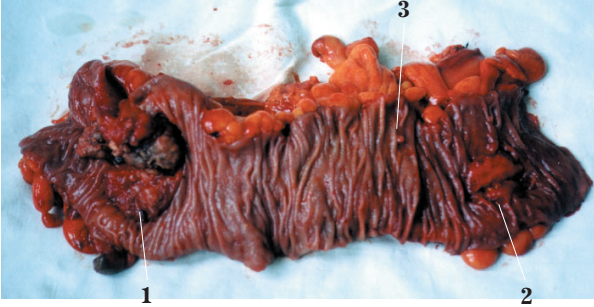


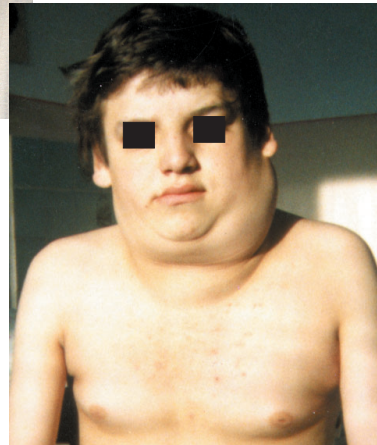
Рис. 37.
Макропрепарат.
Синхронний рак
прямої кишки (1) і
сигмоподібної (2);
поліп слизової
сигмоподібної
кишки (3).

Розділ XIV. Лімфогранульоматоз



Рис.38.
Лімфогранульоматоз
(збільшені шийно-
надключичні
лімфатичні вузли).

Рис. 39. Лімфогранульоматоз
(конгломерат лімфовузлів шиї
розміром понад 10 см).



Розділ XV. Саркоми м'яких тканин

Рис. 40. Ангіосаркома.



Рис. 41. Фібросаркома.

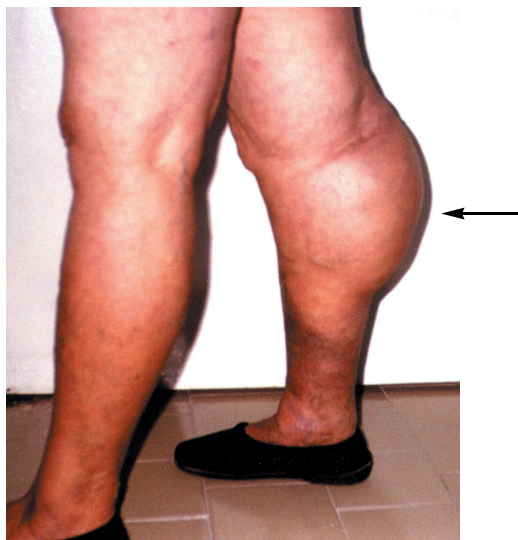


Рис. 42. Рабдоміосаркома правої гомілки.

Розділ XVI. Саркоми кісток

Рис. 43. Рентгенограма:
остеолітична саркома стегнової кістки
(патологічний перелом, проростання
пухлини в м'як тканини стегна,
періостальна реакція у вигляді дашка
Кодмана).

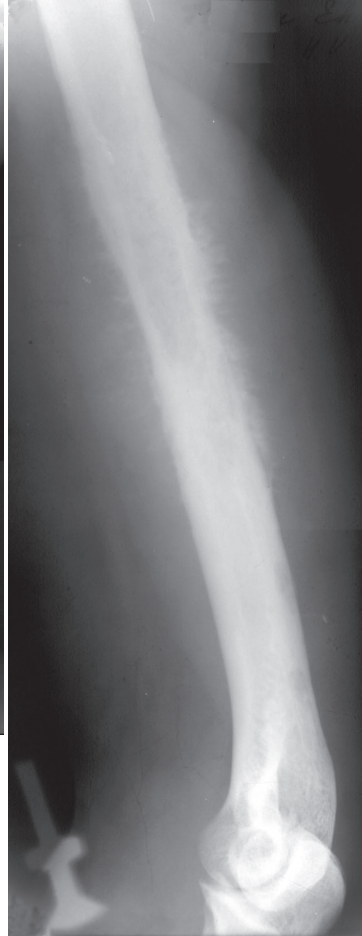
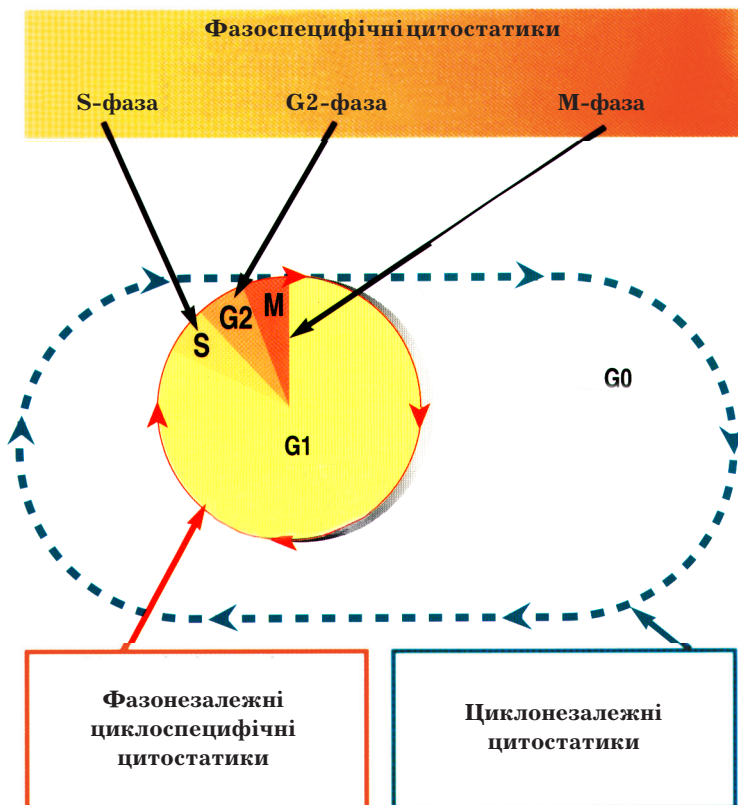


Рис. 44. Рентгенограма:
остеосаркома плечової
кістки (нерівність контуру
за рахунок періостальної
реакції у вигляді спікул).

Розділ XVIII. Токсичні синдроми хіміо-променевої терапії

Рис. 45. Схема клітинного циклу і точки прикладання дії



цитостатичних препаратів:

- М – фаза мітозу;
- G1 – постмітотична фаза синтезу РНК і білка;
- S – фаза синтезу і реплікації ДНК;
- G2 – передмітотична фаза синтезу РНК і білка;
- G0 – фаза спокою (або нульова фаза).

Подяка Acknowledgments

Висловлюю щирю подяку всім тим, з ким довелося співпрацювати і чий знання та досвід в тій чи іншій мірі сприяли створенню цієї книги

Michael T. Lotze, MD
Professor of Surgery, Chief, Division of
Surgical Oncology, University of
Pittsburgh Medical Center/Cancer
Institute, Pittsburgh, PA, USA

Michael R. Shurin, MD, PhD
Associate Professor of Pathology and
Immunology, Associate Director Clinical
Immunopathology, University of
Pittsburgh Medical Center/Cancer
Institute. Pittsburgh, PA, USA

Howard D.J. Edington, MD
Associate Professor of Surgery,
Surgical Oncology, Plastic and
Reconstructive Surgery,
Magee-Women's Hospital,
Pittsburgh, PA, USA

Heidi Nelson, MD
Chair, Division of Colon & Rectal Surgery,
Division of Colorectal &
General Surgery, Mayo Clinic, Rochester,
Minnesota, USA

Robert D. Madoff, MD
Chief, Division of Colon & Rectal Surgery,
University of Minnesota Medical School,
Minneapolis, MN, USA

E. Milly L. Haagedoorn, MD, PhD
Director, WHO Collaborating Center for
Cancer Education, Groningen University
Faculty of Medical Sciences, Groningen,
The Netherlands

медичному персоналу Тернопільського
обласного онкологічного диспансеру та
співробітникам кафедри онкології і
радіології Тернопільської державної
медичної академії ім. І.Я. Горбачевського

Victor G. Vogel, MD, MHS
Professor of Medicine and Epidemiology,
University of Pittsburgh School of
Medicine; Director Breast Cancer
Program, University of Pittsburgh Cancer
Institute, Pittsburgh, PA, USA

Victor Onufrey, MD
Radiation Oncologist, Vice-Director of
Radiation Oncology, Western
Pennsylvania and Butler Memorial
Hospitals, Pittsburgh, PA, USA

John M. Kirkwood, MD
Professor & Vice Chairman for Clinical
Research, University of Pittsburgh Medical
Center; Director, Melanoma Center,
University of Pittsburgh Cancer Institute,
Pittsburgh, PA, USA

Timothy M. Carlos, MD
Associate Professor, Department of
Medicine, Division of Hematology/BMT,
UPMC Health System,
Pittsburgh, PA, USA

James D. Luketich, MD
Assistant Professor of Surgery, Section
Head, Thoracic Surgery, Co-Director of
Minimally Invasive Surgery Center,
University of Pittsburgh Medical Center,
Pittsburgh, PA, USA

Steven K. Libutti, MD, F.A.C.S.
Senior Investigator, Surgery Branch,
Division of Clinical Science, National
Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

Heine H. Hansen, MD,
Professor, Executive Director, Chairman of
the ESMO Central Eastern European Task
Force; the Finsen Center, National
University Hospital, Copenhagen, Denmark

ЗМІСТ

<i>Розділ I.</i> СТАТИСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ	7
<i>Розділ II.</i> РАК МОЛОЧНО (ГРУДНО) ЗАЛОЗИ	18
<i>Розділ III.</i> РАК ЛЕГЕНЬ	44
<i>Розділ IV.</i> РАК ШКІРИ	63
<i>Розділ V.</i> МЕЛАНОМА ШКІРИ	74
<i>Розділ VI.</i> ПУХЛИНИ ГОЛОВИ ТА ШИ	92
<i>Розділ VII.</i> РАК ЩИТОПОДІБНО ЗАЛОЗИ	113
<i>Розділ VIII.</i> РАК СТРАВОХОДУ	126
<i>Розділ IX.</i> РАК ШЛУНКА	138
<i>Розділ X.</i> РАК ОБОДОВО КИШКИ	151
<i>Розділ XI.</i> РАК ПРЯМО КИШКИ	163
<i>Розділ XII.</i> РАК ПЕЧІНКИ	172
<i>Розділ XIII.</i> РАК ПІДШЛУНКОВО ЗАЛОЗИ	183
<i>Розділ XIV.</i> ЛІМФОГРАНУЛЬОМАТОЗ	192
<i>Розділ XV.</i> САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН	204
<i>Розділ XVI.</i> САРКОМИ КІСТОК	216
<i>Розділ XVII.</i> БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ В ОНКОХВОРИХ	227
<i>Розділ XVIII.</i> ТОКСИЧНІ СИНДРОМИ ХІМІО- ПРОМЕНЕВО ТЕРАПІ	237
<i>Розділ XIX.</i> ТЕЛЕОНКОЛОГІЯ	251
ДОДАТОК	256
ПОДЯКА	274

Посібник

ГАЛАЙЧУК Ігор Йосифович

КЛІНІЧНАОНКОЛОГІЯ

Редактор	<i>ЛюдмилаДанилевич</i>
Технічний редактор	<i>СвітланаДемчишин</i>
Коректор	<i>НаталяМартюк</i>
Оформлення обкладинки	<i>ПавлоКушик</i>
Фото	<i>ІгорГалайчук</i>
Комп'ютерна верстка	<i>ІринаПетрикович</i>

Підписано до друку 11.10.2003. Формат 60x84/16.
Папір офсетний № 1. Гарнітура Antiqua. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 16,04. Обл.-вид. арк. 15,07.
Наклад 1000. Зам. № 203.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської державної медичної академії
ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига" Тернопільської
державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 348 від 02.03.2001 р.