Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ: избранные лекции

Под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко

«Центр ТОММ»
Санкт-Петербург
2004

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ: избранные лекции

под редакцией С.А.Тюляндина и В.М.Моисеенко

Издательство «Центр ТОММ»
Саннт-Петербург
2004

УДК 616-006 (042)
ББК55.6Я7
П68

ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ: ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ. Под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. Санкт-Петербург: Центр ТОММ. 2004. - 784 с.

В книге на современном уровне рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, диагностики, профилактики и лечения некоторых, наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. Авторский коллектив книги представлен авторитетными российскими онкологами, работающими в ведущих научных учреждениях нашей страны. Книга предназначена для врачей онкологов, клиницистов различных специальностей, студентов медицинских вузов.

Верстка: А.А. Мошко
Набор: Е.А. Красилыцикова
Корректура: Л.В. Киревичева

Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «Светоч».
Печать офсетная. Бумага офсетная. Формат **70x100 1/16. Тираж 3000** экз.
Объем 49 п.л. Подписано в печать 08.10.03. Заказ № **1496.**

ISBN 5-9900177-1-5

© Издательство «Центр ТОММ». 2004 г.
© Коллектив авторов, 2004 г.

# Содержание


Коллектив авторов ..... 7

**ПРЕДИСЛОВИЕ** ..... **И**

**ЧАСТЫ. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** ..... 13

Глава 1. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы ..... 15
***В. Г. Иванов***

Глава 2. «Естественная история» роста рака молочной железы ..... 22
***В.М. Моисеенко***

Глава 3. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы ..... 34
***В.Д. Ермилова***

Глава 4. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы ..... 41
***Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский***

Глава 5. Карцинома in situ молочной железы - морфологические и клинические проблемы ..... 51
***В.В. Семиглазов***

Глава б. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) ..... 63
***В.Ф. Семиглазов***

Глава 7. Системная терапия операбельного рака молочной железы ..... 73
***С.А. Тюляндин***

Глава 8. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы ..... 85
***С. В. Канав в***

Глава 9. Реконструктивно-пластическая хирургия при раке молочной железы ..... 94
***С.Е.Малыгин***

Глава 10. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы ..... 104
***С.А. Тюляндин***

Глава П. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы ..... 116
***М.Б. Стенина***

Глава 12. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы ..... 127
***Р.В. Орлова, В.М. Моисеенко***

Глава 13. Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы ..... 132
***Л.И. Корытова, Т.В. Хазова, Р.М. Жабина***

Глава 14. Проблемы фертильности, контрацепции и заместительной менопаузальной терапии у пациенток после лечения рака молочной железы ..... 138
***А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Нутушева***

**ЧАТЬ U. РАКТОЛСТОЙ КИШКИ** ..... 149

Глава 1. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) ..... 151
***В.В. Мартынюк***

Глава 2. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки ..... 162
***В.В. Пророков, AS. Малихов, В.И. Иныш***

Глава 3. Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки ..... 168
***П.В. Царьков, Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк***

Глава 4. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки ..... 181
***Ю.А. Шелыгин, Г.И. Воробьев, С.А. Фролов, Н.В. Лощинин, ОМ. Сушков***

Глава 5. Качество жизни пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Сфинктеросохрзняющие операции ..... 196
***Н.А. Яицкий, СВ. Васильев, З.Д. Чания, В.К. Ковалев, А.С. Васильев***

Глава б. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов. Циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции ... 207
***Н.Н. Симонов***

Глава 7. Адъювантноелечение больных раком ободочной кишки ... 214
***В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова***

Глава 8. Химиолучевое лечение рака прямой кишки ... 222
***СВ. Конаев***

Глава 9. Химиотерапия метастатического колоректапьного рака ... 230
***Н.И. Переаодчикова***

Глава 10. Диагностика, клиника и лечение рака анального канала ... 245
***О.Р. Мельников***

**ЧАСТЬ П1. НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО** ... 255

Глава 1. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) ... 257
***В.М. Мерабишвили, 0. Т. Дятченко***

Глава 2. Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого ... 263
***СВ. Орлов***

Глава 3. Хирургическое лечение рака легкого ... 278
***И.С Стилиди, М.Д. Тер-Ованесов***

Глава 4. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого ... 283
***А.В. Бойко, А.В. Черниченко, И.А. Мещерякова, Д.В. Соколов***

Глава 5. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого - состояние проблемы в 2000 г. ... 291
***Н.И. Переаодчикова***

Глава б. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания ... 302
***Р.В. Орлова***

**4АСТЬIV. РАКЯИЧНИКОВ** ... 309

Глава 1. Молекулярная генетика рака яичников ... 311
***К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов***

Глава 2. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников ... 318
***А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова***

Глава 3. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников ... 329
***А.И. Карселадзе***

Глава 4. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников ... 338
***К.И. Жорданиа***

Глава 5. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы ... 345
***М.Б. Стенина***

Глава б. Рак яичников: химиотерапия второй линии ... 359
***СА. Тюлянвии***

**ЧАСТЬ V. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** ... 369

Глава 1. Эпидемиология и биология рака предстательной железы ... 371
***К.П. Хансон, Е.Н. Имянишов***

Глава 2. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы ... 379
***А.В. Воробьев***

*[пава* 3. Латоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии ... 392
***К.М. Пожарисский, А.В. Воробьев***

Глава 4. Стандарты влечении различных стадий рака предстательной железы ... 403
***О.В. Корякин***

Глава 5. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы ... 410
***СБ. Петров, Е.И. Велиев***

Глава 6. Радикальная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы ... 415
***СВ. Канаев***

Глава 7. Гормонотерапия местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы ... 424
***Е.И. Велиев***

**ЧАСТЬЮ. РАК ЖЕЛУДКА** ... 431

Глава 1. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне ... 433
***В.М. Мерабишвили***

Глава 2. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты аудирования ... 443
***М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, В.А. Марчук***

Глава 3. Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0) ... 457
***Н.Н. Симонов, Л.М. Мяукина, А.В. Филин, Ю.И. Рыбалнин***

Глава 4. Пострезекционные и постгастрэктомические болезни ... 465
***П.Н. Зубарев, А.В. Кочетков***

Глава 5. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения ... 473
***М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, В.А. Марчук***

Глава 6. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением ... 484
***В.А. Вердов, В.Ю. Скоропад, К.В. Пахоменко, Г.А. Хичева***

Глава 7. Химиотерапия рака желудка ... 499
***С.А. Тюляндин***

**ЧАСТЬ VII. МЕЛАНОМА** ... 511

Глава 1. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи ... 513
***В.Г. Лемехов***

Глава 2. Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация ... 528
***В.В. Анисимов***

Глава 3. Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи. Прогностические факторы ... 544
***К.М. Пожарисский, А.Г. Кудайбергенова, Е.Е. Леенман***

Глава 4. Хирургическое лечение меланом ... 555
***АХ. Барчук***

Глава 5. Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме ... 565
***И.А. Балдуева***

Глава 6. Адъювантное лечение больных меланомой кожи ... 573
***Л. В. Демидов, Г.Ю. Харкевич***

Глава 7. Лекарственное лечение диссеминированной меланомы ... 584
***Д.А. Носов***

Глава 8. Возможности вакцинотерапии меланомы кожи ... 595
***В.М. Моисеенко***

**ЧАСТЬ VIII. РАК ШЕЙКИ МАТКИ** ... 607

Глава 1. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки ... 609
***К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов***

Глава 2. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг ... 623
***В.И. Новик***

Глава 3. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки ... 635
***А.С. Вишневский, Н.Р. Сафронникова***

Глава 4. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки ... 644
***Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова, И.Б. Антонова***

Глава 5. Хирургия инвазивного рака шейки матки ... 650
***В.В. Кузнецов, А.Н. Лебедев, К.Ю. Морхов, А.Н. Грицай***

Глава 6. Рак шейки матки и беременность ... 656
***А.Ф. Урманчеева***

Глава 7. Лучевая терапия рака шейки матки ... 669
*Л.И. Крикунова*
Глава 8. Комбинированное лечение рака шейки матки ... 676
*С.Я. Максимов, К.Д. /усейнов*
Глава 9. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки ... 689
*Н.А. Ермакова*
Глава 10. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) ... 700

*И.В. Столярова, В.Л. Винокуров*
ЧАСТЫХ. СИМПТОМАТИЧЕСКОЕЛЕЧЕНИЕ И ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ... 709
Глава 1. Инфекционные осложнения в онкологической клинике ... 711
*Н.В.Дмитриева, И.Н. Петухова, А.З. Смолянская*
Глава 2. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике ... 715
*М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Маджуга*
Глава 3. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей ... 727
*В.М. Ноисеенко*
Глава 4. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости ... 738
*М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов, Р.И. Валиев, В.Ю. Карпенко, Н.Н. Трапезников*
Глава 5. Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных ... 749
*Р.В. Орлова*
Глава 6. Неотложные состояния в онкологии ... 757
*С.А. Проценко*
Глава 7. Психические изменения у онкологических больных ... 769
*А.В. Гнездилов*

# Коллектив авторов

**Абдихакимов Абдулла Нусретулаевич** - канд. мед. наук, докторант отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Алиев Мамед Джавадович** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отделения общей онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Анисимов Валентин Вадимович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии и эндоскопической хирургии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Антонова Ирина Борисовна** - канд. мед. наук, врач отделения комбинированнных методов лечения гинекологических заболеваний Российского научного центра ренгенорадиологии Минздрава РФ, Москва.

**Ашрафян Лев Андреевич** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отдела комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Российского научного центра ренгенорадиологии Минздрава РФ, Москва.

**Балдуева Ирина Александровна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Барчук Алексей Степанович** - д-р. мед. наук, проф., главный онколог Северо-Западного региона РФ, руководитель отделения торакальной онкологии и эндоскопической хирургии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Бердов Борис Александрович** - д-р. мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе Медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск Калужской области.

**Бойко Анна Владимировна** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена Минздрава РФ, Москва.

**Валиев Ренат Камродинович** - аспирант отделения общей онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Васильев Андрей Сергеевич** - врач-хирург, городская больница N2, Санкт-Петербург.

**Васильев Сергей Васильевич** - д-р. мед. наук, проф., заведующий кафедрой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова.

**Велиев Евгений Ибатович** - д-р. мед. наук, доцент кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург.

**Винокуров Владимир Леонидович** - проф., руководитель отдела Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Вишневский Александр Сергеевич** - д-р. мед. наук, проф., ООО «Центр превентивной медицины»,Санкт-Петербург.

**Воробьев Андрей Владимирович** - канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы и хирургической онкологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Воробьев Геннадий Иванович** - д-р. мед. наук, проф., академик РАМН, директор Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Герштейи Елена Сергеевна**-д-р, мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Гусейнов Константин Джамильевич** - канд. мед. наук, НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Давыдов Михаил Иванович** - д-р. мед. наук, проф., академик РАН, чл.-корр. РАМН, директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Демидов Лев Вадимович** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Дмитриева Наталья Владимировна** - д-р. мед. наук, проф., руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Дятченко Олег Тихонович** - канд. мед. наук, заместитель директора по экономике, руководитель лаборатории социально-экономических проблем НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

Ермакова Наталья Александровна - канд. мед. наук, научный сотрудник НИИ онкологии ии. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

Ермилова **Валерия Дмитриевна** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Жабина Рузифа Мигхатовна** - канд. мед. наук, врач отделения лучевой терапии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург

**Жордания Кирилл Иосифович** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им, Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Зубарев Петр Николаевич** - проф., заведующий кафедрой общей хирургии, главный онколог Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург.

**Иванов Вадим Генадьевич** - канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

**Имянитов Евгений Наумович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Каллистов Владимир Евгеньевич** - канд. мед. наук, руководитель отделения онкологии Центральной клинической больницы при Президенте РФ, Москва.

**Канаев Сергей Васильевич** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Карпенко Вадим Юрьевич** - аспирант отделения общей онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Карселадзе Аполлон Иродионович** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Карякин Олег Борисович** - д-р. мед. наук, руководитель отделения урологии Медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск Калужской области.

**Кныш Василий Иванович** - д-р. мед. наук, проф., заведующий отделением проктологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Ковалев Виктор Константинович** - к.м.н, врач-хирург, консультант городской больницы N 9, Санкт-Петербург.

**Корытова Луиза Ибрагимовна** - д-р. мед. наук, профессор, руководитель отделения лучевой терапии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Кочетков Александр Владимирович** - проф., начальник кафедры общей хирургии, главный эндоскопист Военно-медицинской академии им. СМ. Кирова, Санкт-Петербург.

**Крикунова Людмила Ивановна** - д-р. мед. наук, руководитель отделения, Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск Калужской области.

**Кудайбергенова Асель Галимовна** - канд. мед. наук, врач-патолгоанатом патологоанатомического отделения Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Кузнецов Виктор Васильевич** - д-р. мед. наук, проф., заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Кутушева Галия Феттяховна** - д-р. мед. наук, проф., проректор по учебной работе Санкт-Петербургской государственной медицинской педиатрической академии.

**Кушлинский Николай Евгеньевич** - д-р. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Лебедев Анатолий Иосифович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Леенман Елена Ефремовна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патоморфологии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Лемехов Владимир Григорьевич** - д-р. мед. наук, проф., заведующий кафедрой онкологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.

**Лощинин Константин Викторович** - младший научный сотрудник отделения общей и лапароскопической колопроктологии государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Мэджуга Альбина Васильевна** - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Максимов Сергей Янович** - д-р. мед. наук, руководитель гинекологического отделения НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Малихов Андрей Геннадьевич** - аспирант отделения проктологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Малыгин Сергей Евгеньевич** - канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии Российского государственного медицинского университета, Москва.

**Мартынюк Владимир Васильевич** - д-р. мед. наук. проф. кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.И.Павлова.

**Марчук Виталий Александрович** - канд. мед. наук, врач отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Мельников Олег Рюрикович** - канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

**Мерабишвили Вахтанг Михаилович** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отдела противораковой борьбы **НИИ** онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Мешкова Ирина Евгеньевна** - канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения лучевой терапии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Мещерякова Ирина Арнольдовна** - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена Минздрава РФ, Москва.

**Моисеенко Владимир Михайлович** - д-р. мед. наук, проф., заместитель директора по науке, руководитель отделения биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, заведующий кафедрой онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

**Морхов Константин Юрьевич** - канд. мед. наук, врач гинекологического отделения НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Мяукина Людмила Михайловна** - врач-эндоскопист, Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург.

**Новик Виктор Иванович** - д-р. мед. наук, руководитель лаборатории цитологии, НИИ онкологии им.проф.Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Носов Дмитрий Александрович** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Огрызкова Вера Леонидовна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения комбинированнных методов лечения гинекологических заболеваний Российского научного центра ренгенорадиологии Минздрава РФ, Москва.

**Одарюк Тамара Семеновна** - д-р. мед. наук, проф., руководитель отделения онкопроктологии государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Орлов Сергей Владимирович** - д-р. мед. наук, доцент кафедры терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

**Орлова Рашида Вахидовна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Пахоменко Константин Валентинович** - врач абдоминального отделения Медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск Калужской области.

**Переводчикова Наталья Иннокентьевна** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Петров Сергей Борисович** - д-р. мед. наук, проф., заведующий кафедрой урологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург.

**Петухова Ирина Николаевна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Пожарисский Казимир Марианович** - д-р. мед. наук, проф., заведующий отделением патоморфологии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Пророков Василий Васильевич** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отдела проктологии **НИИ** клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.

**Проценко Светлана Анатольевна** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотерапии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Рыбалкин Юрий Иванович** - врач-эндоскопист, Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург.

**Сафронникова Наталья Романовна** - канд. мед. наук, ООО «Центр превентивной медицины», Санкт-Петербург.

**Семиглазов Владислав Владимирович** - канд. мед. наук доцент кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

**Семиглазов Владимир Федорович** - чл.-корр. РАМН, д-р. мед. наук, проф., руководитель отдела хирургической онкологии, руководитель отделения опухолей молочной железы и общей онкологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Симонов Николай Николаевич** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник, руководитель группы опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкопогии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Скоропад Виталий Юрьевич** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник абдоминального отделения Медицинского радиологического научного центра РАМН, г. Обнинск Калужской области.

**Смолянская Аида Зосимовна** - д-р. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лоборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Соколов Дмитрий Викторович** - канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена Минздрава РФ, Москва.

**Стенина Марина Борисовна** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Стилиди Иван Сократович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

Столярова **Ирина** Викторовна - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Сушков Олег Иванович** - врач-ординатор отделения отделения общей и лапароскопической колопроктологии Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Тепляков Валерий Вячеславович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич** - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН.

Трапезников Николай Николаевич - д-р. мед. наук, проф., академик РАН и РАМН, директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Тюляндин Сергей Алексеевич** - д-р, мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

Урманчеева **Адель Федоровна** - д-р. мед. наук, проф. кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург.

**Филии Андрей Владимирович** - д-р. мед. наук, проф., заведующий отделением, Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург.

**Фролов Сергей Алексеевич** - д-р. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей и лапароскопической колопроктологии государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Хазова Тамара Васильевна** - канд. мед. наук, заведующая отделением лучевой терапии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург.

**Хансон Кайдо Паулович** - чл.-корр. РАМН, д-р. мед. наук, проф., директор и руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, проф. кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

**Харкевич Галина Юрьевна** - канд. мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва.

**Харченко Наталья Владимировна** - канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и ренгенорадиологии Российского университета дружбы народов, Москва.

**Хичева Галина Анатольевна** - аспирант абдоминального отделения Медицинского радиологическогот научного центра РАМН, г. Обнинск Калужской области.

**Царьков Павел Владимирович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения онкопроктологии Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, Москва.

**Чания Зураб Джандрикович** - врач-хирург, городская больница N9, Санкт-Петербург.

**Черниченко Андрей Вадимович** - д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена Минздрава РФ, Москва.

**Шелыгин Юрий Анатольевич** - д-р. мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, заведующий 2-м хирургическим отделением Государственного научного копрологического центра, Санкт-Петербург.

**Яицкий Николай Анатольевич** - чл.-корр. РАМН, д-р. мед. наук, проф., ректор и заведующий кафедрой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

# Предисловие

В марте 2000 года родился новый образовательный некоммерческий проект - Отечественная Школа Онкологов (ОШО). Необходимость его появления связана, прежде всего, с преодолением острого информационного «голода», в котором оказались практические врачи нашей страны, часто лишенные сведений о современных рутинных методах диагностики и лечения злокачественных опухолей. В связи с этим основной задачей, которую мы ставили при организации Отечественной Школы Онкологов, было информирование практических врачей о самых современных достижениях фундаментальной и клинической онкологии. При этом мы пытаемся оставаться максимально объективными и отчасти предложить стандарты диагностики и лечения отсутствующие сегодня в нашей стране. Темы школ носят локализационный принцип и включают вопросы от особенностей эпидемиологии и канцерогенеза до диагностики и паллиативного лечения.

Наш проект предусматривает проведение тематической школы и публикацию журнала, содержание которого представлено прочитанными на ней лекциями. Подобное сочетание нам представляется одним из важнейших достоинств Отечественной Школы Онкологов. Школы дают возможность прямого общения участников и лекторов, которых конечно же нет в журнальном варианте. В качестве темы очередной школы выбираются самые актуальные проблемы онкологии, с решением которых практический врач сталкивается ежедневно. В качестве лекторов и авторов статей журнала приглашаются самые авторитетные российские онкологи. Одновременно работа школы преследует поиски новых молодых имен - тех перспективных ученых теоретиков и практиков, которые будут определять лицо Российской онкологии в ближайшее время.

Прошло 4 года работы школы, 4 года издания журнала. Мы довольны этим проектом. В основе этого лежит ощущение, что мы сделали и делаем что-то действительно важное и интересное для наших коллег, работающих в Российской онкологии. Каждую школу посещают большое количество врачей, представляющих различные регионы нашей страны и ближнего зарубежья. Не меньшую популярность имеет и журнал, каждый номер которого дает представление о современных методах диагностики и лечения различных злокачественных опухолей. Журнал имеет тираж более 1000 экземпляров и рассылается бесплатно более чем 800 адресатам. Уверенность в правильности наших усилий поддерживает большое число писем с благодарностями от читателей и положительные отзывы участников школ.

В редакцию журнала приходят письма о возможности получения старых и новых номеров журнала. По экономическим соображениям тираж журнала, распространяемый бесплатно, не может быть увеличен. Частичным решением проблемы является электронная версия журнала, находящаяся на сайте РосОнкоВеб (www.rosoncoweb.ru). Идя навстречу пожеланиям практических онкологов иметь под рукой свой экземпляр

журнала, родилась идея об издании избранных лекций, которые составляли содержание номеров первых трех лет выпуска. Изданием подобной книги решается проблема своего собственного экземпляра удобного формата для тех врачей, кто не получал журнал «Практическая онкология».

Таким образом, в своих руках Вы держите книгу, в которой на современном уровне рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, диагностики, профилактики и лечения некоторых, наиболее часто встречаемых злокачественных опухолей. Многие главы данной книги были переработаны авторами с учетом результатов последних научных достижений. Авторский коллектив книги представлен онкологами различных научных учреждений, школ и регионов нашей страны. Мы ждем Ваших замечаний и пожеланий, чтобы избежать в будущем сделанных при издании этой книги ошибок. Мы надеемся, что проделанная авторским коллективом и издателями работа будет признана полезной в Вашей практической деятельности и найдет своего благожелательного читателя.

Мы очень благодарны всем авторам лекций, колоссальный труд которых лежит в основе этой книги. Все они не только откликнулись на наше предложение и подготовили замечательные публикации, но и нашли возможным приехать в Санкт-Петербург, сделать блестящие доклады и участвовать в интереснейших дискуссиях.

Мы благодарны Благотворительному Резервному Фонду, фармацевтическим фирмам, без поддержки которых этот проект был бы абсолютно невозможен.

Особую признательность заслужили сотрудники АНО «Отечественная школа онкологов» Лосева Людмила Александровна и Пеховская Екатерина Мефодьевна, чьи организаторские способности стали основой успеха школы и журнала.

Эта книга была бы невозможна без Дениса Владимировича Пеховского, чей энтузиазм и целеустремленность были основными движущими силами в подготовке и издании избранных лекций.

**Редакторы книги «Практическая онкология: избранные лекции»**
**С.А.Тюляндин и В.М.Моисеенко**

# Часть I
# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

# Глава 1
# Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы

*В. Г. Иванов*

Сухие цифры статистических данных с каждым годом неумолимо констатируют увеличение числа вновь диагностируемых случаев рака молочной железы (РМЖ). При таком развитии в XXI веке возникает высокая вероятность перевалить за магическую цифру 1 000 000 заболевших раком молочной железы в год. Поиск пускового механизма и факторов риска, приводящих к возникновению РМЖ, активно ведется многими лабораториями, а эпидемиологические данные с каждым годом прибавляют к нашим знаниям новые факторы, которые способствуют развитию РМЖ. Однако до настоящего времени нет единого мнения о причинах этого заболевания.

Эпидемиологические факторы риска изучает наука эпидемиология. По определению эпидемиология - это научная дисциплина, которую иногда называют основной наукой общественного здравоохранения. В основе эпидемиологии лежат методы научного исследования, особым образом сочетающие в себе различные дисциплины: биостатистику, медицину, социологию и т.д. Эпидемиология изучает причинно-следственную связь между явлением (т.е. заболеванием) и фактором риска, приводящим к такому явлению. В нашем случае это рак молочной железы и причины, которые приводят к этому заболеванию. Например, в журнале American Journal of Epidemiology были опубликованы данные голландских ученых из Маастрихтского университета о том, что у высоких женщин повышен риск развития рака молочной железы, и после наступления менопаузы вероятность возникновения опухоли молочной железы возрастает на 7% с увеличением роста на каждые пять сантиметров. У более же молодых женщин влияние роста на вероятность рака незначительна. Эта же группа исследователей приводит данные об уменьшении риска развития РМЖ у молодых женщин с ожирением, хотя ранее сообщалось об увеличении более чем на 26% риска развития РМЖ у тучных женщин. Поиском истины или, что было бы более правильно, поиском наиболее достоверной информации и занята эпидемиология. Обобщая данные различных исследований, объединяя разрозненно приведенные материалы, эпидемиология помогает в перспективе находить правильный путь научных исследований, заниматься профилактикой заболеваний. Слово эпидемиология происходит от греческих слов эпи - среди, демос - народ и логос - наука. Каким образом эпидемиология и данные, которые эта наука позволяет нам получить, помогают в изучении заболеваний? Имеет ли смысл объединять само понятие эпидемиология и рак молочной железы. По определению эпидемиология занимается изучением частоты и особенностей распространения инфекционных и неинфекционных болезней в конкретных группах населения. Частота включает в себя не только число такого рода явлений, но и такие показатели, как риск заболевания в конкретной группе населения, показатель, который возникает из пропорции - число явлений, деленное на размер группы. Данный показатель очень важен для эпидемиологов, так как позволяет проводить обоснованное сравнение между различными группами населения. Особенности распространения выявляются при анализе заболеваний

по времени, месту возникновения, а также по персональным характеристикам заболевших. Начало эпидемиологических исследований было заложено во времена Гиппократа. Однако отцом эпидемиологии по праву считается анестезиолог Джон Сноу, который провел блестящее исследование по анализу причин вспыхнувшей эпидемии холеры в Лондоне. Д. Сноу выявил, что основной причиной, приводящей к развитию холеры, является вода, получаемая из ряда водозаборников Лондона, находящихся ниже Лондона по реке Темза. В результате этих наблюдений водозаборники были перенесены и очаги холеры купированы. Нам же предстоит выяснить где находится тот «водозаборник», который вызывает рак молочной железы, и можно ли его «перенести» выше течения.

Объединение понятий эпидемиология и клиника вылилось в науку клиническая эпидемиология, позволяющую осуществлять прогнозирование для «каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов». Основная цель клинической эпидемиологии - избежать влияния систематических и случайных ошибок. Выбор ответа на клинический вопрос определяется стоящей перед врачом задачей и его практическим опытом. РМЖ - клинический вопрос, причина возникновения - эпидемиологические исследования, данные результатов клинических испытаний, изучение канцерогенеза. Поскольку работа врача заключается в оказании помощи конкретным больным, клиницисты зачастую упускают из поля зрения пациентов, которые наблюдаются в других медицинских учреждениях или просто не обращаются за помощью, даже если они страдают именно той болезнью, с которой эти врачи имеют дело.

Классические методы постановки диагноза, основанные на данных, полученных после изучения клинической картины, биохимических и других анализах, гистологических заключениях, не в полной мере применимы в онкологической практике и, в частности, при лечении РМЖ. Диагноз рака означает констатацию факта клинических проявлений болезни, что, как правило, является фактом позднего обращения больной к врачу. Фундаментальные эпидемиологические исследования позволят выявлять РМЖ на доклинической фазе, при которой наиболее эффективным может оказаться местное лечение в случае выявления РМЖ или же предупреждение РМЖ путем блока наиболее серьезных факторов риска.

РМЖ наиболее распространен в странах Европы (180 000 случаев в год) и США (более 130 000 случаев в год). Страны Латинской Америки и Австралия также являются поставщиками наибольшего числа случаев РМЖ. Исключительно редко болезнь возникает у молодых женщин до 20 лет, редко до 30 лет, но затем кривая заболеваемости в зависимости от возраста резко поднимается вверх, снижаясь в глубокой менопаузе после наступления 70 лет. Число случаев РМЖ увеличивается в каждой стране, прибавляя ежегодно 1-2 %. Таким образом, как уже было сказано выше, в XXI веке мы перешагнем рубеж в 1 000 000 случаев в год. В таблице 1.1.1 представлены данные 1984 г. с ожидаемой заболеваемостью РМЖ в мире в целом и ряде стран и континентов к 2000 г.

Таким образом, мы видим, с какой точностью можно прогнозировать развитие практически любого заболевания и, в частности РМЖ, основываясь на эпидемиологических исследованиях.

Наибольший прирост случаев РМЖ встречается в Канаде, США, Швеции, Испании, Финляндии. С 1960 по 1975 г. относительный прирост в этих странах составил 3-6%, а наименьший-в Дании и Норвегии - 1,8% в период между 1965-1975 гг. В этих же странах смертность от РМЖ была наименьшая: 0,1-0,8% за период. Наибольшая же смертность от РМЖ составила в таких странах, как Бельгия, Франция, Германия, Италия и Португалия 2,2-3,2% за периоде 1950 по 1970 г.

*Таблица 11.1*

| Страна или континент | Число случаев РМЖ |
|---|---|
| Африка | 56000 |
| Центральная и Южная Америка | 92700 |
| Северная Америка | 160600 |
| Азия | 204400 |
| Европа | 190500 |
| Австралия и Новая Зеландия | 8000 |
| Страны бывшего СССР | 46900 |
| Всего | 859300 |

География распространения РМЖ также неоднородна. Наибольший уровень заболеваемости представлен среди женщин, живущих на Гавайях, в Британской Колумбии и Калифорнии. В этих районах уровень заболеваемости: почти 80-90 случаев на 100 000 женщин. Наименьшее же число случаев приходится на Японию, в которой РМЖ встречается только в 12-15 случаев на 100 000 женщин. В Восточной Европе наблюдается уровень 40-60 случаев на 100 000 женщин, в то время как в Индии, Африке и Китае число заболевших колеблется в промежутке между странами Американского континента и Европы. Неоднородно представлена заболеваемость и у женщин различных социальных слоев. Так, по данным финских авторов, наибольший риск развития РМЖ представлен у женщин высокого социального класса, так сказать, плата за благополучную жизнь. А по данным эпидемиологов Италии, смертность от РМЖ в северных регионах страны более чем в 2 раза превышает таковую в южных регионах Италии.

Снижение уровня заболеваемости, тем более смертности, является основной целью всех эпидемиологических, клинических, генетических и т.д. исследований. Факторы, повышающие риск развития РМЖ, принято называть факторами риска, а женщин, которые подвержены влиянию этих факторов, - группами риска. В противоположность последним имеются факторы, снижающие уровень заболеваемости.

По аналогии с подавляющим числом заболеваний факторы риска РМЖ делятся на эндогенные и экзогенные (наружные).

## Классификация факторов риска развития рака молочной железы

I. *Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма:*

а) менструальная, половая,детородная, лактационная функции;

б) гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки.

II. *Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями:*

а) ожирение;

б)гипертоническая болезнь;

в) сахарный диабет пожилых;

г) атеросклероз;

д)заболевания печени;

ж) заболевания щитовидной железы (гипотиреоз);

з) дисгормональные гиперплазии молочных желез.

Ш. *Генетические факторы (носители BRCA-1 или BRCA-2 генов):*
а) РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» РМЖ);
б) молочно-яичниковый «синдром» (РМЖ и рак яичников в семье);
в) синдромы:
- РМЖ + опухоль мозга,
- РМЖ + саркома,
— РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз,
— SBLA-синдром + саркома + РМЖ +лейкоз + карцинома коры надпочечников;
г) раково-ассоциированные генодерматозы:
— болезнь COWDEN - множественная трихилема кожи + рак щитовидной железы, аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;
- болезнь BLOOM - аутосомальный наследственный генодерматоз + РМЖ.
IV. *Экзогенные факторы:*
а) ионизирующая радиация;
б) курение;
в) химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей;
г) избыточное потребление животных жиров; высококалорийная диета.

## Эндогенные факторы риска

### Менструальная, детородная, половая, лактационная функция

Еще в 1961 г. было показано, что не рожавшие женщины имеют более высокий риск заболеть РМЖ, тогда, как рожавшие и имевшие беременность до 20 лет защищены от этого заболевания. Удаление же яичников до 40 лет уменьшает риск развития рака молочной железы. Эти данные убедительно показывают связь между репродуктивной функцией женщин и РМЖ. Однако это не объясняет, какой же из гормонов оказывает решающее влияние на процесс развития РМЖ. Эстрогенная теория, с одной стороны, достаточно убедительна, с другой, имеет ряд недостатков. Несмотря на повышение уровня эстрогенов у женщин, повторно рожающих в молодом возрасте, тем не менее отмечается снижение уровня больных РМЖ среди этой популяции женщин, и, наоборот, низкий уровень эстрогенов в пожилом возрасте, тем не менее сопровождается высоким уровнем заболеваний РМЖ. Женщины, у которых начало месячных приходится на периоддо 13 лет, а наступление менопаузы после 55 лет, имеют в 2-2,5 раза выше риск заболеть РМЖ. Женщины, впервые рожающие до 18 лет, имеют значительно меньше шансов заболеть РМЖ, чем женщины, первые роды которых пришлись на 35 лет и выше. Наличие в анамнезе абортов особенно до первых родов также является фактором риска. Нарушенная функция яичников, гиперпластические процессы увеличивают риск РМЖ. Все эти данные позволяют в какой-то мере влиять на уже известные факторы риска и подтверждают, насколько тесно гормональный статус связан с возникновением РМЖ.

### Наследственные факторы

О возможно наследуемом характере РМЖ было сделано предположение после изучения клинических особенностей возникновения РМЖ. Поданным H. Lynch (1987), наследуемые формы РМЖ имеют следующие признаки:

1. Значительно более ранний возраст возникновения и соответственно выявления РМЖ (средний возраст больных наследственными РМЖ 44 года, т.е. на 16 лет меньше

по сравнению с общей популяцией, где средний возраст больных достигает 60 лет).

2. Высокая частота билатеральных РМЖ. Кумулятивный риск возникновения рака второй железы за 20-летний период наблюдения среди больных наследственным РМЖ достигает 46%.

3. Наследственный РМЖ является гетерогенным заболеванием и может проявиться в кровном родстве различными сочетаниями опухолей (так называемый интегральный специфический наследственный синдром РМЖ). Например, РМЖ может выявляться совместно с карциномой яичника (молочно-яичниковый опухолевый синдром) или может возникнуть в чрезвычайно сложном комплексе опухолей, среди которых обязательно встречается саркома. При этом у кровных родственников могут быть такие сочетания опухолей: РМЖ и опухоль мозга, РМЖ и рак легкого, гортани и лейкоз; РМЖ и карцинома коры надпочечников, SBLA-синдром.

В настоящее время доказано наличие генов «наследственности» РМЖ под названием BRCA-1 и BRCA-2.

Однако, даже несмотря на наличие достоверно высокого риска развития РМЖ среди популяции женщин, имеющих гены BRCA-1 и BRCA-2, тем не менее и эта теория имеет существенный недостаток, а именно, изучение мигрантов из Японии с низким показателем заболеваемости РМЖ в США показало, что заболеваемость среди этой группы женщин через поколение приближается к уровню заболеваемости женщин в США.

## Экзогенные факторы риска

Чаще других из экзогенных факторов в литературе упоминается питание. Режим питания и риск возникновения РМЖ сильно взаимосвязаны. Пониженное содержание жира или вегетарианская пища характерны для азиатского региона, как следствие этого заболеваемость РМЖ в Японии и Китае снижена. Однако неизвестно, какой характер пищи либо предотвращает, либо не вызывает развитие РМЖ. Характерной особенностью продуктов восточной диеты является соя; в таких странах, как Финляндия, Норвегия, Дания, где уровень РМЖ низкий по сравнению с европейскими странами, популярно употребление ржаного хлеба, богатого клетчаткой илигнанов матаирезинола и секоизоларицирезинола. Последние же влияют на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов. По мнению ряда авторов, пища, богатая жирами, активно влияет на возникновение и развитие неопластических изменений по типу канцерогенеза или промоции. Возможные механизмы действия жиров следующие:

1) нарушение эндокринного баланса;
2) модификация липидов клеточных мембран;
3) изменение метаболизма и биоактивности простагландинов;
4) прямое влияние на метаболизм клетки;
5) образование перекисных продуктов, провоцирующих рост опухоли;
6) изменение активности ферментов, метаболизирующих канцерогены;
7)изменения в иммунной системе.

Факт влияния питания на частоту возникновения РМЖ косвенно доказывается и в исследованиях, касающихся частоты РМЖ и ожирения, - тучные женщины чаще подвержены возникновению РМЖ.

Влияет ли алкоголь на частоту возникновения РМЖ? Проведенные исследования показали, что нет зависимости между приемом алкоголя и риском возникновения РМЖ. Однако была найдена слабая связь между этими фактами. Но слабая связь не

значит зависимость. Так, при должном усердии можно установить слабую связь между вязанием и частотой развития рака правой молочной железы, а для предотвращения и профилактики нужны четкие статистические данные о достоверной зависимости причины и следствия.

## Роль гормональных препаратов

Многочисленные исследования на тему влияния гормональных контрацептивов и гормонозаместительной терапии на риск возникновения РМЖ дают довольно противоречивую информацию от повышения риска развития РМЖ на 30-40% при длительном приеме оральных контрацептивов до отсутствия влияния этих препаратов на пролиферативные процессы в молочной железе. Однако все исследования сходятся в одном: длительный прием гормональных препаратов, особенно в молодом возрасте, может негативно сказаться на частоте возникновения РМЖ.

## Ионизирующее излучение

В большом количестве исследований доказано прямое влияние ионизирующего излучения на риск развития РМЖ. Было показано увеличение частоты развития РМЖ у японок, подвергавшихся радиации при взрыве атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки. Однако увеличение частоты наблюдалось среди женщин, которым во времена бомбежки было от 10 до 19 лет и только через 15-30 лет.

Таким образом, рассмотрев достаточное число факторов риска, можно предположить, что уменьшая или полностью блокируя тот или иной фактор или все вместе, мы сможем не только уменьшить число случаев РМЖ, но и полностью искоренить это заболевание с планеты Земля, как это некогда было сделано с оспой и другими особо опасными инфекциями. Однако это лишь теоретическая предпосылка. На сегодняшний день практически невозможно вырастить женщину низкого роста, не тучную, которая бы регулярно употребляла сою, ржаной хлеб, жила бы в Японии, не пила алкоголь, рожала до 35 лет и т.д. ***В основе снижения смертности среди женщин от РМЖ лежит раннее выявление РМЖ, качественное и полное лечение.***

Раннее выявление РМЖ или вторичная профилактика - в настоящее время это социальная программа, которая под силу только государствам с высоким уровнем развития. Известно, что лечение доклинических форм РМЖ, выявляемых при маммографии, приводит к стойкому излечению только местными способами лечения. Поэтому раннее выявление РМЖ является актуальной задачей в профилактике смертности от этого заболевания.

В практику здравоохранения прочно вошло понятие скрининг, под которым подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания, в частности РМЖ. Скрининг предусматривает применение методики выявления скрытой патологии у большой группы практически здоровых лиц и должен отвечать ряду требований: высокая чувствительность, высокая специфичность, низкая стоимость, минимально наносимый вред здоровью обследуемой, простота выполнения.

Наиболее приемлемой для этих целей оказалась маммография. Чувствительность этого метода диагностики лежит в пределах от 2 до 5 мм выявляемых опухолей. Однако диагностика внутрипротоковых карцином основана в основном на косвенных

признаках, проявляющихся в наличии очагов микрокалышфикации, что проявлж практически в 72% случаен. Необходимо дифференцировать очаги микрокалышфикации при внутрипротоковых карциномах от доброкачественных образований. Наибо шую ценность имеют очаговые скопления кальцинатов различной формы, плотности и размеров, особенно па фоне локального уплотнения ткани железы. Относительно достоверным признаком злокачественности является наличие 15 кальцинатов на 1 $см^2$ ни молочной железы.

Главной целью скрининга является сокращение смертности от РМЖ, которая отражается в показателе числа умерших от исследуемого заболевания в единицу времени на стандартную популяцию. Наибольший эффект по величине опережения минимальных проявлений заболевания до находки опухоли или косвенных признаков опухоли при скрининге достигает 3 лет. По данным, полученным в HIP-проекте (маммографический скрининг), при максимальном времени опережения диагностики опухоли перед клиническими проявлениями, равном 1,5 года, сокращение смертности от РМЖ достигает 30%.

Однако столь обнадеживающие показатели не означают, что вероятность излечения от РМЖ близка. Действительно, учитывая естественную историю развития опухоли и данные о переходе карциномы in situ в инвазивный рак, необходимо определить время опережения порядка 6 лет. Но даже самые современные методы исследования и диагностики не в состоянии обеспечить такие показатели.

Частота проведения скрининговой маммографии является важным показателем качества проводимого исследования. Маммография, выполняемая один раз в 2-3 года, не обеспечивает эффективную диагностику РМЖ, так как более половины случаев РМЖ приходится на интервалы между скрининговыми исследованиями. Следовательно, увеличение частоты проводимой маммографии обеспечит значительное улучшение результатов скрининга.

Внедрение в практику таких методов ранней диагностики, как самообследование, не показало значительного улучшения не только в выявлении ранних форма РМЖ, но и общей выживаемости в группах женщин, обученных методам самообследования.

Применение же других методов ранней диагностики, а к ним относится проведение методики дуктального лаважа, который в состоянии опережать диагностику РМЖ в доклинической фазе на 1,5-2 года, вряд ли применимы для больших групп населения в связи с высокой дороговизной и трудоемкостью метода.

Таким образом, работа, направленная на раннюю диагностику РМЖ, должна складываться из многих составляющих: экономической, социальной, клинической, экспериментальной, эпидемиологической.

Вероятнее всего, изучение основных причин возникновения рака молочной железы, совершенствование диагностической базы приведут к появлению как новых методов исследования, так и понимания того, в какой же момент необходимо применять эти методы.

## Литература

1. *Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш.,Арзуманов А.С.* Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). - Алматы, 2001.

2. *Vincent T. De Vita, Jr. Samuel Hellman.* Cancer Principles and Practice of Oncology 6th Edition.-2001.

3. Oxford textbook of oncology. Vol. 2 - sections 8-20 and index: Ed. M.I Peckham, H.M. Pinedo, U. Veronesi. - N.Y. - Oxford University press, 1995.

# Глава 2
# «Естественная история» роста рака молочной железы

*В.М. Моисеенко*

Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется чрезвычайной вариабельностью клинического течения: от агрессивного до относительно доброкачественного, индолентного. Каждому клиницисту известны больные с медленно, годами, растущими опухолями, с поздним и редким метастазированием.

Не являются исключением и случаи РМЖ, изначально высокоагрессивные, с бурным ростом, ранним и множественным метастазированием.

Период времени от гипотетической «первой» раковой клетки до смерти больной после достижения опухолью «критической» массы получил название *«естественной истории» роста РМЖ* (natural history of breast cancer) [22]. Её продолжительность зависит от скорости роста опухоли и метастазов, а также времени начала процесса метастазирования.

В связи с этим выделяется понятие «фактической» и «потенциальной» скорости роста. Потенциальная скорость роста определяется условно, при этом допускается, что пролиферативный пул составляет 100% клеток и «клеточные потери» (cell loss) отсутствуют.

Изучение фактической скорости роста РМЖ крайне затруднительно по понятным этическим причинам, так как предполагает определение динамики объема опухоли во времени по данным маммографии или физикального исследования без проведения соответствующего противоопухолевого лечения. Практически это возможно крайне редко при отказе больной от лечения, а также в программах скрининга [4,16, 24]. Среднее фактическое время удвоения первичной опухоли составляет 90-110 дней.

На основании имеющихся данных о фактической скорости роста можно выделить:

1) стремительно растущие опухоли с временем удвоения менее 30 дней (20% всех случаев РМЖ);

2) опухоли с умеренным темпом роста и временем удвоения 90-100 дней (60%);

3) медленно растущие опухоли с временем удвоения более 110 дней (20%).

Потенциальная скорость роста определяется на основе данных о пролиферативной активности опухоли с помощью метода гистоавторадиографии [1], проточной цитометрии 17], бромдиоксиуридинового теста [21].

Считается доказанным, что определенный in vitro «индекс метки» в целом отражает реальный процент пролиферирующих клеток и пропорционален потенциальному времени удвоения [35]. Индекс метки составляет у больных первичным РМЖ 2,8-4,5% (2, 25]. Это значительно ниже, чем, например, при тестикулярных опухолях (26,2%) или лимфомах (50%) и свидетельствует в целом об умеренной или низкой пролиферативной активности РМЖ.

Потенциальная скорость роста, рассчитанная на основе индекса метки, составляет в среднем 6,6-15,3 дня (минимально - 0,8 дня; максимально - 109 дней) [8].

Это означает, что фактическая скорость роста РМЖ в 22,9 раза ниже, чем могла бы быть с учетом пролиферативной активности. Эти различия обусловлены так называемыми клеточными потерями (cell loss), которые достигают 95,5% и связаны с некрозом, метастазированием, переходом клеток в непролиферативную фазу $G_0$.

Для описания развития первичного РМЖ было предложено несколько моделей. Наиболее простая модель роста разработана J.Schwartz (1961). Согласно этой модели (рис. 1.2.1) «естественная история» роста начинается от гипотетической «первой» клетки и завершается гибелью организма после 40 удвоений объема, при этом клеточная популяция достигает $10^{13}$ и опухолевая масса 1 кг. Предполагается, что опухоль растет экспоненциально (с постоянной скоростью) и более 3/4 «истории» (от «первой» клетки до $Ю^9$ клеток, или 1 $см^3$ объема) происходит на доклиническом этапе. Не более 1/4 приходится на клинический этап.

Несмотря на внешнюю простоту, эта модель позволяет сделать очень важные как с теоретической, так и практической точки зрения, выводы:

- предклиническая фаза представляет собой подводную часть «айсберга», доминируя в «естественной истории» развития РМЖ над клинической фазой, и по существу каким бы «ранним» ни был РМЖ с клинической точки зрения, с биологической точки зрения он будет «поздним», так как всегда существует уже в течение длительного времени;

- продолжительность «естественной истории» развития РМЖ в каждом конкретном случае определяется скоростью его роста. Опухоли с высокой скоростью роста имеют «естественную историю» короче, чем с медленной.

Как же растет первичный РМЖ? По каким законам?

Аналогия, проводимая некоторыми исследователями [20] с ростом колоний бактерий, а также измерения пролиферативной активности и динамики размера опухоли у экспериментальных животных [12] свидетельствуют о постепенном замедлении скорости роста (в силу некроза, метастазирования, недостаточной васкуляризации) по мере увеличения размеров узла (рис. 1.2.2). Такая кинетика математически описана

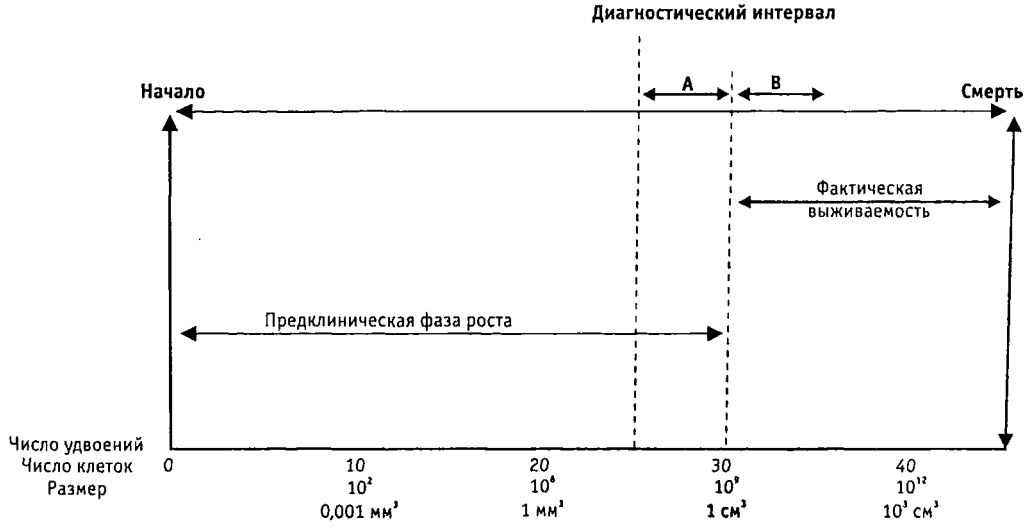



**Рис. 1.2.1. Модель «естественной истории» роста РМЖ (Schwartz J., 1961).**

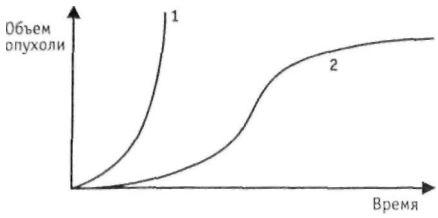



**Рис. 1.2.2. Экспоненциальный (1) и неэкспоненциальный (согласно кинетике Gompertz) (2) рост опухоли.**

Gompertz и носит его имя [5]. В человеческих опухолях замедления роста не зарегистрировано [37].

Наиболее убедительным доказательством возможности экспоненциального характера роста РМЖ на доклинической стадии являются данные D. Fournier и соавт. [17]. В программе скрининга 12 больным было выполнено от 6 до 12 маммограмм с разным временным интервалом, При этом у всех (!) зарегистрировано экспоненциальное увеличение объема опухоли, хотя и отмечались колебания времени удвоения в значительных пределах.

С нашей точки зрения, аналогия роста РМЖ у человека с экспериментальными животными некорректна, хотя бы по той причине, что соотношение «масса опухоли/масса организма» у экспериментальных животных несопоставимо с соотношением у человека. Соотношение максимальных величин, возможных для животных, несовместимо с жизнью для человека. В то же время, это может быть одной из причин замедления роста опухоли, регистрируемое в эксперименте.

С другой стороны, признание экспоненциального характера роста первичного РМЖ означает признание полной автономности опухоли. Что также может быть не совсем верно, так как на неё осуществляются постоянное метаболическое, иммунологическое и гормональное влияния, которые могут изменить скорость роста как в сторону ускорения, так и в сторону замедления. Однако с точки зрения упрощения, которое допустимо при моделировании, представляется возможным считать его экспоненциальным.

Рядом исследователей [31, 32] предпринимались попытки компьютерного моделирования роста РМЖ. В результате расчетов J.Speer и соавт. [32] была получена «стохастическая числовая» модель. Согласно этой модели опухоль растет неэкспоненциально (по законам кинетики Gompertz), но не постоянно, а лишь время от времени на случайной основе. По мнению авторов, в опухоли периоды полного отсутствия роста сменяются значительным его ускорением («спурт»), за которым следует замедление. Такие математические модели, демонстрирующие снижение скорости роста, не подтверждаются, однако, клиническими данными.

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные о возможности экспоненциального роста РМЖ (по крайней мере, на клиническом этапе), что позволяет использовать этот математический подход для изучения продолжительности «естественной истории». Вместе с тем, очевидна условность этих расчетов, так как известное фактическое время удвоения характеризует особенности роста лишь на очень коротком отрезке его развития (1/10-1/20), а потенциальное время удвоения - только в момент обследования. Тем не менее, это два объективных параметра, которые по общему убеждению могут быть с известными допущениями использованы для изучения «естественной истории».

Опухоль может быть определена с помощью пальпации при размере, превышающем 1 см, когда число клеток в ней составляет $10^9$. Для достижения этого размера требуется более 30 удвоений объема. Согласно расчетам C.Henderson и соавт. [22], допустив экспоненциальный характер роста РМЖ и приняв среднее время удвоения, равное 100 дням, легко подсчитать, что продолжительность «естественной истории» роста до клинической манифестации равна 10 годам. Причем она может колебаться

от 1,75 года при скорости роста менее 35 дней до 18,4 года при времени удвоения более 110 дней. При этом, по нашим расчетам, *средняя продолжительность предклинического этапа для первичного РМЖ составляет 8,4 года.*

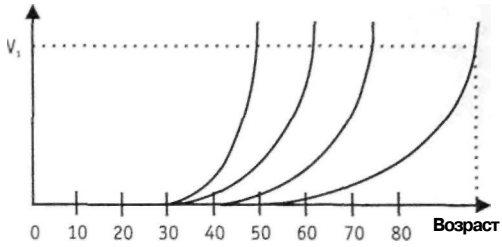



**Рис. 1.2.3. Возраст больных во время клинической манифестации опухолей молочной железы с разной скоростью роста.**

Очевидно, что продолжительность роста РМЖ как от 1 клетки, так и от $10^3$ клеток (в случае поликлонального происхождения), до клинической манифестации не может даже теоретически продолжаться несколько месяцев (как это считалось ранее), так как в этом случае время удвоения опухоли должно быть менее 1 дня (!) Между тем, максимальная скорость роста, зарегистрированная для первичного РМЖ у человека, составляет 3-8 дней [2, 19] и отмечена только у нескольких больных.

Из этих расчетов следует очень важный вывод о том, что РМЖ является хроническим заболеванием, характеризующимся длительной «естественной историей» развития.

Опухоли с временем удвоения более 400 дней растут настолько медленно, что часто не успевают достичь клинически определимого размера на протяжении всей жизни (рис. 1.2.3). Подтверждением этого факта являются данные J.Andersen и соавт. [6], которые при гистологическом исследовании послойных срезов молочных желез у женщин, умерших от разных причин, в 25,3% случаев выявили рак, в том числе у 8,4% инвазивный. В известной степени в пользу этого говорят и результаты программ скрининга, в которых в первых раундах выявляются преимущественно медленно растущие индолентные опухоли (length bias).

Это позволяет предположить, что истинная заболеваемость РМЖ может быть значительно выше, чем мы представляем по данным о частоте клинически манифестирующих опухолей (по аналогии с раком предстательной железы, неинвазивные формы которого при микроскопическом исследовании выявляются практически у всех мужчин старше 75 лет).

Слабой стороной рассуждений о «естественной истории» РМЖ является фактическое исключение из расчета её продолжительности фазы карциномы in situ. Обычно все расчеты строятся на допущении, что с самого начала опухолевые клетки обладают «инвазивными» свойствами и могут даже попадать в кровеносное русло и метастазировать. На самом же деле иногда опухоль может достигать достаточно больших размеров (50 мм в диаметре и 10'° клеток) и все ещё сохранять черты карциномы in situ, т.е. не обладать способностью к инвазии и метастазированию. Средние сроки перехода неинвазивного рака в инвазивный составляют около 9 лет. По-видимому, при этом происходят ещё дополнительные генетические перестройки в клетках. Однако, возможно, для части опухолей фаза in situ не является обязательной.

Таким образом, модель Schwartz схематически позволяет представить себе последовательность событий, однако, ряд ключевых моментов в модели по-прежнему остаются неясными:

- Действительно ли рост опухоли начинается с «первой» гипотетической раковой клетки или он изначально поликлональный?
- Растет ли опухоль на предклинической фазе экспоненциально или по другим кинетическим законам (например, кинетике Gompertz)?
- Когда начинается процесс метастазирования, как быстро растут метастазы по сравнению с первичной опухолью?

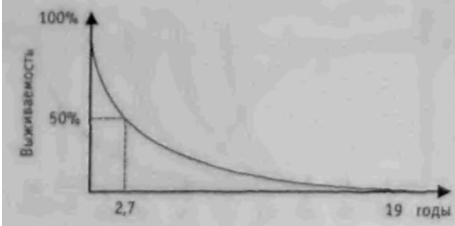



**Рис. 1.2.4. Выживаемость нелеченных больных (250 человек) III–IV стадией рака молочной железы (Bloom H., Richardson W., Harries E., 1962).**

– Возможно ли активное воздействие на «естественную историю» развития РМЖ и снижение смертности путем раннего выявления и адъювантного системного лечения?

На этапе клинически определимых размеров «естественная история» РМЖ не завершается. Что происходит на клиническом этапе? Как долго он продолжается?

Ответ на эти вопросы отчасти имеется в уникальном исследовании H.Bloom, W.Richardson, E.Harries [9] (рис. 1.2.4). Авторам удалось проследить выживаемость 250 нелеченных больных преимущественно III–IV стадиями (между 1805(!)–1933 годами). Все больные подверглись аутопсии с макроскопическим исследованием очагов поражения, а у 86 было выполнено и микроскопическое исследование. При этом медиана выживаемости для них составила 2,7 года, а последняя больная умерла на 19-м году наблюдения (без противоопухолевого лечения!!!). Таким образом, добавив эти цифры к указанной ранее продолжительности предклинического этапа, можно получить общую продолжительность «естественной истории» РМЖ», равную 10–15 годам, а иногда, вероятно, и больше.

Вторым по значимости этапом после инициации опухоли в «естественной истории» РМЖ является начало метастазирования, которое, в конечном счете, определяет исход заболевания. Предполагается, что формирование метастазов является длительным процессом, начинающимся на ранних этапах «естественной истории» развития и нарастающим со временем [23]. Принципиальная возможность метастазирования появляется уже с началом ангиогенеза в опухоли. Ранее считалось, что ангиогенез начинается после того, как количество опухолевых клеток превысит $10^3$ (только 1000 клеток), а диаметр опухоли будет 0,5 мм (!!!). Однако недавно было показано, что процесс формирования в опухоли сосудов может начинаться ещё раньше – при числе клеток, равном 100–200. С этого момента раковые клетки уже могут попадать в кровяное русло.

Косвенно подтверждением сказанного являются результаты обратной экстраполяции от клинически определимого метастаза к «первой» метастатической клетке. Расчеты показывают, что метастазы, как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли в течение первых 20 удвоений [17, 34, 36].

Очевидно, что процесс метастазирования от начала до конца является динамичным и непрерывным (рис. 1.2.5). Опухолевые клетки, которые в конце концов дают начало метастазу, перед этим должны пройти сложнейший путь и выжить в потенциально летальных взаимодействиях с гомеостатическими системами организма. Успех выживания зависит от особенностей организма и определенных характеристик опухолевых клеток. При этом выживают только единичные клетки. Между тем организм «наводнен» метастатическими опухолевыми клетками. Не случайно поэтому не удавалось выявить корреляции между определением опухолевых клеток в периферической крови и прогнозом заболевания.

Кратко основные этапы метастазирования могут быть разделены следующим образом:

1) *появление одной или нескольких опухолевых клеток*. Их первоначальный рост обеспечивается питательными веществами, поступающими в клетки путем диффузии из окружающей микросреды;

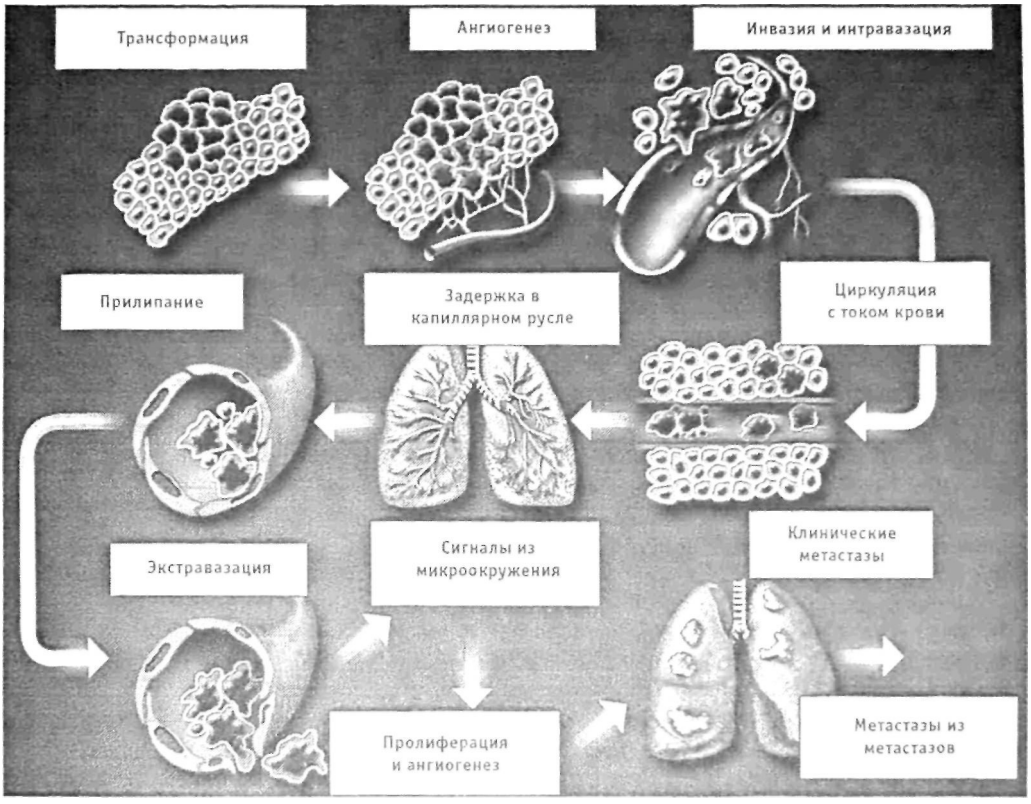



**Рис. 1.2.5. Этапы метастазирования.**

2) *опухолевый ангиогенез* является обязательным этапом метастазирования. Он начинается не позже чем после достижения опухолью 0,5 мм в диаметре, и центральные клетки уже не могут получать питательные вещества только путем диффузии. В инициации и процессе ангиогенеза ключевую роль играет синтез опухолевыми клетками ангиогенных факторов;

3) *инвазия окружающей опухоль стромы* может происходить с помощью нескольких механизмов:

- быстро пролиферирующая опухоль может создавать повышенное давление и выталкивать клетки за её пределы;
- опухоли, растущие в больших полостях, могут рассеивать свои клетки через слизистую или серозную поверхности;
- гематогенное и лимфогенное распространение;

4) как только опухоль преодолела строму циркуляторной системы, происходит *интравазация,* т.е. проникновение в сосудистое русло. При этом большинство (99,9%) раковых клеток погибает. В ряде радиоизотопных исследований было показано, что выживает не более 0,1 % клеток, циркулировавших с током крови или лимфы. Очевидно, что циркулирующие опухолевые клетки более чувствительны как к иммунным, так и неиммуниым защитным механизмам, включая турбуленцию кровотока и травму клеток при эмболизации и экстравазации и лизис их лимфоцитами, моноцитами и естественными киллерами;

5) если опухолевым клеткам удается выжить после циркуляции с током лимфы или крови, то на следующем этапе они должны задержаться в капиллярном русле какого-либо отдаленного органа путем либо прилипания к эндотелиальным клеткам либо к базальной мембране капилляра;

6) далее происходит экстравазация предположительно аналогичным интравазации путем;

7) рост опухолевого узла в паренхиме завершает этапы метастазирования. Для начала такого роста опухолевая клетка должна обладать *колониеобразующей способностью* и, как в случае первичной опухоли, синтезировать ангиогенные факторы для развития «собственной» сосудистой системы. Эти метастазы могут давать начало новым метастазам, так называемым «метастазам из метастазов».

Крайне важно, что для того, чтобы метастаз достиг клинически определимых размеров, каждый этап метастатического процесса должен быть полностью завершен. Невозможность успешного завершения одного или нескольких из перечисленных этапов приводит к элиминации клетки и неэффективному метастазированию. В связи с тем, что при этом выживают только отдельные клетки, развитие метастаза означает селекцию из первичной опухоли субпопуляции метастатических клеток.

Впервые экспериментальные доказательства гетерогенности опухоли с точки зрения метастатического потенциала были представлены I. Fidler и M. Kripke в 1977 г. [12]. Эти данные, а также факты, показавшие, что результат «прохождения» клетками этапов метастазирования зависит от особенностей организма больного (так называемой микросреды, в которой оказывается опухолевая клетка), подтверждают концепцию, что процесс метастазирования не является случайным, а в основе его лежит селекция клонов.

Клиницистам в практической деятельности постоянно приходится сталкиваться с ситуациями, которые до последнего времени было трудно объяснить. Например, почему у одних больных опухоль одной и той же локализации метастазирует только в кости, у других же - в легкие и печень, у третьих - и в кости и в паренхиматозные органы, а у четвертых - в мягкие ткани? Ведь трудно предположить, что опухолевые клетки попадают исключительно в эти органы?

Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. В 1889 г. S.Paget гениально предположил, что рост метастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве») и клинически определимый метастаз развивается только в том случае, если «зерно и почва» совместимы. Сорока годами позже, в 1928 г., J.Ewing[1 1) опроверг гипотезу S.Paget, высказав предположение, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы). Эта точка зрения доминировала до конца XX века. Позже было высказано предположение, что регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, такими как эфферентная венозная циркуляция или лимфатический дренаж в регионарные лимфатические узлы, но отдаленное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма [33]. В дальнейшем в ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что микросреда каждого органа может оказывать влияние (позитивное или негативное) на процесс имплантации, инвазии, выживаемости и роста опухолевых клеток и таким образом обеспечивает эффективный механизм метастазирования [28]. Эти данные подтвердили концепцию S.Paget и позволили получить логичный ответ на поставленный выше вопрос о наблюдаемых клиницистами особенностях метастазирования РМЖ. Кроме того, эти данные открыли реальную возможность оказывать целенаправленное лекарственное влияние на

различные этапы процесса метастазирования.

Одним из важнейших достижений XX века в проблеме РМЖ является формулирование так называемой «альтернативной» гипотезы.

Рис. 1.2.6. Bernard Fisher - основоположник современной «альтернативной», или «системной», гипотезы развития РМЖ.

До середины XX века в онкологии доминировала гипотеза W. Halsted об этапном процессе метастазирования: из первичной опухоли раковые клетки попадали сначала в лимфатические узлы I порядка (подмышечные) -* II порядка (подключичные) -* III порядка (надключичные), и только затем происходила гематогенная диссеминация опухоли. Логичным продолжением подобного подхода было использование предложенной W.Halsted радикальной мастэктомии. Эта операция, будучи выполненной в адекватном объеме, на I или II этапе метастазирования могла вылечить больную. Однако последующее наблюдение за больными показало, что у многих в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы. Это поставило под сомнение правильность этой гипотезы.

B.Fisher (рис. 1.2.6) в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминация происходят *одновременно* (по вышеуказанной причине, а также по причине большого количества лимфовенозных шунтов). Поэтому метастазы в регионарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Все это позволило B.Fisher [ 13] предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является по существу *системным заболеванием.* По мнению этого исследователя, «мастэктомия с регионарной лимфаденэктомией имеет не столько лечебное, сколько диагностическое значение для оценки степени распространения опухоли и выделения группы больных, имеющих повышенный риск рецидива заболевания для последующего системного лечения». Само по себе желание хирургов максимально удалить пораженные раком ткани понятно, и это по возможности необходимо делать, но, в конечном счете, это не оказывает влияния на последующее течение заболевания, так как большинство больных погибают от отдаленных метастазов, которые уже имеются в виде микрометастазов ко времени первичного лечения. Исключением являются редкие случаи, когда опухоль не приобрела метастатический фенотип и осталась локальным заболеванием.

Действительно, около 30% больных во время выявления первичной опухоли имеют уже клинически определяемые отдаленные метастазы. Из оставшихся 70% больных не более половины могут быть излечены успешно только локальными методами. Остальные больные (30-35%) имеют уже оккультные микрометастазы (не определяемые даже самыми современными инструментальными методами), которые в дальнейшей «естественной истории» манифестируют клинически. Таким образом, более 60% больных имеют либо клинически определимые, либо доклинические микрометастазы уже в начале первичного лечения. Эти данные убедительно подтверждают предположение B.Fisher о том, что РМЖ на стадии клинической манифестации у более половины больных является уже *системным заболеванием,* и проведение только локального лечения (операция, лучевая терапия) недостаточно, необходимо его дополнять системной терапией.

Под руководством B. Fisher с целью определения правильности этой гипотезы в 70-е годы группой NSABP было проведено два исследования [ 15]. В первом исследовании В-04 сравнивались три группы N0 больных, которым выполнялась радикальная мастэктомия по Холстеду либо ампутация молочной железы без аксиллярной лимфаденэктомии, но с последующим облучением, либо только ампутация молочной железы. Несмотря на то, что, как впоследствии выяснилось, 40% больных из второй и третьей групп в действительности имели метастазы в регионарных лимфатических узлах, значимых различий в результатах лечения как с точки зрения частоты отдаленных метастазов, так и общей выживаемости, обнаружено не было на протяжении 10-20 лет наблюдения [14]. Во втором исследовании В-06 лечение получили 2000 больных I и II стадиями, которые рандомизированно разделялись на три группы: ампутация молочной железы, лампэктомия или лампэктомия с облучением ткани железы. У всех больных была выполнена также аксиллярная диссекция. Как показало наблюдение, в течение 12-15 лет никаких различий частоты отдаленного метастазирования, безрецидивной и общей выживаемости в группах отмечено не было. И это было несмотря на то, что у 35% больных в группе лампэктомии и 10% в группе лампэктомия + лучевая терапия в последующем был выявлен рецидив в оставшейся ткани молочной железы [15]. Таким образом, оба исследования показали, что объем хирургического вмешательства существенно не влияет на отдаленные результаты лечения, и подтвердили правильность альтернативной гипотезы.

Эта гипотеза имела чрезвычайно важные последствия, так как сделала необходимым смещение центра тяжести при выборе лечения для больных операбельным РМЖ на системную химио- и гормонотерапию как до (неоадъювантная), так и после (адъювантная) операции. Причем неоадъювантная терапия в этом случае может проводиться без страха за потерю драгоценного времени для удаления первичной опухоли. Более того, неоадъювантная терапия чрезвычайно важна, с точки зрения получения косвенной информации о чувствительности опухоли к лекарственным препаратам, что позволяет в последующем избежать заведомо неэффективной адъювантной терапии.

Сроки же клинической манифестации метастазов после операции (т.е. продолжительность так называемого безрецидивного периода) определяются продолжительностью предклинической фазы опухоли (скоростью её роста) и скоростью роста метастаза [34] (рис. 1.2.7).

К сожалению, анализ имеющихся данных по «естественной истории» развития РМЖ неизбежно приводит к идее об инкурабельности этого заболевания на определенной стадии.

Вывод о неизлечимости РМЖ на клинической стадии имеет серьезные доказательства. D.Brinkly, J.Haybittle [10] показали, что даже через 20-30 лет после первичного лечения, когда в когорте больных РМЖ число смертных случаев, обусловленных неопухолевыми причинами, достигает такого же уровня, как в контрольной группе, сохраняется постоянное 16-кратное превышение смертности от этого заболевания по сравнению с общей популяцией. Причем это наблюдается и через 40 лет после первичного лечения [30]. L.Rutquist и соавт. [29] считают, что, если у женщины диагностирован РМЖ, то она имеет приблизительно 80% риск смерти от этого заболевания.

Не более 20% больных умирают от других причин. Можно ли считать их излеченными? По мнению D.Plotkin и F.Blankenberg, «выжившие от РМЖ путем смерти от других заболеваний вряд ли могут рассматриваться как диагностические и терапевтические достижения». Действительно, эти больные могут просто не дожить до клинического проявления метастазов. Высокая вероятность этого предположения под-

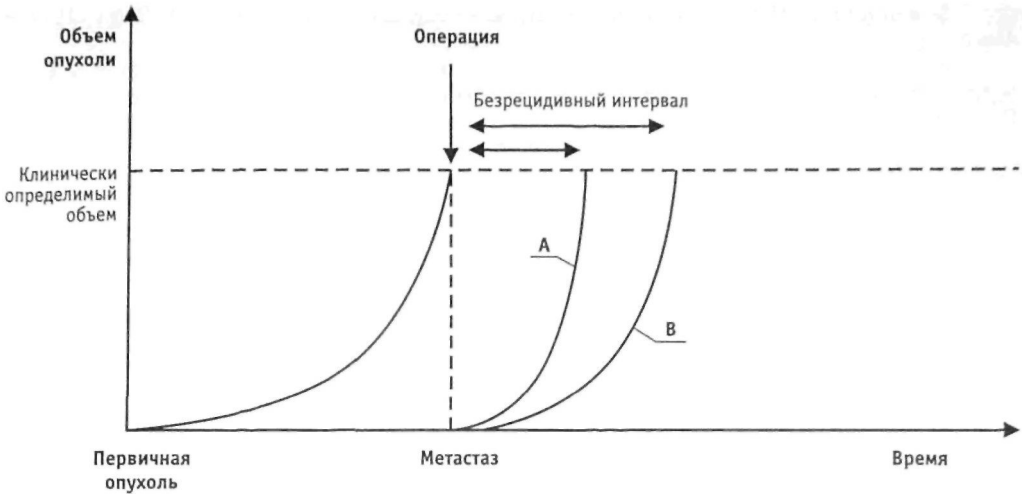



**Рис. 1.2.7. Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от скорости роста метастазов (А - быстрая, Б - медленная).**

тверждается анализом данных о причинах смерти 3558 больных РМЖ [26]. Авторами установлено, что в возрасте 21-50 лет 96,5% больных умерли от рака, 51-70 лет - 90% и старше 70 лет - 77,5% больных.

Как видно, имеются серьезные данные в пользу определенной предетерминированности событий при РМЖ, по крайней мере, у части больных.

Вместе с тем остается ещё много нерешенных вопросов:

- Возможно ли излечение при раннем РМЖ?
- Почему внедрение высокоэффективных методов лечения не сопровождается существенным увеличением показателей выживаемости?
- Почему результаты адъювантного лечения в целом являются более, чем скромными (увеличение безрецидивной выживаемости только на 15-20%)?

На перечисленные вопросы ещё предстоит получить ответы.

Таким образом, современное представление о «естественной истории» РМЖ позволяет считать его хроническим, протекающим в течение многих лет (как до клинической манифестации, так и на клиническом этапе) заболеванием, характеризующимся значительной гетерогенностью и являющимся для большинства больных системным к моменту клинической манифестации.

## Литература

1. *Кормам. Д.Б., Батомункуева Т.В., Крутова Т.В. и др.* Пролиферативная активность клеток рака молочной железы человека//Изв.АН СССР. Сер.биол. - 1988. - N5. -С. 701-707.

2. *Моисеенко В.М.* Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для обоснования раннего выявления и лечения: Автореф. дис. д-ра мед. наук, - СПб, 1994. - 48 с.

3. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб.: Грифон, 1997.-254 с.

4. *Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Черномордикова М.Ф., Меркулов Э.В.* Темп роста первичного рака молочной железы // Вопр. онкол. - 1988. - №2. - С. 166-170.

5. *Эмануэль Н.М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. - М.: Наука, 1977. - 419с.

6. *Andersen J., Nielsen M., Jensen J.* Essential histological findings in the female breast at autopsy/ /Early breast cancer/Ed. by J.Zander and J.Baltzer. - Berlin et c: Springer-Verlag, 1985. - P. 52-63.

7. *Arnelov C.j Emdin S., Lundgren B. Et al.* Mammography growth rate, DNA ploidy and S-phase fraction analysis in breast carcinoma // Cancer (Philad.). - 1992. - Vol.70, - №7. - P. 1935-1942.

8. *Ashton-Key M., Campbell L, Rew D. et al.* The histochemical evaluation of proliferation in breast carcinomas labeled in vivo with bromdioxyuridine// The breast. - 1993. - Vol. 2.

9. *Bloom H., Richardson W., Harries E.* Natural history of untreated breast cancer (1805-1933) // Brit. Med. J. - 1962. - Vol. 2.

10. *Brinkley D., Haybittle J.* The curability of breast cancer//Lancet. - 1975. - N7925 P. 95-97.

11. *Ewing J.* Neoplastic diseases. Ed.6. - Philadelphia: WB Saunders, 1928.

12. *Fidler /., Kripke M.* Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor//Science:- 1977-Vol. 197. - P. 893-895.

13. *Fisher B., Fisher E.* Biologic aspects of cancer-cell spread// Proceedings of the Fifth National Cancer Conference. - Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. - P. 105-122.

14. *Fisher B., Redmond C, Fisher E.R. et al.* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation/ / N. Engl. J.Med. - 1985.-Vol. 312.-P. 674-681.

15. *Fisher B., Anderson S., Redmond, etal.* Reanalysisand results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer// N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 1456-1461.

16. *Foamier D.* Growth rate of tumors and natural life expectancy//Clinical trials in early breast cancer/Ed. H.Scheurlen et al. - Berlin etc.: Springer-Verlag, 1979. - P. 20-27.

17. *Fournier D., Hoeffken W.JunkermannH. et al.* Growth rate of primary mammary carci noma and its metastases//Early breast cancer/Eds. J.Zander and J.Baltzer. - Berlin etc.: Springer-Verlag, 1985. - P. 73-86

18. *Frindel E., Malaise E.,Alpen E., TubianaM.* Kinetics of cell population of an experime tal tumors//Cancer Res. - 1967. - Vol.27. - P. 1122-1131

19. *Galante E., Gallus G., Guzzon A. et at.* Growth rate of primary breast cancer and prognosi observations on a 3- to 7-years follow-up in 180 breast cancers//Brit. J. Cancer. - 1986. - Vol. 54 N5.-P. 833-836.

20. *Goldie J., Goldman A.* A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate// Cancer Treat. Rep. - 1979. Vol. 63, - P. 1727-1733.

21. *Goodson W., Ljung B., Waldman F. et al.* In vivo measurement of breast cancer growth rate// Arch Surg. - 1991. - Vol. 126. - P. 1220-1224.

22. *Henderson C, Harris J.* Integration of local and systemic therapies/ /Breast Diseases/ Eds. J.Harris et al. 2nd edit. - N.Y.: Lippincott Company, 1991. - P. 547-558.

23. *Liotta L., Stetler-Stevenson W.* Principles of molecular cell biology of cancerxancer metastasis/ /Cancer principles and practice of oncology / Eds. V. DeVita, et al. - 3d ed. - Philadelphia: J. Lippincott company, 1989. - P. 98-115.

24. *Lundgren B.* Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time//Cancer (Philad.). - 1977. - Vol. 40, N4. - P. 1722-1725.

25. *Meyer J., Friedman E., McCrate M., Bauer W.* Prediction of early course of breast carcinoma by Thymidine labeling//Cancer (Philad.). - 1983. - Vol. 51, N10. - P. 1879-1880.

26. *Mueller C, Ames F., Anderson G.* Breast cancer in 3,558 women: Age as significant in rate of dying and causes of death //Surgery. - 1978. - Vol.83. - P. 123-132

27. *Paget S.* The distribution of secondary growth in cancer of the breast// Lancet. - 1889. - Vol. 1.-P. 571-573.

28. *Radinsky R.,Aukerman S., Fidler 1.* The pathogenesis of cancer metastasis: relevance to biotherapy// Principles of Cancer Biotherapy. 3d Edition. Ed. R.K.Oldham. - N.Y.: Kluwer Academic Publishers, 1998. - P. 16-38.

29. *Rutqvist L., Wallgren A., Nilsson B.* Is breast cancer a curable disease? A study of 14.731 women with breast cancer from the Cancer Registry of Norway //Cancer (Philad.). - 1984. - Vol. - P. 1793-1800.

30. *Rutqvist L., Wallgren A.* Longterm survival of 458 young breast cancer patients//Cancer (Philad.). - 1985. - Vol. 55. - P. 658-665.

31. *Shochat E.,Aguz Z., Kovner F., ChaitchikS.* A mathematical model of growth and probability of metastatic dissemination of breast cancer// Europ. J. Cancer. - 1993. - Vol. 29A (suppi. 6).-60 p.

32. *Speer J., Petrosky V., Retsky M., Wardwell R.* A stochastic numeral model of breast cancer growth that simulates clinical data/ /Cancer Res. - 1984. - Vol. 44, - N9. - P. 4124-4130.

33. *Sugarbaker EV.* Patterns of metastasis in human malignancies// Cancer Biol. Rev. - 1981.-Vol. 2. -P.235-278.

34. *Tannock J'.* Principles of cell proliferatiomcell kinetics//Cancer.Principles and practice of oncology/Eds. V. DeVita et al. - N.Y.: J. Lippincott company, 1989. - P. 3-13.

35. *Tubiana M., Pejovic M., Renand A. et al.* Kinetics parameters and the course of the disease in breast cancer/ / Cancer (Philad.). - 1981. - Vol.47, - N5. - P. 937-943.

36. *Tubiana M., Koscielny S.* The natural history of human breast cancenimplication for patient management//Fundamental problems in breast cancer/Eds. A.Paterson and A.Lees. - Boston: Martinus Nijhoff Publ., 1986. - P. 333-348.

37. *Tubiana M.* The scientific bases of cancer management: at the interface between fundamental research and clinical practice// J.Cancer Res. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 117. - 275 p.

# Глава 3
# Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы

*В.Д. Ермилова*

До настоящего времени роль морфолога в диагностике и характеристике рака молочной железы (РМЖ) остается ведущей. Окончательный диагноз рака выставляет патолог, либо при изучении цитологических препаратов пунктата узла в молочной железе, либо при изучении фрагмента молочной железы при так называемом срочном гистологическом исследовании. Такого рода исследование проводится в момент операции в тех случаях, когда все методы дооперационной диагностики не дали четкого ответа на вопрос, с каким видом патологии имеет дело клиницист. Надо отметить, что процент подобного рода случаев, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 20 [21, 22]. Прежде всего, удаленный фрагмент ткани изучают макроскопически. На гистологическое исследование выбирают самые плотные участки или берут часть выявленного узлового образования. В этот момент уточняют его макроскопическую характеристику: цвет, плотность, границы и точные размеры. Последние параметры позволяют уточнить стадию заболевания по показателю T в системе TNM. Следует подчеркнуть то обстоятельство, что в последние годы при скрининговых маммографических обследованиях женского населения в молочных железах выявляют минимальные изменения, подозрительные в отношении злокачественного роста. В таких случаях при отправлении материала на срочное гистологическое исследование от клинициста требуется точная маркировка патологического очага во избежание неправильной трактовки патологического процесса.

После морфологической верификации диагноза РМЖ (цитологической или гистологической) проводится плановое исследование удаленного фрагмента или всей ткани молочной железы с прилежащей клетчаткой, содержащей регионарные лимфатические узлы. При морфологическом исследовании патолог должен дать детальную гистологическую характеристику опухоли и регионарных лимфатических узлов, отвечая тем самым на ряд вопросов, которые имеют важное значение для клинициста при планировании дальнейшего лечения и учитываются в прогнозе заболевания. Таким образом, патолог указывает на факторы предсказательного плана, которые используют для оценки вероятного ответа на специфическое лечение и прогностические параметры, которые определяют возможный исход заболевания.

Гистологическая характеристика РМЖ должна содержать следующие параметры: гистологическую форму рака, степень его злокачественности или дифференцировки, наличие или отсутствие круглоклеточной инфильтрации по периферии узла или в самом узле, степень распространения по прилежащей ткани с особым акцентом на наличие опухолевых элементов в кровеносных и/или лимфатических сосудах, а также в области краев резекции (при выполнении органосохраняющей операции), фоновые процессы, а именно, вариант фиброзно-кистозной болезни, фокусы рака in situ.

Базисом, на основе которого проводится данная работа, является Международная гистологическая классификация опухолей и опухолеподобных процессов молочной

железы ВОЗ, 2-е изд. (Женева, 1981, русский вариант 1984) 117]. В литературе имеется большое число классификаций РМЖ, основные моменты которых нашли отражение в указанном издании, так как оно является результатом многолетней работы экспертов ВОЗ по оценке различных вариантов классификационных схем данного вида рака.

В указанной классификации выделяют рак in situ протоковый и дольковый (составляют около 2% всех форм), инфильтративные формы этих вариантов и группа так называемых особых или редких форм РМЖ (тубулярный, папиллярный, медуллярный, слизистый и др.).

Чем вызвана необходимость выделения такого числа различных форм РМЖ? Надо сказать, что создание гистологических классификаций любых опухолей, в том числе и РМЖ, не является самоцелью онкоморфологов. В основе классификаций лежат результаты многолетних клинико-морфологических сопоставлений при раке той или иной гистоструктуры с уточнением прогноза заболевания [3, 6, 11, 17, 21, 22]. К наиболее благоприятным по течению и прогнозу относят такие раки, как тубулярный, слизистый, медуллярный, аденокистозный. Менее благоприятным прогнозом отличаются раки с метаплазией и рак Педжета. Однако следует отметить, что все указанные формы составляют не более 10-15% всех раков. Большую часть составляют так называемый протоковый инфильтративный рак и рак с преобладанием внутрипротокового компонента (около 60%) а также дольковый инфильтративный рак (около 25%), который имеет тенденцию к мультицентричному и двустороннему поражению молочных желез. Встречаются также смешанные формы различных вариантов РМЖ.

Анализ большого числа наблюдений показал, что гистоструктура РМЖ в определенной степени влияет на течение заболевания. Однако об индивидуальном прогнозе на основании гистологической формы РМЖ высказаться не представляется возможным. В связи с этим еще в 50-е годы была разработана балльная система оценки РМЖ по степени злокачественности [8], которую использовали эксперты ВОЗ, что нашло отражение в 1-м издании Международной гистологической классификации опухолей молочной железы (Женева, 1968) [16]. Данная система градации по степеням злокачественности (СЗ) опирается на степень структурного и клеточного атипизма, а также на выраженность пролиферативных процессов, определяемую по числу фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении х40. Выделены: I-СЗ (высокодифференцированные РМЖ), при которой 5- и 10-летняя выживаемость составляет 75% и 45% соответственно. П-СЗ (умереннодифференцированные РМЖ), для нее характерна 53% и 27% выживаемость. Ш-СЗ (низкодифференцированные РМЖ) с выживаемостью в 31% и 18% [16].

Таким образом, СЗ более четко связана с прогностическими аспектами РМЖ, чем гистологическая форма. Особенно это касается группы больных с опухолями небольших размеров без метастазов в лимфатических узлах. Однако следует отметить, что, по данным ряда авторов, определение СЗ страдает субъективизмом и невысокой воспроизводимостью разными патологами. Большинство протоковых и дольковых раков попадают во Н-СЗ, что в определенной степени нивелирует прогностическую значимость данного параметра [2, 9, 19]. В последние годы ряд исследователей разработали модификацию данной системы в основном с уточнением ядерных характеристик клеток рака и тем самым способствовали повышению достоверности предсказания прогноза РМЖ [10]. Поэтому определение СЗ остается одним из основных параметров, который должен быть указан при характеристике РМЖ.

Следующим признаком, который желательно отражать в протоколе ответа, является степень круглоклеточной инфильтрации, представленной преимущественно

лимфоидными и плазмоклеточными элементами. До сих пор не показано достоверного влияния этого признака на прогноз заболевания, однако, считается, что инфильтрация отражает местную иммунную реакцию на рост опухоли. В настоящее время проводятся исследования, направленные на детальную характеристику состава инфильтратов, с тем чтобы использовать полученные данные при планировании иммунотерапии.

Более значимым в прогностическом плане оказалось распространение рака за пределы основного узла. Такое распространение может быть по прилежащим протокам и долькам, а также по кровеносным и лимфатическим сосудам. Распространение по протокам особенно важно отметить в случаях, когда выполняется органосохраняющая операция. При внутрипротоковом раке и раке с преобладанием указанного компонента очень часто отмечается обширное поражение органа далеко за пределами основного узла, и неполное удаление комплексов рака является основой для его рецидивирования. В связи с чем в подобных случаях рекомендуется мастэктомия. Основой для рецидива могут быть также фокусы долькового рака in situ. Еще более значимым для течения заболевания является распространение процесса по сосудистым щелям, преимущественно лимфатическим. Раковые эмболы в лимфатических щелях, как правило, сочетаются с метастазами в лимфатических узлах [7, 19],

В характеристике РМЖ предлагается также учитывать степень некроза опухоли, фиброз и эластоз стромы, но все эти параметры не имеют четкого прогностического значения.

Основным прогностическим параметром остается состояние регионарных лимфатических узлов, т.е. наличие метастазов в лимфатических узлах является на сегодняшний день главным дискриминирующим прогностическим признаком, делящим больных на 2 группы: первая - без поражения лимфатических узлов и вторая - с метастазами в лимфатических узлах. В первой группе ведущими критериями для прогноза являются: гистологическая форма РМЖ, СЗ, распространение по органу. Во второй группе ведущим признаком оказывается количество пораженных лимфатических узлов. Рекомендуется исследовать 10 и более узлов. Однако показано, что поражение 4 и более узлов отягощает прогноз, по сравнению с поражением 1-2 лимфатических узлов. Актуальным для прогноза является также уровень пораженных лимфатических узлов: наружные и внутренние подмышечные, под- и надключичные, а также парастернальные. Как показали недавние исследования, частота поражения парастернальных лимфатических узлов при медиальной и центральной локализации опухолевого узла достигает 30%, и даже при наружной локализации РМЖ метастазы в эти группы лимфатических узлов выявлены у 3-4% больных.

Все более широко стали использовать иммуногистохимический метод для выявления микрометастазов в лимфатических узлах. Однако клиническое значение таких микрометастазов еще не определено. Остается нерешенной проблема сторожевых лимфатических узлов. Если не всегда возможно определить микрометастазы при рутинном исследовании узлов, то можно ли считать на 100%, что их нет в удаленных сторожевых лимфатических узлах, тем более при срочном гистологическом исследовании.

Немаловажное значение для клинициста имеет также гистологическая характеристика РМЖ после проведенного неоадъювантного химио- и лучевого лечения. Степень выраженности реакций опухоли на проведенное лечение может рассматриваться как предсказательный фактор для выбора последующей терапии.

В настоящее время все большее значение, особенно при планировании послеоперационного лечения, приобретают новые биологические характеристики РМЖ, получаемые с помощью иммуногистохимического метода и других молекулярно-гене г;
ких методик. Прежде всего, это касается определения рецепторного статуса РМЖ

по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Выявление последних все чаще проводится иммуногистохимическим методом в отличие от более раннего периода, когда рецепторный статус определяли биохимическим угольно-декстрановым методом. Патолог, используя иммунологический метод, более четко может определить процент положительных клеток, учитывать степень интенсивности реакции и, суммируя эти данные, дать более точную рецепторную характеристику РМЖ[4, 14, 18]. В ряде работ показана возможная корреляция рецепторного статуса со СЗ РМЖ, так, при ЭР+ опухолях чаще наблюдаются высокодифференцированные формы РМЖ и, напротив, низкодифференцированный рак, как правило, характеризуется отсутствием рецепторов. Однако абсолютных данных на этот счет не получено [1, 5]. Несомненно, что рецепторный статус имеет принципиальное значение как предсказательный фактор и учитывается при назначении гормоно- или химиотерапии и в меньшей степени может быть прогностическим параметром.

Кроме выявления гормональных рецепторов, иммуногистохимический метод позволяет проводить детальное исследование РМЖ с целью выявления таких маркеров, которые отражают функциональное состояние опухолевых клеток и позволяют оценить течение, исход заболевания и вероятный ответ на лечебные воздействия. Среди этих маркеров на первом месте стоят маркеры амплификации онкогенов, прежде всего это онкоген c-erb-B2(HER-2/neu) и bcl-2, маркеры мутации генов-супрессоров(p53,РЬ). Иммуногистохимический метод позволяет выявить маркеры пролиферативной активности, выраженность ангиогенеза, состояние адгезивных молекул и факторов инвазии.

Наиболее подробно изучен онкоген c-erb-B2, амплификация которого выявляется с помощью метода гибридизации in situ, а экспрессия кодируемого им белка pi85 — иммуногистохимически. Экспрессия этого белка обнаруживается в 15-30% РМЖ. Эти цифры, в определенной степени, зависят от морфологии опухоли. Так, если в общем он выявлен в 22% РМЖ независимо от гистоструктуры опухоли, то при протоковом угревидном раке он обнаружен в 33-37% случаев. Но все же отмечено, что четкой корреляции между структурой рака и экспрессией этого белка нет. Показано довольно достоверно самостоятельное значение этого маркера для прогрессии опухолевого роста. Так, амплификация этого гена указывает на укорочение безрецидивного периода у больных с метастазами в лимфатических узлах. В литературе имеются четкие данные о самостоятельном прогностическом значении сверхэкспрессии белка р 185. Так, 5-летняя выживаемость при позитивной реакции на этот белок составляет 58%, при негативной реакции - 77%, при наличии метастазов в лимфатических узлах эти показатели составляют соответственно 31 и 61 % [20].

Сверхэкспрессия данного онкобелка является также и предсказательным фактором, т.е. положительная реакция сочетается с резистентностью опухоли к химиолечению, в том числе и к тамоксифену. При отсутствии реакции на Her 2/neu у больных с адъювантной терапией тамоксифеном 5-летняя выживаемость составила 75%, а при его сверхэкспрессии снизилась до 13%. В связи с этим в настоящее время создано лекарственное средство (Herceptin), представляющее собой гомогенизированные антитела к белку р 185 и предназначенные для лечения метастатического РМЖ, экспрессирующего этот белок. Так как этот препарат обладает кардиотоксичностью, понятно, что назначение его должно быть сопряжено с выявлением экспрессии онкогена c-erb-B2, которое выполняется патологом [15].

Bcl-2-онкоген определяет механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз. Он также выявляется иммуногистохимически. Интенсивность реакции коррелирует с наличием рецепторов эстрогена, низкой СЗ. Таким образом, экспрессия bcl-2 связана

с благоприятным прогнозом РМЖ. Однако появились данные о том, что высокая экспрессия этого онкогена является независимым показателем лучшей безрецидивной и общей выживаемости при РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах [13].

В отношении генов-супрессоров, к каковым относят р53, подавляющее большинство исследователей показало, что имеется корреляция между экспрессией мутантного р53 и плохим клиническим исходом. О предсказательном значении р53 свидетельствуют данные о том, что р53-статус может быть решающим, когда определяется чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии.

Пролиферативная активность клеточных элементов опухоли является одним из основных показателей биологического поведения опухоли. До настоящего времени показатель пролиферативной активности определяют по числу фигур митоза. Определение митотического режима может осуществляться с помощью авторадиографического метода, чаще используется метод проточной цитофотометрии РМЖ. В ряде работ показана достоверная корреляция между показателями этого метода и митотическим режимом, выявленным при подсчете фигур митоза, а также с данными по СЗ. Однако метод проточной цитометрии не нашел широкого применения из-за сложности методики и отсутствия необходимого оборудования.

В этом отношении более доступным является метод иммуногистохимического определения пролиферативной активности с использованием маркеров пролиферации, таких как антиген Ki 67 и PSNA. Первый отражает величину пролиферативного пула. Ядерный антиген пролиферирующих клеток, по данным ряда авторов, не является абсолютным показателем пролиферации и обнаружен в ядрах клеток, не находящихся в состоянии деления. Поэтому оптимальным маркером пролиферативной активности считают реакции на антиген Ki 67. Положительная реакция четко коррелирует с СЗ и имеет обратные отношения с рецепторами эстрогена и прогестерона, а также является предсказательным фактором для лучевой и химиотерапии.

Митотический цикл изучают также, исследуя иммуногистохимически циклины и ингибиторы циклинзависимых киназ. В митотическом цикле при действии ингибиторов циклических киназ наступает блок в G1 фазе и возникает апоптоз. При подавлении ингибиторов наступает нерегулируемое и безудержное размножение клеток, свойственное опухолевому росту. Среди ингибиторов этих киназ выделены следующие: р21, р27, р57, р16, р15, р18, р 19. Наиболее разработана иммуногистохимическая реакция на выявление Р27, снижение его экспрессии сопровождается опухолевой прогрессией и плохим прогнозом РМЖ.

На основании теории опухолевого ангиогенеза в последние годы разрабатываются подходы к практическому использованию этой теории в онкоморфологии [12]. А именно, определяется степень развития кровеносных сосудов в опухоли, что, в свою очередь, позволяет во многих случаях предсказать риск развития рецидивов и метастазов РМЖ, а также - исход заболевания. Основное внимание уделяют исследованию количества сосудов в РМЖ. Для этого используют иммуногистохимическое их выявление с помощью антител против антигенов VIII фактора свертывания крови, CD 31, CD 34. На гистологических препаратах, окрашенных с помощью указанных антител, подсчитывают плотность сосудов в опухоли и другие параметры. В ряде работ показано, что данные параметры являются независимыми прогностическими факторами для общей и безрецидивной выживаемости. Однако в других работах эти данные не подтверждаются, что требует дальнейшего уточнения значимости данного фактора. Кроме того, проводятся иммуноморфологические исследования по выявлению ангиогенного сосудистого фактора роста и попытки воздействия на него с целью получения терапевтического эффекта при РМЖ.

В настоящее время все шире внедряются в практику характеристик) с определением взаимоотношения раковых клеток между собой и с окружающей ную. С этой целью последую] адгезивные свойства клеток с помощью i против адгезивных молекул, к которым относятся кадхерины, катенины и протеогликан CD44, керины ~ кальцийзависимые белки, осуществляющие связь между клетками.' подразделяются на эпителиальные (1>кадхерины), нервные (N) и плацентарные *(I').* Внутриклеточно они взаимодействуют с несколькими белками - катенинами, ср них различают альфа-, бета-, гамма-варианты и белок р120. Взаимодействие кадхеринов п катенинов определяет структуру и функции клеток: полярность, дифференцировку, рост, смерть. Снижение Е-кадхерина в клетках РМЖ сопровождается понижением дифференцировки, нарастанием инвазивного роста и повышением метастатического потенциала, т.е. свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Наоборот, высокая экспрессия Р-кадхеринов в РМЖ резко ухудшает течение и исход заболевания. Считают, что Р-кадхерины являются более информативными и независимыми маркерами клинического исхода заболевания, чем изменения в экпрессии Е-кадхерина или катенинов.

Другой аспект этой проблемы - выработка опухолевыми клетками протеолитических ферментов (протеаз), которые приводят к деградации клеточного матрикса, что лежит в основе инвазивного роста и метастазирования. Среди таких протеаз наиболее изучены металлопротеиназы и катепсин D. Повышенное содержание этих ферментов отмечено в клетках РМЖ и служит независимым показателем агрессивности опухоли, не связанным со стадией заболевания, гормональным рецепторным статусом и гистологической формой РМЖ.

Обращают на себя внимание последние исследования, посвященные изучению цитокинов, регулирующих подвижность клеток. Их называют мотогенами. Среди них выделяют так называемый рассеивающий фактор (Met). Активация рецепторов этого фактора в клетках РМЖ приводит к снижению 5-летней выживаемости с 96 до 80%. Однако изучение рассмотренных выше прогностических маркеров находится в самом начале, и требуется дополнительное накопление фактов по данному разделу.

Обобщая изложенные в этом разделе материалы, следует сказать, что существует большое число иммуноморфологических маркеров прогноза РМЖ, однако, необходима дальнейшая работа по стандартизации всех этапов исследований и разработка количественных оценок тех или иных реакций.

Таким образом, в протоколе исследования РМЖ должны быть отражены следующие патогистологические параметры, влияющие на окончательный выбор лечения: максимальный размер узла, гистологический вариант рака и его СЗ, распространенность рака по органу, наличие фокусов рака in situ в окружающей опухоль ткани молочной железы, количество исследованных лимфатических узлов и число лимфатических узлов, содержащих метастазы, гормональный рецепторный статус опухоли. Перечисленные ранее реакции на биологические маркеры могут быть учтены в клинической оценке, однако, отсутствие стандартных подходов к учету реакций пока что ограничивают их использование, и этот вопрос решается в каждом конкретном случае отдельно.

Итак, онкоморфология играет решающую роль в диагностике РМЖ и его характеристике. Патолог должен быть равноправным членом команды, которая занимается проблемой РМЖ как с клинических позиций, так и в исследованиях общебиологического плана, так как только патолог может дать точную характеристику тех структур, в которых обнаруживается та или иная реакция на биомаркеры, и разработать стандартную оценку этих реакций.

# Глава 4
# Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы

*Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский*

Благодаря успехам биохимии и молекулярной биологии, в настоящее время в: сенале исследователей и клиницистов имеется огромное количество биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе раннего рака молочной железы и выборе адъювантной терапии при распространенном процессе. Задачей исследователей, работающих в данной области, является определение того набора наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей, который позволил бы при минимально возможной стоимости обследования обеспечить максимальную эффективность лечения каждого больного. Спектр исследований в каждом конкретном случае может зависеть от стадии заболевания, возраста больной, планируемой терапии и материально-технической базы учреждения.

## Общие представления о клеточных маркерах

В отличие от классических опухолевых маркеров, выявляемых в сыворотке крови и являющихся важным инструментом диагностики некоторых типов опухолей, мониторинга эффективности лечения и раннего выявления рецидивов заболевания, клеточные или тканевые маркеры, как следует уже из их названия, определяются непосредственно в опухолевой ткани. Большинство из них характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения» и регуляции - например, гормональную чувствительность или склонность к инвазии и метастазированию. Для некоторых молекулярных маркеров конкретная биологическая функция пока не установлена. Практически ни один из молекулярных маркеров в их традиционном понимании не может быть использован для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы и, тем более, для мониторинга. Их основная роль заключается в том, что, характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, они могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения.

Количество показателей, рассматривающихся в качестве потенциальных молекулярных маркеров, увеличивается лавинообразно, отражая достижения и находки в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. В их число входят онкогены и протоонкогены, онкобелки, различные факторы роста и их рецепторы (в большинстве случаев также являющиеся продуктами онкогенов), рецепторы стероидных и пептидных гормонов, супрессорные гены и продукты их экспрессии, гормонозависимые белки, протеазы, участвующие в процессах метастазирования, интегрины, отвечающие за межклеточные контакты, и т.д. В таблице 1.4.1 представлен далеко не полный перечень биологически значимых показателей, являющихся действующими или потенциальными тканевыми маркерами рака молочной железы.

*Таблиц* 1.4.1*

Основные группы биологически значимых показателей, которые используются или могут быть использованы в качестве тканевых/клеточных прогностических маркеров при раке молочной железы (курсивом выделены маркеры, которые будут рассмотрены подробно)

| Биологическое значение | Группы |
|---|---|
| Показатели эндокринной гормональной чувствительности | Рецепторы стероидных гормонов:<br>РЭ, РП, РА |
| Показатели активности ауто/паракринной регуляции пролиферации | Факторы роста и их рецепторы:<br>РЭФР и его лиганды: ЭФР, альфа-ТФР, амфирегулин и др.<br>HER2/neu и др. рецепторы семейства c-erbB, рецепторы ИФР-1<br>Рецепторы соматостатина<br>Ферменты и белки, участвующие в передаче митогенных сигналов:<br>Рецепторные тирозинкиназы, МАП-киназы, ФИЗК, Akt-1, Grb2 и др. |
| Показатели метастатической и инвазивной активности | Компоненты системы активации плазминогена:<br>uPA, PAI-1, рецептор uPA, PAI-2, tPA<br>Металлопротеазы и их ингибиторы<br>Другие протеолитические ферменты (катепсин D, строелизин и др.)<br>Интегрины |
| Показатели неоангиогенеза | ФРЭС (VEGF) A и его рецепторы flt-1 и flk-1<br>VEGF C и его рецептор flt-4<br>Другие ангиогенные факторы: ФРФ, тимидинфосфорилаза, ФНО, интерлейкины и др. |
| Регуляторы апоптоза | Супрессорные гены и их продукты: p53, ген ретинобластомы<br>Проапоптические факторы: bd-2, Fas-рецептор и Fas-лиганд |
| Показатели, не имеющие четко выраженной биологической роли при РМЖ | Белок pS2<br>Онкогены c-myc, int-2 и др. |

Определение любого молекулярного маркера при раке молочной железы может, в принципе, иметь два практических результата: либо выявление группы риска, требующей дополнительного лечения или более тщательного наблюдения, среди больных ранними стадиями, не подлежащих адъювантной терапии по другим клиническим и лабораторным показаниям, либо оценка чувствительности к определенным видам терапии и индивидуализация схем адъювантного лечения больных с распространенным процессом.

Еще одним аспектом практического использования результатов изучения молекулярно-биологических характеристик опухолей молочной железы может быть разработка новых препаратов, направленно воздействующих на эти молекулы и блокирующих регулируемые ими процессы. Этот подход особенно актуален тогда, когда исследуемый маркер имеет непосредственное отношение к регуляции пролиферации и/или дифференцировки клеток или их метастатической активности.

Рассмотрим подробнее некоторые маркеры, уже нашедшие практическое применение в лечении больных раком молочной железы или имеющие четкие клинические перспективы.

## Рецепторы стероидных гормонов - критерий чувствительности к эндокринной терапии

Одним из первых вошедших в практику лечения больных раком молочной железы показателей, относящихся к категории клеточных маркеров, были рецепторы стероидных гормонов [5, 13, 27|, в первую очередь, рецепторы эстрогенов (РЭ). Несколько позднее в дополнение к ним стали определять также рецепторы прогестерона (РП).

Рецепторы стероидных гормонов - это белки, специфически и избирательно зывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие таким образом их биологические эффекты. Присутствие РЭ в первичной опухоли молочной железы свидетельствует о ее потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на противодействие их эффектам (овариэктомия, использование антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы). РП представляет интерес как молекулярный маркер рака молочной железы не только потому, что он является первым необходимым звеном реакции клетки на прогестины и определяет ее чувствительность к соответствующим препаратам, но и потому, что его синтез в клетках рака молочной железы индуцируется эстрогенами. Таким образом, наличие РП может свидетельствовать о функциональной активности РЭ.

В настоящее время в различных клиниках и лабораториях используется три относительно равнозначных метода определения рецепторного статуса рака молочной железы: радиолигандный - оценка связывающей способности рецепторов в цитозолях опухолей, иммуноферментный - определение концентрации иммунореактивного рецепторного белка в тех же цитозолях, и иммуногистохимический - специфическое окрашивание срезов опухоли с помощью антител к рецепторным белкам. Преимуществом первых двух методов является их количественный характер, позволяющий объективизировать критерии оценки рецепторного статуса. Радиолигандный метод позволяет также оценить и функциональную активность рецептора на одной из первых стадий его взаимодействия с гормоном, что делает прогноз гормоночувствительности более надежным, чем при определении иммунореактивных белков.

С другой стороны, иммуногистохимический метод, хотя и носит относительно субъективный полуколичественный характер, имеет важное достоинство, заключающееся в том, что при окрашивании срезов можно четко определить принадлежность рецепторов именно опухолевым клеткам, что практически невозможно при использовании биохимических методов. Кроме того, этот метод позволяет работать с архивным материалом - парафиновыми блоками и даже готовыми стеклами, что делает его единственно возможным вариантом в тех случаях, когда необходимость исследования рецепторов стероидных гормонов возникла или была осознана через длительное время после операции.

Известно, что гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение, и послеоперационный прогноз у больных с такими опухолями, независимо от проводимого адъювантного лечения, лучше, чем у больных с рецепторотрицательными опухолями [27]. Тем не менее, наиболее важной в практическом отношении областью использования результатов определения рецепторов стероидных гормонов является отбор больных, чувствительных к эндокринной терапии.

Адъювантная эндокринная терапия наиболее эффективна у больных первичными опухолями с высоким уровнем рецепторов стероидов [27]. При метастатических поражениях степень реакции на эндокринную терапию также существенно зависит от наличия РЭ и РП в опухоли: ее эффективность составляет около 10% при РЭ-отрицательных опухолях, примерно 50% при РЭ-положительных опухолях и около 75% при опухолях, содержащих одновременно РЭ и РП. Тем не менее, резистентность к эндокринной терапии может присутствовать с самого начала, даже у РЭ- и РП-положительных опухолей, или может развиться позднее по мере прогрессирования болезни, поэтому статус рецепторов стероидных гормонов оказался необходимым, но не всегда Достаточным показателем гормоночувствительности рака молочной железы. В связи с

этим, постоянно ведется поиск дополнительных критериев, характеризующих функциональную активность рецепторов стероидных гормонов и влияние других регуляторных факторов на биологическое поведение рака молочной железы.

## Факторы роста и их рецепторы - показатель способности опухоли к саморегулируемому росту

К числу важнейших регуляторов подобного типа относятся полипептидные факторы роста - белки и небольшие полипептиды, продуцируемые собственно опухолевыми клетками и другими компонентами опухолевой ткани (фибробластами, инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, эндотелиальными клетками) и стимулирующие рост клеток-продуцентов (аутокринный механизм) или соседних клеток (паракринный механизм).

В аутокринной и паракринной регуляции пролиферации клеток рака молочной железы участвуют различные ростовые факторы: пептиды группы эпидермального фактора роста (ЭФР, а-трасформирующий фактор роста, амфирегулин и др.), взаимодействующие с общим рецептором, инсулиноподобные факторы роста (ИФР), соматостатин и др. [25]. Рецепторы этих ростовых факторов были обнаружены в опухолях больных раком молочной железы, и их клиническое значение изучается в последние годы достаточно активно. Многими исследователями, в том числе и в нашей лаборатории, было показано, что наличие в опухоли молочной железы рецепторов ЭФР (РЭФР), в особенности, в отсутствие рецепторов стероидных гормонов, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания даже на ранних стадиях и о резистентности к эндокринной терапии [1, 3, 4, 22]. Существуют данные о том, что наличие рецепторов ИФР и рецепторов соматостатина указывает на более благоприятный прогноз рака молочной железы [16].

Тем не менее, из-за неоднозначности результатов, полученных разными авторами, ни один из показателей, характеризующих чувствительность рака молочной железы к ауто/паракринным регуляторам, не вошел пока в рутинную клиническую практику так прочно, как исследование уровня рецепторов стероидных гормонов [30]. Можно ожидать, однако, что в ближайшее время интерес к исследованию РЭФР при раке молочной железы вновь возрастет в связи с тем, что на стадию клинических испытаний вышли препараты, специфически воздействующие на РЭФР, - моноклональные антитела к рецептору и ингибиторы внутренней тирозинкиназы РЭФР, реализующей первый этап передачи митогенного сигнала [11].

Следует отметить, что до настоящего времени «золотым стандартом» при исследовании РЭФР считается радиолигандное определение в мембранной фракции тканей с использованием $^{125}$1-меченного ЭФР и последующего разделения на гидроксилапатите [23].

## HER2/neu - мишень для специфической терапии

Определенный прорыв в области практического использования маркеров, связанных с РЭФР-зависимой регуляцией роста рака молочной железы, уже произошел после появления препарата Герцептин, представляющего собой гуманизированные антитела к HER2/neu - одному из рецепторов семейства ЕгЬВ, к которому принадлежит и РЭФР [21, 33].

Семейство тирозинкиназных рецепторов - продуктов онкогенов группы c-erbB, в которое входят четыре сходных по структуре трансмембранных рецептора - РЭФР (ErbB-1), ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3 (HER3) и ErbB-4 (HER4), - это одна из важнейших регуляторных систем передачи митогенного сигнала [18, 29].

Помимо структуры, рецепторы семейства ErbB отличаются между собой по относительной специфичности и сродству к различным общим лигандам. Основной особенностью всех рецепторных тирозинкиназ является трансмембранная локализация и необходимость во взаимодействии с соответствующим лигандом (активирующим фактором) для реализации киназной активности и последующих биологических эффектов. После активации в результате связывания лигандов и димеризации внутренняя тирозинкиназа рецепторов активируется и приобретает способность фосфорилировать как сам рецептор, так и другие клеточные белки, участвующие в передаче митогенного сигнала. Рецепторы семейства ErbB могут образовывать как гомо-, так и гетеродимеры, при этом во многих случаях наиболее активными являются гетероструктуры с участием рецептора HER2/neu, не имеющего собственного лиганда.

Таким образом, HER2/neu - это уникальный представитель рассматриваемого семейства трансмембранных тирозинкиназ, так как, не имея собственного лиганда и не взаимодействуя ни с одним из известных факторов роста, активирующих родственные рецепторы, он является, тем не менее, ключевым звеном передачи митогенных сигналов всех ЭФР-подобных пептидов и необходим для успешного функционирования всей системы [29].

Блокирование HER2/neu может существенно замедлить или остановить рост опухолей, зависимых от подобных стимулов, однако эффективное использование биологически активных препаратов предусматривает предварительную оценку индивидуальной чувствительности больных к данному виду лечения. В случае Герцептина общепринятым и наиболее адекватным методом оценки чувствительности является использование иммуногистохимического окрашивания опухолевых тканей на белок HER2/neu (p185) с последующей оценкой амплификации гена c-erbB-2 методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) [10, 34]. Как правило, менее дорогостоящее иммуногистохимическое исследование проводится в качестве предварительного общего скрининга, а FISH-гибридизация используется в спорных случаях, когда ИГХ метод не дает строго положительного или строго отрицательного ответа. Подобный подход хорошо зарекомендовал себя в лечении больных раком молочной железы, позволяя обеспечить максимальную эффективность лечения герцептином, избежав при этом неоправданных затрат.

Что касается прогностического значения гиперэкспрессии или амплификации гена c-erbB-2, то, несмотря на гигантский материал (к настоящему времени в различных лабораториях мира обследовано уже более 12 000 больных раком молочной железы), единого мнения о прогностической ценности HER2/neu пока нет [9, 21]. Некоторые авторы отмечают его неблагоприятное влияние на безрецидивную выживаемость больных раком молочной железы без метастазов в лимфатические узлы, другие исследователи не находят достоверной взаимосвязи этих показателей. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что опухоли с амплифицированным геном HER2/neu слабо реагировали на эндокринную терапию, но были чувствительны к последующей химиотерапии. В настоящее время принято считать также, что больным с HEP2/neu-положительными опухолями следует рекомендовать более интенсивные режимы химиотерапии, чем больным с опухолями, не имеющими повышенной экспрессии этого онкогена [19].

## Система активации плазминогена - показатель метастатического потенциала рака молочной железы

Способность к метастазированию и инвазии - одно из фундаментальных свойств злокачественных опухолей, важнейшим механизмом которого является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами [12]. Эти протеазы также участвуют в неоангиогенезе, способствуя распространению новых сосудов в опухоли [28].

Протеолитический каскад активации плазминогена в опухолевой ткани занимает центральное место во всех этих процессах. Считается, что плазмин, который способен уменьшить уровень внеклеточных матричных гликопротеидов и активировать некоторые прометаллопротеазы, например, коллагеназу 4-го типа, играет решающую роль как в локальном распространении опухоли, так и в формировании метастазов в отдаленных органах и тканях. В многоступенчатой цепочке протеаз, ведущей к разрушению внеклеточного матрикса, ключевую позицию занимает активатор плазминогена урокиназного типа (иРА). Важную роль играет также находящийся на поверхности клеток рецептор иРА, поскольку при связывании с ним способность иРА активировать плазминоген увеличивается. В целом, процесс образования плазмина представляет собой циклическую амплификацию, регулируемую по механизму обратной связи.

Помимо иРА, в активации плазминогена участвует также активатор тканевого типа (tPA), однако, его роль при развитии опухолей, по-видимому, противоположна и сводится к разрушению опухолевых клеток и защите окружающих тканей. Активность иРА и tPA подавляется двумя белковыми ингибиторами, принадлежащими к семейству серпинов, -PAI-1 иРА1-2 [7]. На основании некоторых экспериментальных и клинических данных, считается, что при опухолевом росте два ингибитора активаторов плазминогена также играют разную роль: PAI-1 защищает опухолевые клетки от саморазрушения, а PAI-2 тормозит протеолитические процессы во внеклеточном матриксе.

Различные компоненты системы активации плазминогена в ткани рака молочной железы могут находиться как на самих опухолевых клетках, так и на фибробластах стромы, инфильтрирующих опухоль лимфоцитах и макрофагах, эндотелиальных клетках. В связи с этим можно считать, что процесс активации плазминогена носит преимущественно паракринный характер.

Уровень и соотношение экспрессии компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической и инвазивной активности опухоли, являясь вследствие этого биологически значимым фактором прогноза при злокачественных опухолях или показателем риска малигнизации при доброкачественных новообразованиях [12, 13]. Кроме того, подавление активации плазминогена по урокиыазному типу на различных уровнях может стать одним из подходов к разработке новых видов антиметастатической терапии, для эффективного использования которых в клинике необходимо выявлять группы больных, потенциально чувствительных к такому лечению. Разработки подобных препаратов уже достаточно активно ведутся в экспериментальных лабораториях и фармацевтических фирмах, что делает исследование их белков-мишеней в опухолях человека особенно актуальным [32].

В достаточно репрезентативных и многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая прогностическая значимость иРА и PAI-1 при раке молочной железы [2, 26, 32]. Они являются факторами неблагоприятного прогноза: риск рецидивирования или метастазирования, даже при ранних стадиях заболевания, возрастает в 1,5-3 раза, если уровень этих белков превышает определенные пороговые значения.

Прогностическое значение uPA и PAI-1 сохраняется, как правило, и при многофакторном анализе, что свидетельствует о том, что они являются независимыми факторами прогноза рака молочной железы. В связи с этим, определение этих показателей мо быть рекомендовано для больных ранними стадиями рака молочной железы с относительно благоприятным прогнозом для выявления среди них подгрупп с повышенным риском рецидивирования и/или метастазирования, требующих более интенсивного лечения.

Другие компоненты системы активации плазминогена (рецептор uPA, tPA, PAI-2) значительно менее изучены в прогностическом плане. Установлено лишь, что высокий уровень рецептора uPA ухудшает прогноз в некоторых группах больных раком молочной железы, а высокий уровень tPA и PAI-2, напротив, - улучшает.

Наиболее адекватным методом оценки уровня экспрессии компонентов системы активации плазминогена считается в настоящее время количественное иммуноферментное определение их концентрации в цитозолях тканей. К сожалению, единые пороговые значения пока не установлены, хотя уже проводятся международные кооперированные исследования в этом направлении [8].

## Фактор роста эндотелия сосудов - показатель активности неоангиогенеза

В последние годы большое внимание уделяется проблеме неоангиогенеза - формирования новых сосудов - в злокачественных опухолях. В отличие от васкулогенеза, ангиогенез - это процесс ответвления новых капиллярных отростков от уже существующих кровеносных сосудов. Уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети капилляров, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза позволило перейти от микроскопической оценки плотности сосудов в опухолевой ткани к исследованию конкретных молекул, участвующих в регуляции образования и роста новых сосудов. Важнейшим положительным регулятором ангиогенеза бесспорно является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), называемый также фактором проницаемости сосудов [14]. Уникальность этого фактора заключается в том, что, в отличие от всех других факторов роста, он митогенен только по отношению к эндотелиальным клеткам. Доказано, что ФРЭС играет ключевую роль в неоангиогенезе при раке молочной железы.

Результаты ряда ретроспективных клинических исследований, опубликованные в самое последнее время, свидетельствуют о том, что экспрессия ФРЭС при раке молочной железы имеет, по-видимому, существенное значение для прогноза заболевания, а также влияет на чувствительность опухолей к гормональному и лекарственному лечению [17, 24]. Его высокий уровень свидетельствует о неблагоприятном прогнозе как при раннем, так и при распространенном РМЖ. Кроме того, в настоящее время активно создаются и исследуются новые препараты с антиангиогенными свойствами, и оценка активности ФРЭС-зависимого ангиогенеза может стать основой для их целенаправленного применения [20].

Методически, в работах, посвященных роли ФРЭС при раке молочной железы, равноправно представлены иммуноферментный и иммуногистохимический методы. Попытки использовать показатели содержания ФРЭС в крови (как в сыворотке, так и в плазме) в качестве адекватной замены тканевой экспрессии этого белка при оценке активности ангиогенеза в РМЖ и прогнозировании исхода заболевания и/или эффективности терапии до настоящего времени не принесли большого успеха [6, 31].

## Другие молекулярные факторы прогноза рака молочной железы

Как уже отмечалось, количество показателей, которые на основании экспериментальных исследований и теоретических построений могут рассматриваться в качестве молекулярных маркеров рака молочной железы, очень велико, поэтому практически невозможно в одной статье осветить подробно значение каждого из них. В настоящее время, помимо рассматривавшихся выше факторов, достаточно подробно изучены онкогены *c-myc* и *int-2/bcl-l,* супрессорные белки - продукты генов p53 и ретинобластомы (ppl $10^{RB1}$), активно изучается роль интегринов - белков, стабилизирующих межклеточные контакты и целость ткани [5, 13, 15]. Для некоторых из этих маркеров, в частности, для p53, продемонстрирована достаточно значимая роль в прогнозе рака молочной железы [19, 24]. Будучи важными компонентами жизненно важных процессов в клетках, например, контролируемой клеточной гибели - апоптоза, они также являются потенциальными мишенями биотерапии.

## Заключение

Благодаря успехам биохимии и молекулярной биологии, в настоящее время в арсенале исследователей и клиницистов имеется огромное количество биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе раннего рака молочной железы и выборе адъювантной терапии при распространенном процессе. Тем не менее, большинство молекулярных маркеров пока еще прочно не вошли в рутинную практику, что определяется высокой стоимостью подобных исследований и сложностью интерпретации данных одновременного анализа многих прогностических факторов.

По-прежнему, ведущая роль отводится определению рецепторов стероидных гормонов, главным образом, с целью оценки чувствительности к эндокринной терапии. Все большее значение приобретает исследование HER2/neu, повышенный интерес к которому обусловлен, на наш взгляд, активным внедрением на рынок препарата герцептин и может со временем несколько ослабеть. Можно ожидать нового всплеска интереса к РЭФР, также связанного с появлением специфических анти-РЭФР препаратов. Мы полагаем также, что исследование двух тесно взаимосвязанных систем — протеолитического каскада активации плазминогена и ФРЭС-зависимого ангиогенеза - имеет хорошие перспективы в качестве факторов прогноза при раннем раке молочной железы.

Задачей исследователей, работающих в данной области, является определение того набора наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей, который позволил бы при минимально возможной стоимости обследования обеспечить максимальную эффективность лечения каждого больного. Спектр исследований в каждом конкретном случае может зависеть от стадии заболевания, возраста больной, планируемой терапии и материально-технической базы учреждения.

## Литература

1. *Герштейн Е.С., Бассалык Л.С, Летягин В.П.* Клиническое значение исследования рецепторовэпидермального фактора роста при раке молочной железы // Вопр. онкол. - 1994. - Т. 40(7-12).-С. 266-275.

2. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Клинические перспективы исследования системы активации плазминогена при раке молочной железы// Вестн. РАМН. - 1999. -№ 8. - С. 58-61.

3. *Герштейн Е.С., Муавия М.А., Летягин В.П., Кушлинский Н.Е.* Прогностическое значение определения рецепторов эпидермального фактора роста у больных раком молочной железы [-11 стадии: результаты шестилетнего наблюдения// Вопр. онкол. - 1998. - Т. 44(4) - С. 383-389.

4. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Биохимические критерии прогноза и гормоночувствительности рака молочной железы: сравнительный анализ клинического значения исследования рецепторов стероидных гормонов и рецепторов эпидермального фактора роста в опухолях//Маммология. - 1996. - № 3 . - С. 15-25.

5. *Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С.* Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы// Вестн. РАМН. - 2001.-№9. - С. 65-70.

6. *Adams J., Carder P.I., Downey S., et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen/ / Cancer Res. - 2000. - Vol. 60( 11). - P. 2898-2905.

7. *Andreasen P.A., Georg B., Lund L.R. et al.* Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins/ / Mol. Cell. Endocrinol. - 1990. - Vol. 68. - P. 1-19.

8. *Benraad Th.J., Geurts-Moespot J., Grondal-Hansen J. et al.* Immunoassays (ELISA) of urokinase-type plasminogen activator (uPA): report of an EORTC/BIOMED-1 Workshop// Europ. J. Cancer. - 1996. - Vol. 32A(8). - P. 1371-1381.

9. *Berns P.M.J.J., Klijn J.G.M., Van Staveren I.L. et al.* Prevalence of amplification of the oncogenes c-myc, HER2/neu and int-2 in one thousand human breast tumors: correlation with steroid receptors// Europ. J. Cancer. - 1992. - Vol. 28. - P. 697-700.

10. *Birner P., Oberhuber G., Stani J. et al.* Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer// Clin. Cancer Res. - 2001. - Vol. 7(6). - P. 1669-1675.

11. *Ciardiello F., Tortora G.* A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor / / Clin. Cancer Res. - 2001. - Vol. 7(10). - P. 2958-2970.

12. *DeVries T.J., vanMuijen G.N., Ruiter D.I.* The plasminogen activation system in tumour invasion and metastasis/ Pathol. Res. Pract. - 1996. - Vol. 192. - P. 718-733.

13. *Duffy M.J.* Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful? // Clin. Biochem. - 2001. - Vol. 34(5). - P. 347-352.

14. *Ferrara N.* The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis// Breast Cancer Res. Treat. - 1995. - Vol. 36(2). - P. 127-137.

15. *Foekens J.A., Peters H.A., Portengen H. et al.* Cell biological prognostic factors in breast cancer: a review// J. Clin. Immunoassay. - 1991. - Vol. 14. - P. 184-196.

16. *Foekens J.A., Portengen H., Van Putten W.L.J, et al.* Prognostic value of receptors for insulin-like growth factor 1, somatostatin, and epidermal growth factor in human breast cancer// Cancer Res. - 1989. - Vol. 49. - P. 7002-7009.

17. *Gasparlni G.* Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer// Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2001. - Vol. 37(2). - P. 97-114.

18. *Hackel P.O., Zwick E., Prenzel N., Ullrich A.* Epidermal growth factor receptors: critical mediators of multiple receptor pathways/ / Current Opinion on Cell Biology. - 1999. - Vol. 11.- P. 184-189.

19. *Hamilton A., Plccart M.* The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2/ / Ann. Oncol. - 2000. - Vol. 11(6). - P. 647-663.

20. *Harris A.L.* Anti-angiogenesis therapy and strategies for integrating it with adjuvant therapy// Recent Results Cancer Res. - 1998.-Vol. 152. - P. 341-352.

21. *Kaptain S., Tan L.K., Chen B.* Her-2/neu and breast cancer// Diagn. Mol. Pathol. - 2001.-Vol. 10(3).-P. 139-152.

22. *Klijn J. G., Berns P.M., Schmitz P.I. et al.* The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients // Endocrin. Rev. - 1992.-Vol. 13.-P. 3-17.

23. *Koenders P.G., Faverly D., Beex L.V. et at.* Epidermal growth factor receptors in human breast cancer: a plea for standardization of assay methodology // Europ. J. Cancer. - 1992. — Vol. 28. - P. 693-697.

24. *Linderholm B., Lindh B., Tavelin B. et at.* p53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma// Int. J. Cancer. - 2000. - Vol. 89(1). - P. 51-62.

25. *LippmanM.E., Dickson R.B., Gelmann E.P. et at.* Growth regulatory peptide production by human breast carcinoma cells// J. Steroid Biochem. - 1988. - Vol. 30. - P. 53-61.

26. *Look M.P., Foekens J'.A.* Clinical relevance of the urokinase plasminogen activator system in breast cancer//APM1S,- 1999.-Vol. 107. - P. 150-159.

27. *McGuire W.L.* Hormone receptors: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy// Semin. Oncol. - 1978. - Vol. 5. - P. 428-433.

28. *Mignatti P., Rifkin D.B.* Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis// Enzyme Protein.- 1996. - Vol. 49. -P. 117-137.

29. *Moghal N., Sternberg P.W.* Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor//Current Opinion on Cell Biology. - 1999.-Vol. 11. -P. 190-196.

30. *Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E.* EGFRand cancer prognosis // Europ. J. Cancer. - 2001. - Vol. 37 (Suppl. 4). - P. 9-15.

31. *Salven P., Perhoniemi V., Tykka H. et at.* Serum VEGF levels in women with a benign breast tumor or breast cancer// Breast Cancer Res. Treat. - 1999. - Vol. 53(20). - P. 161-166.

32. *Schmitt M., Harbeck N., Thomssen C. et at.* Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy// Thromb. Haemost. - 1997. - Vol. 78(1). - P. 285-296.

33. *Schnitt S.J.* Breast cancer in the 21st century: neu opportunities and neu challenges // Mod. Pathol. - 2001. - Vol. 14(3). - P. 213-218.

34. *WangS.,SaboorianM.H.,FrenkelE. etal.* Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays / / J . Clin. Pathol. - 2000. - Vol. 53(5). - P. 374-381.

# Глава 5
# Карцинома in situ молочной железы - морфологические и клинические проблемы

***В.В. Семиглазов***

Еще около 20 лет назад рак in situ диагностировали только в 3-5% случаев от всех вновь выявляемых раков молочной железы (РМЖ). Карцинома in situ (CIS), как правило, выявлялась при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала на фоне фиброаденоматоза или вблизи от очага инвазивной карциномы. Ее клинические проявления в большинстве случаев ограничивались пальпируемым образованием, выделениями из сосков или болезнью Педжета.

Благодаря развитию рентгеномаммографии и внедрению маммографического скрининга значительно возросла частота выявления клинически скрыто протекающих как минимальных форм РМЖ, так и CIS. По данным мировой литературы, в настоящее время CIS составляет 20-40% случаев от всех вновь выявляемых РМЖ.

Средний возраст больных с клинически определяемой (пальпируемой) карциномой in situ приблизительно такой же, как и при инвазивном раке. Однако при маммографическом скрининге внутрипротоковые формы карциномы in situ выявляются у более молодых женщин, чем при пальпируемых CIS. Это говорит о том, что рентгенологически выявляемые опухоли то или иное время остаются клинически оккультными, а часть из них никогда не превращается в инвазивный рак (2/3 больных). Другие же формы могут стремительно развиваться, трансформируясь в инвазивную (инфильтративную)карциному.

Согласно международной классификации по системе TNM, карцинома in situ относится к стадии 0, а первичная опухоль кодируется как Tis. Все это, **с** общепринятой точки зрения, говорит о минимальных размерах CIS, ограниченном распространении опухоли и необходимости микроскопического исследования препарата для обнаружения CIS. В действительности же DCIS может достигать 5, иногда 10 см, а в ряде случаев и больших размеров, не имея при этом признаков инвазии ни на одном из гистологических срезов. По этой причине ряд исследователей предложили разделить CIS на две группы - клиническую (пальпируемая опухоль) и субклиническую (выявляемую только при маммографии) [4], считая, что прогноз и соответственно тактика лечения в этих группах различные.

## Диагностика карциномы in situ

***Морфологическая диагностика.*** В 1908 г. A. Cornil описал схожесть клеток инвазивного рака с клетками, ограниченными эпителием протоков [10], а G. Cheatle и M. Cutler [9] были одними из первых, которые предположили, что карцинома in situ является формой рака, представленного изначально пулом злокачественных клеток, ограниченных эпителием, не вовлекающих в процесс базальную мембрану, но потенциально способных к инвазии. Это не противоречит современным представлениям

о карциноме in situ как о интраэпителиальной фазе развития истинного рака молочной железы, а не предраковом состоянии. Термин CIS молочной железы объединяет два типа заболевания, имеющих различную биологию, отличающихся риском развития инвазивного рака и методами лечения: протоковая карцинома in situ (ductal carcinoma in situ-DCIS) и дольковая карцинома in situ (lobular carcinoma in situ-LCIS).

***Протоковая карцинома in situ.*** С морфологической точки зрения, DCIS достаточно гетерогенное заболевание. Патоморфологами предложено множество классификаций. Так, в Европейской классификации выделено три категории DCIS: низкодифференцированная, умеренно дифференцированная и высокодифференцированная. В основе большинства классификаций лежит морфологическая структура опухоли, что позволяет выделить два основных типа DCIS - комедо (угреподобная) и некомедо DCIS. Такое разделение, с одной стороны, связано с диаметрально противоположной прогностической значимостью этих типов DCIS, а с другой стороны, определено схожестью некоторых морфологических маркеров некомедо форм DCIS. Последние представлены криброзной, папиллярной, микропапиллярной, солидной и «цепляющейся» формами протокового рака и объединены такими общими признаками, как низкая степень клеточной пролиферации и низкая степень гистологической злокачественности (рис. 1.5.1). Эти формы протоковой карциномы in situ редко обнаруживают в чистом виде, обычно встречается сочетание минимум двух форм. Комедо тип DCIS, как правило, сопровождается центральным дуктальным некрозом, нередко достаточно выраженным, что и определяет его название «угреподобный» рак. В опухолевой ткани часто обнаруживают анеуплоидность, повышенную экспрессию онкогена HER2/neu, мутацию гена p53, а в окружающей строме регистрируется ангиогенез, т.е. те же признаки, что и при инвазивном раке [1, 8]. С прогностической точки зрения, эта форма DCIS является наименее благоприятной (рис. 1.5.2).

Данная классификация, хотя и удобна для клиницистов, так как четко отграничивает прогностически благоприятные (некомедо) формы DCIS от неблагоприятных (комедо) форм, однако является чрезвычайно упрощенной, так как не полностью отражает биологические особенности роста внутрипротоковых карцином in situ и не учитывает пограничные формы DCIS.

Для того, чтобы преодолеть недостатки традиционной гистологической классификации, в последнее десятилетие предложено множество альтернативных классификаций, в основе которых лежат такие факторы, как степень злокачественности (основанная на морфологии клеточного ядра, nuclear grade [NG] I, II, III) и наличие

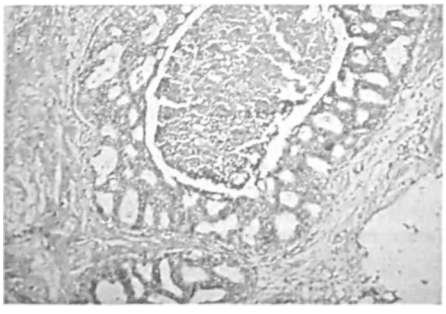


Рис. 1.5.1. Криброзная форма протоковой карциномы in situ,

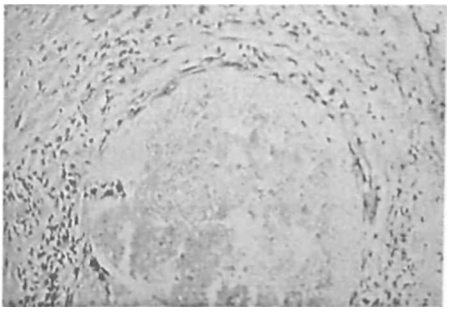


Рис. 1.5.2. Протоковая комедокарцинома in situ с центральным некрозом.

едо-некроза. Используя комбинацию данных факторов, M.D. Lagios [23] и M.J. Silverstein и соавт. [33] предложили выделить при DOS три степени гистологической злокачественности: высокую, промежуточную и низкую.

Сочетание «ядерной» степени злокачественности III (NGIII) и комедо-некроза, а также ряд случаев, когда npHNGIII не обнаруживается комедо-некроза, классифицируются как DCIS высокой степени гистологической злокачественности (ВСГЗ). Промежуточная степень гистологической злокачественности (ПСГЗ) характеризуется наличием NGII или NGI с камедо-некрозом. При низкой степени гистологической злокачественности (НСГЗ) обнаруживается NGI или NGII без камедо-некроза. Данная классификация послужила основой для определения факторов прогноза при DCIS и определения групп риска развития рецидива.

***Факторы прогноза при DCIS.*** Перед клиницистами стоит важная задача - определить оптимальную тактику лечения больных с DCIS. Для ее решения необходимо выявить категории больных как с благоприятным, так и с неблагоприятным течением заболевания. Различия в данном течении прежде всего связаны с биологическими особенностями внутрипротоковых карцином in situ. Эти особенности находятся в прямой зависимости как от морфологической структуры опухоли, степени гистологической злокачественности, так и от ряда других биологических факторов, определяющих прогноз заболевания. До сих пор углубленно ведется поиск факторов, влияющих на риск развития местных рецидивов уже инвазивного рака с последующим развитием метастазов опухоли.

M.J. Silverstein и M.D. Lagios [31] при мультивариантном анализе определили, что статистически значимыми являются три признака: гистологическая степень злокачественности, размер опухоли и ширина краев резекции. Частота рецидивирования в течение 84 мес наблюдения при ВСГЗ, ПСГЗ и НСГЗ составила 41, 16 и 0% соответственно [22, 23]. Многие исследователи отметили, что большинство рецидивов возникают либо в области резекции, либо в непосредственной близости от нее, что говорит о неадекватности хирургического вмешательства (недостаточно широком иссечении опухоли). Еще R.Holland с помощью морфологических исследований показал, что протоковые карциномы in situ почти всегда уницентричные по генезу (т.е. вовлекают в процесс только один проток), но часто мультифокальные (так как множественные фокусы извитого протока попадают в микроскопический срез в одном сегменте молочной железы) [18]. Поэтому размеры очагов часто больше, чем ожидают, и они, как правило, распространяются за границы маммографически определяемых микрокальцинатов. В частности, R. Holland (1984) отметил, что в 40% случаев микроскопические и рентгенологические размеры DCIS отличаются более чем на 2 см [17]. Неточная ориентировка хирурга на рентгено-маммографические заключения отчасти объясняет высокую частоту местного рецидивирования при сверхэкономных операциях.

Таким образом, такие факторы, как степень злокачественности, наличие комедонекроза, размер опухоли и ширина краев резекции являются важными прогностическими факторами в отношении риска развития местного рецидива у больных, подвергшихся органосохраняющему лечению по поводу DCIS. M.J.Silverstein и M.D.Lagios [32], используя данные признаки в комплексе, попытались определить группы риска развития местных рецидивов. В результате исследователями предложен Ван Наэский прогностический индекс (Van Nuys Prognostic Index - ВНПИ). В основе ВНПИ лежит трехбалльная градация каждого из вышеперечисленных признаков: 1 - лучший прогноз, 3 - худший (табл. 1.5.1).

Прогностический индекс равен сумме баллов, полученных при оценке размера опухоли, ширины краев резекции и морфологическом исследовании опухоли. Согласно

*Таблица 1.5.1*

Ван Наэский прогностический индекс местного рецидива (по M J. SUverstafn и M.D. Lagios [31])

| Баллы | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Размер опухоли (мм) | <15 мм | 16-40 мм | >41 мм |
| Ширина краев резекции (мм) | >10 мм | 1-9 мм | < 1 мм |
| Степень гистологической злокачественности | Низкая или промежуточная степень, без некроза (NG I и II) | Низкая или промежуточная, с некрозом (NG I и II) | Высокая, с или без некроза (NG III) |
| | | **Сумма баллов** | |
| Низкий риск рецидива | | 3-4 | |
| Умеренный риск рецидива | | 5-7 | |
| Высокий риск рецидива | | 8-9 | |

данной градации, в каждом отдельном случае может быть получено от минимум 3 баллов до максимум 9 баллов. При 3,4 баллах частота местного рецидивирования низкая (I), 5-7 - умеренная (II) и при 8-9 баллах - высокая (III). Исследование выявило, что показатели безрецидивной выживаемости в каждой из этих групп статистически достоверно отличаются друг от друга. Ван Наэский прогностический индекс положен в основу алгоритма лечения DCIS.

**Микроинвазия.** При исследовании послеоперационного материала морфологи сталкиваются с достаточно серьезной проблемой выявления стромальной инвазии при DCIS. Диагностика микроинвазии, даже при условии использования современных методик исследования, достаточно сложна, что обусловлено как техническими погрешностями, так и сложностями интерпретации полученных данных [21]. В частности, выявляемые при биопсии протоковые карциномы in situ при дальнейшем тщательном исследовании послеоперационного материала в 6-18% случаев оказывались DCIS с микроинвазивным компонентом [19].

Морфологическим критерием инвазии является проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану молочного протока и их распространение в строму. Механизмы инвазии могут быть самыми разнообразными: I) давление некротического фокуса на миоэпителиальные клетки в области пролиферации опухолевых эпителиальных клеток; 2) литическое действие неопластических клеток; 3) ферментативная дегенерация фибропектина, участвующего в создании базальной мембраны. Проникновение опухолевых клеток по мелким каналикулярным разветвлениям часто ошибочно расценивают как инвазию, однако целость базальной мембраны, наличие миоэпителиального слоя, окружающего опухоль в канальцах, говорят об отсутствии инвазии [1]. Кроме этого, микроинвазию могут напоминать и другие сопутствующие протоковой карциноме in situ изменения в молочной железе, в том числе вызванные ятрогенными причинами. Наиболее распространенными являются: 1) артефакты при электрокоагуляции во время операции; 2) дуктальный склероз; 3) пролиферация перидуктальных фибробластов и микрососудов; 4) проникновение опухолевых клеток в строму вдоль тракта иглы при проведении стереотаксической биопсии [21]. Все эти факторы искажают интерпретацию данных, полученных при микроскопическом исследовании. Ложноотрицательные результаты могут быть получены при недостаточно тщательном исследовании материала. Выявление при морфологическом исследовании позитивных лимфатических узлов достоверно говорит о нераспознанной микроинвазии.

*Мультицентричность.* Протоковая карцинома in situ многими представля* изначально диффузным (мультицентричным) заболеванием, вовлекающим в про: все ткани молочной железы. Доказательством этому, по их мнению, служит чж обнаружение у больных с DCIS множественных фокусов как инвазивных, так и иеинвазивных раков. Чем больше гистологических срезов исследуется, тем больше оккультных очагов выявляется [2]. Мультицентричность при DCIS выявляется несколько чаще, чем при инвазивных формах РМЖ. Возможно, это объясняет лучший местный контроль при органосохраняющих операциях по поводу минимальных инвазивных карцином. По данным мировой литературы, мультицентричность встречается приблизительно у 30% больных с DCIS [7]. Это действительно так, если под мультицентричностью понимать поражение двух различных квадрантов. Однако в большинстве случаев DCIS распространяется сегментарно, и вовлечение в процесс двух квадрантов отражает распространение внутрипротоковой карциномы in situ в единственном сегменте. Поэтому следует говорить скорее о мультифокальном росте, а не о мультицентрическом. Истинная мультицентричность встречается не более чем в 8-12% случаев [21]. Кроме того, DCIS может сопровождаться в 10-30% случаев поражением контралатеральной молочной железы (билатеральность) [3, 7].

## Клиническая диагностика

Клинически более крупные по размеру (более 1 см) DCIS проявляются пальпируемым образованием и выделениями различного характера из соска. В большинстве случаев DCIS выявляется при маммографическом или ультразвуковом исследовании.

При лучевой диагностике внутрипротоковой карциномы in situ рентгенолог сталкивается с большими трудностями, так как примерно в 72% случаев она проявляется лишь очагами микрокальцификации. В 12% наблюдений микрокальцификация сочетается с очагом уплотнения, в 10% - имеется только уплотнение, и, наконец, в 6% случаев DCIS протекает совершенно бессимптомно. Еще сложнее выявление дольковой карциномы in situ, так как при LCIS микрокальцинация наблюдается намного реже, чем при DCIS.

Очаги микрокальцификации при DCIS дифференцируют от кальцинатов при доброкачественных новообразованиях по плотности, размерам, форме, количеству и распределению. При карциноме микрокальцинаты, как правило, имеют различную плотность, размеры и форму (рис. 1.5.3). Они могут быть как тесно сгруппированы, так и рассеяны

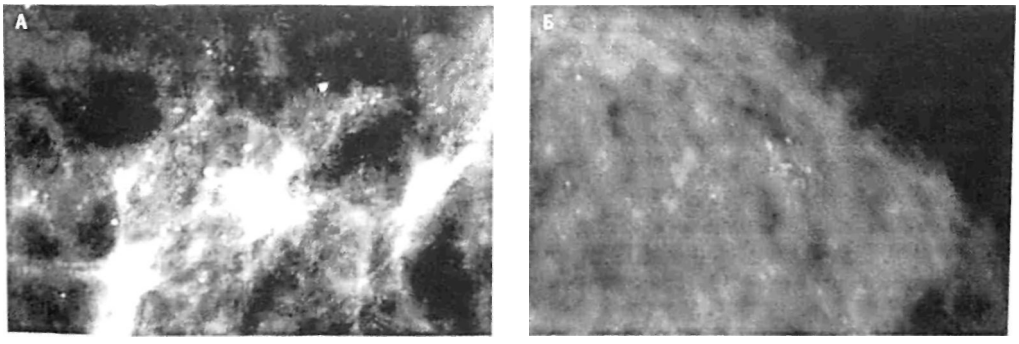



**Рис. 1.5.3. Маммограммы больных с протоковыми карциномами in situ.**
**А - диффузное скопление микрокальцинатов; Б - очаговое скопление микрокальцинатов.**

по паренхиме органа. Но все же наибольшую диагностическую ценность имеют именно очаговые скопления кальцинатов различной формы, плотности и размеров и, особенно, на фоне локального уплотнения ткани железы. Относительно достоверным признаком злокачественности является наличие 15 кальцинатов на 1 $см^2$ ткани молочной железы [1].

Очаги микрокальцификации при DCIS в большинстве случаев не отражают истинное распространение опухоли, что необходимо помнить клиницистам, планирующим органосохраняющее лечение. После нерадикально проведенной органосохраняющей операции оставшаяся рентгенонегативная масса опухоли продолжает секреторный процесс (отложение гидроксиапатита), приводя к кальцификации, что может быть идентифицировано впоследствии при маммографии.

При дольковой карциноме in situ кальцинатов в большинстве случаев не наблюдается, а если они есть, то микрокальцификации в 60% случаев подвергается не сама опухоль, а окружающие ткани, иногда на значительном расстоянии от первичного очага. Кроме того, при LCIS структура кальцинатов и их распределение в паренхиме молочной железы может напоминать доброкачественный процесс. Все это значительно затрудняет диагностику LCIS.

*Биопсия*. В случае непальпируемой CIS, обнаруженной при маммографии, выполняется *эксцизионная биопсия*. Лучшие результаты достигаются при секторальной резекции, которая производится после уточнения локализации патологического очага на основании изучения снимков молочной железы, выполненных в двух взаимноперпендикулярных проекциях. *Трепанобиопсия* производится с помощью специальных игл, иногда в комплексе с биопсийным пистолетом, позволяющих получить столбик ткани, достаточный как для гистологического исследования, так и для определения рецепторов эстрогенов и прогестерона. При непальпируемых формах выполняют *стереотаксическую биопсию* (автоматическая трепанобиопсия под контролем цифрового стереоизображения интересующей области молочной железы).

## Лечение

Развитие маммографической техники привело к улучшению качества диагностики карциномы in situ, что явилось толчком к разработке новых методов лечения DCIS. Наиболее эффективным методом лечения карциномы in situ по-прежнему остается хирургическое вмешательство.

*Мастэктомия* приводит практически к 100% излечению от заболевания [16]. На данный момент нет убедительных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность мастэктомии и органосохраняющих операций, тем не менее первая остается «стандартом», с которым сравнивают остальные методы лечения.

Споры в отношении объема оперативного вмешательства при DCIS продолжаются, так как до сих пор трудно предвидеть, какое лечение будет лучшим в том или ином случае. Тем не менее существует категория больных с DCIS (приблизительно 25%), которые имеют абсолютные показания к мастэктомии: 1) больные с большим размером опухоли (более 5 см), не позволяющим выполнить органосохраняющую операцию радикально; 2) больные с множественными очагами DCIS при относительно малом размере молочной железы; 3) больные, которые не могут подвергаться лучевой терапии (например, из-за сопутствующей патологии или предыдущей лучевой терапии на грудную клетку по поводу другого заболевания) [30].

*Органосохраняющее лечение.* Первоначальным результатом широкого применения сохранных операций (с лучевой терапией или без нее) при DCIS явился значительный рост частоты развития местных рецидивов. Показатель рецидивирования возрос с 1-2% после мастэктомии до 30-50% после органосохраняющего лечения [3, 20]. Полученные данные заставили исследователей искать факторы, влияющие на риск развития рецидивов (о чем сказано выше).

В ряде работ оценена эффективность широкой секторальной резекции при DCIS (без дополнительного лечения) [30]. 33% местных рецидивов обнаружены у больных с DCIS высокой степенью гистологической злокачественности и комедо-некрозом, в то время как при DCIS с промежуточной и низкой степенями гистологической злокачественности рецидивы выявлены только у 2% больных. Отмечено, что увеличение размера опухоли с 15 мм до 40 мм сопровождается удвоением количества рецидивов (25,5 и 57% соответственно), а увеличение ширины краев резекции от 1 до 10 мм, наоборот, приводит к снижению частоты местного рецидивирования практически в 5 раз (от 42 до 8,3%). Однако для достижения адекватной хирургической резекции молочной железы достаточно сложно точно определить как истинную распространенность опухоли по протокам, так и соответственно необходимую ширину резекции. Клинические признаки минимальной опухоли или маммографически определяемые очаги микрокальцификации, как уже говорилось, не всегда отражают действительные границы опухоли [1]. В результате при DCIS в 40% случаев требуется повторная операция из-за вовлечения краев резекции в опухолевый процесс [21]. Обширные фокусы DCIS (более 41-45 мм) увеличивают как вероятность нерадикального выполнения оперативного вмешательства, так и оставление очагов стромальной инвазии [23]. Остатки внутрипротоковой карциномы in situ являются основным источником рецидивов, а в случае микроинвазии - регионарных метастазов. Для того, чтобы избежать появления рецидива и произвести своевременную «спасительную» повторную резекцию или даже мастэктомию, необходимо сфокусировать внимание на тщательном морфологическом исследовании краев хирургической резекции, так как «чистые» хирургические края - один из основных критериев органосохраняющего лечения DCIS. Широкое распространение нашел рентгенологический метод исследования операционного материала, служащий для немедленного решения вопроса о расширении объема операции в случае обнаружения микрокальцинатов в операционном материале по краю резекции (при последующем срочном морфологическом подтверждении наличия остатков опухоли) [29]. С этой же целью часто производится постэксцизионная маммография.

Ряд исследований [5, 11] показал, что на риск развития местного рецидива влияет и возраст. У женщин 40 лет и моложе выявлено значительное достоверное увеличение частоты развития местных рецидивов по сравнению со старшей группой. Скорее всего, это связано с меньшим объемом резекций у молодых женщин и преобладание у них CIS высокой степени гистологической злокачественности и комедо-некроза.

Для того чтобы решить вопрос о возможности проведения органосохраняющих операций, необходимы следующие условия: 1) размер DCIS не должен превышать 2-3 см в диаметре. Если размер опухоли оценивается по микрокальцинатам на маммограмме, то его площадь не должна превышать 6 $см^2$. При большем распространении опухоли органосохранная операция возможна только при достаточном размере молочной железы, позволяющем избежать значительной деформации в случае удаления большого объема тканей; 2) ширина краев резекции должна быть не менее 10 мм; 3) степень гистологической злокачественности должна быть низкой или промежуточной, хотя некоторые исследователи считают, что пациентки с DCIS высокой степени гистологической злокачественности тоже могут быть кандидатами для

сохранных операций, если есть возможность отступить от края опухоли на 10 мм или более; 4) молочная железа должна выглядеть после операции эстетично. Если этого добиться невозможно, предпочтительно выполнить мастэктомию (с последующей реконструкцией молочной железы) (заключительная конференция, посвященная лечению DCIS,Филадельфия, 1999).

*Подмышечная лимфаденэктомия.* Подмышечная лимфаденэктомия у больных с непальпируемыми формами DCIS, как правило, не производится, так как количество оккультных инвазивных карцином, сопровождающихся метастазированием в аксиллярные лимфатические узлы, не превышает 1-3%. Больным, которым производится мастэктомия, в последнее время выполняется биопсия сторожевых узлов (sentinel node biopsy). Для идентификации этих узлов в настоящее время используют радиоизотопные щупы, фиксирующие накопление введенных рядом с опухолью радиофармпрепаратов (вместе с красителем blue dye для визуализации их точного расположения).

*Лучевая терапия (ЛТ).* В рамках NSABP (протокол B-17, 1993 г.) было проведено первое проспективное исследование роли ЛТ при выполнении органосохраняющего лечения у больных с протоковой карциномой in situ [13]. Было зарегистрировано значительное снижение частоты развития местных рецидивов, в особенности рецидивов с инвазивным компонентом среди больных, подвергшихся послеоперационной лучевой терапии. Полученные данные позволили NSABP рекомендовать проведение послеоперационной лучевой терапии всем больным с протоковой карциномой in situ, которым планируется выполнение сохранных операций.

Однако в данном исследовании не были выделены группы больных с различным риском рецидива CIS. Приблизительно для 30-40% больных с протоковой карциномой in situ, которым выполняются органосохраняющие операции, последующая ЛТ, как и мастэктомия, являются избыточным лечением. Поэтому в ряде работ делается акцент на тщательном подборе больных, у которых вероятность дополнительного положительного эффекта ЛТ высокая.

Применение Ван Наэского прогностического индекса послужило основой для разработки алгоритма лечения, в том числе лучевой терапии протоковой карциномы in situ. Проанализированы результаты лечения трех групп риска развития местных рецидивов [31 ]. В группе I - низкого риска развития рецидива (3-4 балла) - ЛТ не оказала статистически значимого эффекта. Во II группе - умеренного риска развития рецидива (5-7 баллов) - при проведении ЛТ отмечено снижение частоты местных рецидивов на 13%. Наибольшее преимущество ЛТ зарегистрировано в III группе - высокого риска развития рецидива (8-9 баллов).

Исходя из полученных результатов, были даны рекомендации по лечению DCIS. При суммарном индексе в 8-9 баллов, учитывая высокую степень риска развития местных рецидивов (более 60% за 5 лет), рекомендовано выполнять мастэктомию. При индексе в 5-7 баллов необходима широкая резекция с послеоперационной ЛТ, а при индексе в 3-4 балла достаточно секторальной резекции молочной железы.

Анализ показателей общей выживаемости, проведенный NSABP и EORTC, не выявил их статистически значимой разницы в группах больных, подвергавшихся только секторальной резекции и секторальной резекции, дополненной адъювантной ЛТ.

Таким образом, показания к проведению послеоперационной ЛТ должны быть основаны только на тщательном определении факторов риска развития местного рецидива заболевания.

*Адъювантная терапия.* Адъювантная цитотоксическая терапия у больных с DCIS не проводится. Если у пациентки, подвергшейся оперативному вмешательству по поводу предполагаемой DCIS, обнаруживают инвазивный фокус, то последующее

лечение цолжно соответствовать лечению больных с (стадией РМЖанало) ичного

Иначе дело обстоит с гормональным лечением. Рандомизированные клинические испытания, проведенные B. Fisher в проекте NSABP, показали, что назнач< тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет больным с DCIS, подвергшимся органесохраняющему лечению и ЛТ, снижает частоту инвазивных рецидивов в той же молочной железе. Кроме того, гормонотерапия существенно снижает частоту как инвазивных, так и неинвазивиых рецидивов в контралатеральной молочной железе. Тамоксифен улучшает показатели безрецидивной выживаемости вне зависимости от состояния краев резекции и наличия комедо-типа некроза. Однако на показатели общей выживаемости назначение препарата не влияет [30].

Использовать ли тамоксифен рутинно у всех больных с DCIS или применять его только при рецептор-положительных опухолях (РЭ+/РП+), пока не ясно. На данный момент нет достаточных данных со статистически значимым эффектом лечения тамоксифеном. В настоящее время исследуется эффективность селективных модуляторов рецепторов эстрогенов при лечении DCIS (ралоксифен).

*Лечение больных с рецидивами после органосохраняющего лечения.* При инвазивном рецидиве лечение соответствует лечению инвазивного РМЖ аналогичной стадии.

Лечение неинвазивного рецидива зависит от первоначального лечения. Если больная подвергалась только локальному иссечению, то методами выбора являются реэксцизия, реэксцизия и ЛТ или мастэктомия. У некоторых больных можно производить повторные попытки локального иссечения опухоли. Если же проводилась лучевая терапия, то при наступлении рецидива, как правило, выполняется мастэктомия [30].

*Наблюдение.* Все больные, подвергшиеся лечению по поводу DCIS, требуют наблюдения в течение всей жизни. Маммография выполняется всем больным, подвергшимся органосохраняющему лечению, ежегодно, причем первые два года после лечения маммография должна выполняться каждые 6 мес. Клиническое обследование больных в течение первых лет также должно выполняться каждые 6 мес, а затем ежегодно. Другие дополнительные методы диагностики имеют относительные показания.

*Дольковая карцинома in situ* выявляется случайно и достаточно редко при биопсии, производимой по поводу какого-либо доброкачественного заболевания молочной железы. C.D.Haagensen при исследовании 10 000 больных с доброкачественными опухолями обнаружил LCIS у 2,7%, а D.L. Page только у 0,5% больных [15, 25]. В отличие от протоковой карциномы in situ LCIS обычно не выявляется при пальпации, не характеризуется выделениями из сосков и, как правило, не имеет отчетливой маммографической симптоматики. Такой характерный рентгенологический симптом DCIS, как микрокальцификация, при LCIS встречается крайне редко. Морфологическая интерпретация также может быть затруднена, так как в процесс нередко вовлекаются как ацинусы долек, так и терминальные отделы протоков, поэтому нелегко при гистологическом исследовании отличить LCIS от протоковой карциномы in situ или от атипической дольковой гиперплазии. Дольковая карцинома in situ наиболее часто встречается у женщин в пременопаузальном периоде (90%) или у женщин в постменопаузальном периоде, которые получают эстрогеностимулирующую терапию. Пик выявления LCIS приходится на 45 лет. Высокая частота дольковой карциномы in situ в пременопаузальном периоде свидетельствует о ее гормональной зависимости. Кроме того, при LCIS намного чаще, чем при DCIS, выявляются рецепторы эстрогенов [24].

Как уже говорилось выше, пациентки с дольковой карциномой in situ имеют достаточно высокий риск развития инвазивного рака (больше в 8-10 раз, чем в здоровой популяции). Причем риск развития инвазивной карциномы одинаков как для пораженной молочной железы, так и для контралатеральной. Отмечено, что только у 27% больных с LCIS в дальнейшем выявляются инвазивные дольковые карциномы. У остальных больных, как правило, обнаруживают протоковые инвазивные карциномы различных морфологических типов. Все это говорит о том, что LCIS, скорее, является индикатором повышенного риска последующего развития инвазивного рака, чем преинвазивным заболеванием. Риск выявления инвазивной карциномы увеличивается у пациенток, близкие родственники которых болели РМЖ (т.е. у носителей BRCA-1 и BRCA-2 генов), особенно это касается женщин моложе 40 лет [6].

P. Rosen отметил, что у больных с LCIS при последующем обнаружении инвазивной карциномы, по крайней мере в 20% случаев, выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах. При отсутствии признаков инвазии частота метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов не превышает 1-2% [26]. Обнаружение этих метастазов, скорее, является результатом недиагностированного фокуса оккультной инвазии.

LCIS склонна к мультицентрическому и билатеральному поражению молочных желез. При обнаружении LCIS при биопсии одного из участков молочной железы вероятность выявления других фокусов в оставшейся части железы превышает 50%, а вероятность обнаружения фокусов LCIS в противоположной железе приближается к 50% [28].

В ряде случаев одновременно с дольковой карциномой in situ обнаруживают инвазивную карциному. P. Rosen зарегистрировал такое сочетание в 4% случаев [27]. В других исследованиях LCIS сопутствовала инвазивная карцинома в той же молочной железе в 11-13% случаев, а в контралатеральной - в 5% случаев. Эти наблюдения указывают на необходимость тщательного полного исследования операционного материала.

*Лечение LCIS.* Учитывая мультицентрическую природу LCIS и высокую вероятность билатерального поражения молочных желез, на данный момент существует два пути ведения больных с дольковой карциномой in situ: либо наблюдение в течение жизни, либо хирургическое вмешательство. Целью наблюдения является наиболее ранняя диагностика инвазивной карциномы, а оперативное вмешательство, скорее, преследует профилактические, чем лечебные цели. Причем экономные операции типа эксцизионной биопсии или секторальной резекции не имеют успеха, так как риск развития в дальнейшем инвазивной карциномы остается прежним. Наиболее оптимальной операцией является двусторонняя мастэктомия [12].

Предложенная методика билатеральной подкожной мастэктомии поддерживается не всеми специалистами в связи с вероятностью развития инвазивного рака в резидуальных тканях молочной железы [ 14]. Наиболее приемлемой считается тотальная мастэктомия с последующей пластической реконструкцией молочной железы. Вопрос, касающийся необходимости подмышечной лимфаденэктомии, учитывая низкий риск поражения аксиллярных лимфатических узлов, пока остается спорным. Однако удаление аксиллярных узлов I уровня не ухудшает качества жизни больных и может иметь некоторые диагностические преимущества при оккультной инвазии.

Лучевая терапи'я и системное лечение при отсутствии признаков инвазии при LCIS не проводятся, хотя терапия тамоксифеном, скорее всего, была бы эффективной. Сейчас такие исследования планируются.

**Заключение**

1. DCIS - относительно частое заболевание. Благодаря маммографии выявляв мость DCIS стремительно увеличивается, особенно за сч&т непальпируемых форм.

2. Не псе формы DCIS превращаются в инвазивный рак, однако, если у паци< ки обнаруживается карцинома in situ, то вероятность развития инвазивного рака у нее больше, чем у женщины без DCIS.

3. DCIS высокой степени гистологической злокачественности протекают более агрессивно и обладают более высоким инвазивным потенциалом, чем DCIS низкой степени гистологической злокачественности.

4. Частота регионарного метастазирования при карциноме in situ не превышает 1-2%, поэтому лимфаденэктомия для большинства больных является излишней.

5. Успех лечения карциномы in situ зависит от выбора оптимального объема лечения, который основывается на тщательной оценке прогностических критериев и оценке риска развития рецидива.

## Литература

1. *Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М.* Минимальный рак молочной железы. - СПб: Гиппократ, 1992. - 240 с.

2. *Andersen J. A., Schiodt T.* On the concept of carcinoma in situ of the breast // Pathol. Res. Pract. - 1980. - Vol. 166. - P. 407-414.

*2>.Ashikari R.,Hajdu S.I., Robbins G.F.* Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969) // Cancer (Philad.). - 1971. - Vol. 28. - P. 1182-1187.

4. *Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.* Manual for staging of cancer//Ed. 4. - Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992.-P. 149-154.

5. *BijkerN., Peterse J.L., Duchateau L. et al.* Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ; Ahalysis of EORTC trial 10853//EJC. - 2000. - Vol. 36. (Suppl. 5). - Abstr. 120.

6. *Bodian C.A.,Perzin K.H.,Lattes R.* Lobular neoplasia: Long-term risk of breast cancer and relation to other factors/ /Cancer (Philad.). - 1996. - Vol. 78. - P.1024-1034.

7. *Brown P.W., Silverman J., Owens E. et al.* Intraductal «noninfiltrating» carcinoma of the breast//Arch. Surg. - 1976.-Vol. 111.-P. 1063-1067.

8. *Carpenter R., Boulter P.S. Cooke T., Gibbs N.M.* Management of screen detected ductal carcinoma in situ of the female breast// Brit. J. Surg. - 1989. - Vol. 76. - P. 564-567.

9. *Cheatle G.L., Cutler M.* Tumors of the breast. - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1931.

10. *Cornil A.V. Les Tumeurs du Sein.* Paris: Libraire Germer Bailliere and Company, 1908.

11. *Cutull B., Mignotte H., De Lafontan B. et al.* Outcome after local recurrence in women with for ductal carcinoma in situ/ /EJC. - 2000. - Vol. 36 (Suppl. 5). - Abstr. 121.

12. *Davis R.P., Baird R.M.* Breast cancer in association with lobular carcinoma in situ: clinicopathologic review and treatment recommendation//Amer. J. Surg. - 1984. - Vol. 147. - P. 641-645.

13. *Fisher B., Costantino J., Redmond C. et al.* Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer//N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol.328.-P. 1581-1586.

14. *Goodnight J.E., Quagliana J.M., Morton D.L.* Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer//J. Surg. Oncol. - 1984. - Vol. 26. - P. 198-201.

15. *Haagensen CD.* Diseases of the breast. Ed. 3. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. - P. 211.

16. *Hetelekidis S., Schnitt S.J., Morrow M., Harris J.R.* Management od ductal carcinoma in situ//Cancer J. Clinic. - 1995. - Vol. 45. - P. 244-253.

17. *Holland R.* New aspects and pitfalls in the diagnosis of breast cancer//Thesis. Nijmegen. - 1994.-P. 79-109.

18. *Holland R.,Faverly D.R.* Whole-organ studies//In. SilversteinM.J.,ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. - Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. - P. 233-240.

19. *Kraus F.T., Neubecker R.D.* The differential diagnosis of papillary tumors of the breast// Cancer (Philad.). - 1962. - Vol. 15. - P. 444-455.

20. *Lagios M.D.* Ductal carcinoma in situ: biological and therapeutic implications of classification//The Breast J. - 1996. - Vol. 2, N 2. - P. 32-34.

21. *Lagios M.D.* Ductal carcinoma in situ: Controversies in diagnosis, biology, and treatment// The Breast J. - 1995. - Vol. 1, N 2. - P. 68-78.

22. *Lagios M.D.* Heterogeneity of ductal carcinoma in situ: Relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation//Cancer Letters. - 1995. -Vol.90. - P. 97-102.

23. *Lagios M.D., Margolin F.R., Westdahl P.R., Rose M.R.* Mammographically detected duct carcinoma in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence//Cancer (Philad.). - 1989. -Vol. 63. - P. 618-624.

24. *Lattes R.* Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ) of the breast- a histological entity of controversial clinical significance// Pathol. Res. Pract. - 1980. - Vol. 166. - P. 415-429.

25. *Page D.L., Kidd T.E., Dupont W.D. et al.* Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease//Hum Pathol. - 1991. - Vol.22.- P. 1232-1239.

26. *Rosen P.P.* Axillary lymph node metastases in patients with occult noninvasive breast carcinoma//Cancer (Philad.). - 1980. - Vol. 46. - P. 1289-1306.

27. *Rosen P.P.* Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast//Monogr. Pathol. - 1984. - Vol. 25. - P. 59-105.

28. *Rosen P.P., Braun D.W., Lyngholm B. et al.* Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral masectomy and contralateral breast biopsy//Cancer (Philad.). - 1981. - Vol. 47. - P. 813-819.

29. *Rubio I., Mirza N., Sahin A. et al.* Role of specimen radiograph in patient treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast//ASCO. -2000. -Abstracts on CD-ROM.-Abstr. 346.

30. *Schwarts G.F., Solin L.J., Olivotto I.A., Ernster V.L.* The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999//The Breast J. - 2000. - Vol. 6, N 1.-P. 4-13.

31. *Silverstein M.S., Lagios M.D.* Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast//Oncology. - 1997. - Vol. 11, N. 3. - P. 393-410.

32. *Silverstein M.J., Lagios M.D., Craig P.H. et al.* A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast// Cancer (Philad.). - 1996. - Vol. 77. - P. 1167-1174.

33. *Silverstein M.J., Poller D.N., WaismanJ.R. etal.* Prognostic classification of breast duct carcinoma in situ//Lancet. - 1995. - Vol. 345. - P. 1154-1157.

# Глава 6
# Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность)

*В.Ф. Семиглазов*

Наиболее древним документом, повествующим об опухолях молочной железы (РМЖ), считается египетский папирус, приобретенный Эдвином Смифом в Карнаке в 1862 г. В этом свертке, датируемым 1600 г. до н.э., длиной 15 футов (около 4,5 метра), сообщается о 48 случаях рака молочной железы. Как можно понять, всем пациентам отказано в лечении, так как у них выявлены «холодные» (злокачественные) опухоли **[9].**

Первое проведение оперативного лечения приписывается греческому врачу Леонидису, жившему в 1 столетии н.э. Его метод заключался в первоначальном надрезе кожи в невовлеченной части молочной железы с последующим прижиганием ее тканей с целью остановки кровотечения. Повторные надрезы и прижигания продолжались до тех пор, пока молочная железа не удалялась вместе с подлежащими тканями. Гиппократ упоминает об опухолях молочной железы, но не советует прибегать к их хирургическому лечению. Крупнейшим греческим врачом после Гиппократа был Гален (131-201 гг.) - создатель гуморальной теории возникновения опухолей, просуществовавшей почти 1000 лет. Он впервые описал форму опухолей молочной железы в виде краба, введя понятие «карцинома» [8].

В арабских странах великий целитель Авиценна (980-1037 гг.), служивший главным врачом госпиталя в Багдаде, рекомендовал придерживаться молочной диеты, а также эксцизию «поверхностных» опухолей каленым железом.

В Европе со времен Галена и вплоть до XVI века не прослеживается какого-либо прогресса влечении РМЖ. В средние века Амбруас Паре (1510-1590 гг.) вновь возвращается к хирургическому удалению опухолей, не изъязвляющих кожу над молочной железой. Изъязвленные же опухоли он рекомендует лечить консервативно: применение мазевых повязок, уксуса и сладкого молока. Паре впервые обратил внимание на связь между первичной опухолью молочной железы и увеличением подмышечной области. Весалий (1514-1554 гг.) впервые подверг критике гуморальную «теорию» Галена, рекомендуя широкое хирургическое иссечение опухолей с наложением сосудистых лигатур для уменьшения кровопотери. Он же является создателем «новой анатомии человека». Жан Луи Пети (1674-1750 гг.) также полагал целесообразным широкое иссечение опухоли, но с минимальным удалением кожи и даже сохранением соска. Он же считал необ-
I ходимым «осторожное» удаление подмышечных лимфатических узлов [8, 10].

Последняя половина XVIII столетия и первая половина XIX характеризовались явным пессимизмом в отношении хирургического лечения РМЖ. Знаменитый французский врач Александр Монро (1773-1859 гг.) сообщает, что из 60 оперированных им больных РМЖ только 4 пациента живы через 2 года без рецидива заболевания. Ненаучный подход к лечению РМЖ заметен и в опубликованной лекции профессора
f Вельпо (1856 г.), создавшего классификацию доброкачественных заболеваний молочной железы. Как Вельпо, так и многие его современники, явно находясь под влиянием «гуморальной теории» Галена, рекомендуют при раке молочной железы периодические

кровопускания (выход черной желчи, приводящей по Галену к возникновению рака), применение пиявок, слабительных и рвотных средств для «очищения» организма. В те времена применялись многочисленные «лекарственные» препараты с целью разрушения опухоли: соли железа, мышьяк, жидкая ртуть, щелочные субстанции, золото (применявшееся также и для лечения сифилиса), йод и т.д.[10, 18].

Джеймс Педжет (1814-1899 гг.), впервые описавший своеобразную опухолевую патологию соска (названную позже «заболевание Педжета соска»), также скептически относился к возможностям хирургического лечения РМЖ. К тому же в те времена послеоперационная смертность от кровотечения и инфекционных осложнений достигала 10% даже в лучших европейских госпиталях [8].

Интересно, что почти в это же время в Европе (особенно во Франции) все большее признание получала концепция о РМЖ как локальном по началу заболевании, что порождало надежды некоторых врачей на возможности хирургического излечения этих опухолей. Так, Франсуа Ледран ещё в 1757 г., т.е. почти за 150 лет до обнародования знаменитой гипотезы Холстеда, впервые представил гипотезу (названную им теорией) о происхождении рака молочной железы, первоначально как локального заболевания с последующим распространением по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы и в финале - «общей циркуляции опухоли» по организму [10].

Опираясь на эту гипотезу, английский хирург Чарльз Мур в 1867 г. (за 27 лет до Холстеда и Майера) сформулировал основные принципы хирургического лечения РМЖ, не потерявшие значения для многих хирургов и по сей день: 1) широкое удаление всей молочной железы и кожи, включая ареолу, сосок, 2) сохранение обеих грудных мышц, 3) удаление подмышечной клетчатки, 4) как можно более значительное отступление от краев опухоли во время резекции [10, 13, 14].

Немногим более 100 лет назад (в 1895 г.) всемирно известный хирург Вильям Холстед (1852-1923 гг.), работавший в госпитале им. Джонса Гопкинса, опубликовал методологию радикальной мастэктомии, предусматривающую удаление в одном блоке молочной железы, большой грудной мышцы, подмышечно-подключично-подлопаточной клетчатки [19, 20]. Десятью днями позже Вилли Майер представил на заседании Нью-Йоркской академии медицины почти аналогичную методологию, отличавшуюся лишь дополнительным удалением и малой грудной мышцы. Впоследствии эту операцию стали называть классической радикальной мастэктомией, связывая ее в основном с именем Холстеда, широко популяризировавшего новую операцию.

Теперь по прошествии времени можно утверждать, что разработка радикальной мастэктомии была трудоемким и долгим процессом, начатым в сущности Пети в 1739 г., теоретически обоснованным Франсуа Ледраном (поэтапное распространение) и, возможно, Вильямом Хандлеем (теория распространения опухоли по здоровой ткани) и блестяще завершенным и, главное, широко внедренным Вильямом Холстедом в 1894 г.

В классическую мастэктомию не включалось удаление надключичных и парастернальных лимфатических узлов, хотя сам Холстед, судя по публикации в 1907 г., иногда это выполнял, но без успеха.

В течение *70* лет операция Холстеда считалась стандартом хирургического лечения РМЖ. С 1958 г. начинаются разработки новых концепций - в частности модифицированных радикальных операций по Пейти и Дайсоиу с сохранением большой грудной мышцы [21].

В эти же годы ряд исследователей за рубежом (в основном, J. Urban [23] - и в СССР (С.А. Холдин и Л.Ю. Дымарский)) начинают тщательную разработку сверхрадикальных операций при РМЖ, получивших в СССР название подмышечно-грудиннон мастэктомии по Урбану-Холдииу. Проведенное позже международное рандомизированное

исследование во главе с U. Veronesi [25, 26] не подтвердило достоверного улучшения общей выживаемости среди больных, подвергшихся расширенным операциям в сравнении с классической мастэктомией по Холстеду (табл. 1.6.1, 1.6.2).

После всестороннего анализа результатов этих клинических испытаний возобладала тенденция к разработке сохранных и сберегательных операций.

Сам поиск оптимальных методов местного лечения (прежде всего, хирургического) шел по двум главным направлениям. Первое и более раннее заключалось в оценке значения иссечения той или иной группы регионарных лимфатических узлов для отдаленных результатов и прогноза РМЖ. Оно совпало с односторонним представлением Холстеда о преимущественно лимфогенном распространении заболевания. Справедливость этой концепции не вызывала сомнений, так как сразу же после широкого введения операций Холстеда были получены весьма обнадеживающие результаты: частота местных и регионарных рецидивов сократилась с 80 до 26%.

Однако уже тогда настораживало то, что показатели 10-летней выживаемости существенно не изменились (12% при операциях Холстеда и 9% при менее радикальных операциях его современников). Многочисленные ретроспективные оценки, основанные на историческом контроле или искусственном подборе групп больных, не могли служить научным доказательством значения воздействий на лимфатические узлы для отдаленных результатов лечения. Лишь клинические испытания, основанные на рандомизации вариантов хирургического вмешательства и проспективном наблюдении за отдаленным эффектом, могли дать полную информацию о том, надо ли удалять регионарные лимфатические узлы и какие их группы подлежат удалению во время оперативного вмешательства.

Многочисленные клинические испытания, проведенные в различных центрах и странах, показали, что удаление или, наоборот, сохранение регионарных лимфатических узлов любой группы (подмышечных, подключичных, надключичных, парастернальных) может сказаться лишь на частоте регионарных рецидивов, но фактически не влияет на

*Таблица 1.6.1*

Изучение эффективности различных типов операций при раке молочной железы. Сравнение расширенных (подмышечно-грудинных) операций по Урбану-Холдину с операцией Холстеда-Майера

| Тип операции | Годы | TNM | Число больных | Показатель 5-летней общей выживаемости | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Расширенная мастэктомия | 1955-1984 | T1-2N0-3 | 702 | 484 (68,9%) | p-0,88 |
| Мзстэктомия по Холстеду | 1955-1984 | T1-2 N0-2 | 700 | 452 (64,5%) | |

*Таблица 1.6J2*

Показатели выживаемости после операций по Холстеду и «модифицированных» радикальных операций по Пейти-Дайсону

| Тип операции | Годы | TNM | Число больных | Показатель 5-летней общей выживаемости | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Мастэктомия по Холстеду | 1980-1985 | T1-2N0-2 | 307 | 205 (66,7%) | p-0,20 |
| Мастэктомия по Пейти-Дайсону | 1980-1985 | T1-2N0-2 | 299 | 197 (65,8%) | |

показатели выживаемости (ни 5-, ни 10-летней). Точно так же и дополнительное местное воздействие на лимфатические узлы с помощью лучевой терапии, в сущности, не влияет на отдаленные результаты лечения, если судить по показателям выживаемости.

Благодаря достижениям маммографического скрининга (там, где он широко практикуется) и определенным успехам ранней диагностики рака молочной железы объем хирургического вмешательства на молочной железе сузился до квадрантэктомии или даже секторальной резекции (по крайней мере, у больных с опухолями, не превышающими 3 см в диаметре). Это органосохраняющее направление онкохирургии не касалось до последних лет характера и объема хирургического вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах метастазирования (подмышечно-подключичной и парастернальной зон) [5, 7]. В немалой мере изменение хирургической тактики в сторону сужения вмешательства и сохранения большей части молочной железы связано с более широким восприятием онкологами биологической системной модели РМЖ Б. Фишера и соответственно с отказом от механистической «центробежной» модели В. Холстеда и его предшественников о поэтапном распространении РМЖ [15].

С точки зрения Б. Фишера, вид и объем местного лечения (тип операции + лучевой терапии) не играют ведущую роль в конечном исходе скрытого системного заболевания даже при минимальном размере первичной инвазивной опухоли. Действительно, основной причиной преждевременной гибели больных РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли, а не местный рецидив заболевания, встречающийся к тому же относительно редко (не более, чем у 20%) даже при III стадии рака. При длительном наблюдении (20-25 лет) за пациентами после проведенного «радикального» лечения определено, что причиной смерти 70-85% больных операбельными формами РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [2, 5, 22].

Поэтому было бы нелогичным, если бы онкологи восприняли только одну сторону системной модели Фишера, сократив объем удаляемых тканей молочной железы до секторальной резекции, и никак бы не реагировали на целесообразность изменения тактических подходов в отношении удаления лимфатических узлов различных уровней и зон регионарного метастазирования. Получилось так, что многие онкологические учреждения приняли только часть концепции Фишера, касающуюся необходимости системного (химио-гормонального) адъювантного лечения и допустимости органосохраняющих операций, оставаясь при этом на позициях Холстеда в отношении объема и уровней удаления регионарных лимфатических узлов.

Сторонники «классического» подхода (т.е. полного удаления регионарных зон метастазирования) видят в нем не только лечебный эффект (профилактика регионарного рецидива), но и основной способ получения прогностической информации (от N0 до N3), являющейся важным критерием в планировании последующей адъювантной химиотерапии, гормонотерапии и лучевого лечения. С другой стороны, оказывается, что независимо от того, поражены ли метастазами лимфатические узлы (N+) или нет (N0), выполняется одна и та же хирургическая процедура, являющаяся к тому же для многих пациентов калечащим вмешательством, явно увеличивающим число функциональных нарушений, отеков верхней конечности и т.п. [26].

Существуют ли надежные прогностические критерии, определяющие вероятность регионарного метастазирования? Основным признаком остается размер первичной опухоли. По различным данным, частота регионарных метастазов даже при минимальных опухолях (менее 1 см) колеблется от 10 до 24%. Таким образом, угроза регионарного метастазирования даже при клинически непальпируемых лимфатических узлах (N0) вполне реальна. Именно поэтому появился ряд методик более точного дооперационного и субоперациониого определения состояния регионарных лимфатических

узлов: прямая и непрямая лимфосцинтиграфия, цветная лимфоэхография, субоперационная сцинтиграфия с операционным радиощупом, цветная лимфография ли;."
рином и другими красителями лимфоколлекторов. Существующие протностич!
факторы (размер опухоли, рецепторный статус, HER2/neu) оказались ненадежными критериями определения статуса регионарных лимфатических узлов [12, 16, 17). Хотя при минимальных опухолях низкой степени злокачественности, ЭР+, HER2/neu(-), вероятность метастатического поражения лимфатических узлов невелика (не выше 11%), все же в каждом конкретном случае не представляется возможным исключить наличие метастазов [12]. Неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфатических узлах (клинический, ультразвуковой, рентгенографический) характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью [5].

Таким образом, с одной стороны, благодаря маммографическому скринингу резко возрастает число больных с не пораженными метастазами лимфатическими узлами, у которых «классическое» удаление всех уровней лимфатических узлов является избыточной калечащей процедурой, а с другой - нет точного неинвазивного метода определения их статуса. В этих условиях и сформировалась методология биопсии сигнальных (sentinel) лимфатических узлов. Сигнальным считается первый лимфатический узел, куда попадают опухолевые клетки из зоны лимфооттока. В настоящее время эффективность и надежность биопсии сигнальных лимфатических узлов изучается в онкологических центрах мира при солидных опухолях практически всех локализаций. До сих пор биопсия сигнальных лимфатических узлов в основном выполнялась у больных РМЖ с клинически не пораженными лимфатическими узлами (N0), когда вероятность их фактического вовлечения не превышает 25%. Ряд исследователей склонны вообще отказаться не только от подмышечной диссекции, но даже и от биопсии сигнальных лимфатических узлов при клинически ранних РМЖ (T1N0M0). По их мнению, характер системного лечения (адъювантная химиотерапия и/или гормонотерапия) в большей степени зависит от биологических свойств первичной опухоли (степени злокачественности, уровня рецепторов стероидных гормонов [ЭР, ПР], наличия HER2/neu) и мало чем отличается при опухолях с pNO от опухолей с pN 1. Несомненно, это крайняя позиция.

Английское прилагательное «sentinel» обычно переводится как «сторожевой», подразумевая защитную роль этих лимфатических узлов на пути распространения раковых клеток по лимфатическим коллекторам. Это, в известной мере, соответствует основным принципам механистической «центробежной» модели РМЖ Холстеда о поэтапном распространении рака и лимфоколлекторах как «сторожевых» бастионах на этом пути. Действительно, при отсутствии метастазов в sentinel lymph nodes невысока вероятность их и в остальных лимфатических узлах. Но в принципе они могут быть к тому же и в других коллекторах (парастернальном и др.). В этом смысле, на наш взгляд, точнее другой перевод прилагательного «sentinel» - сигнальный. Скорее, это сигналы регионарного благополучия (pNO) или, наоборот, неблагополучия (pNl).

Существуют два способа идентификации сигнальных лимфатических узлов. При контрастно-визуальном способе рядом с опухолью вводится специальная краска - 1% раствор синего изосульфана (Lymphazurin). Происходит прокрашивание лимфатических узлов, и сигнальные лимфатические узлы выявляются наглядно во время хирургической операции [7, 17]. При изотоп-ассоциированном методе изотопный препарат (Nanocoll) вводится подкожно рядом с опухолью за день до операции [24]. При лимфосцинтиграфии место на коже с наибольшей g-активностью (hot spot), как проекция сигнального лимфатического узла, маркируется. Во время операции используется ручной g-детектор для облегчения обнаружения и диссекции сигнального лимфатического узла [24].

Ограниченные (сохраняющие молочную железу) хирургические вмешательства, дополняемые лучевой терапией, являются безопасной альтернативой мастэктомии при правильном отборе больных с ранними формами РМЖ. В многочисленных рандомизированных проспективных исследованиях [3, 4] показано, что показатели выживаемости после органосохранягащего лечения такие же, как и после мастэктомии. Однако местно-регионарный контроль остается «зоной повышенного интереса» онкологов, поскольку риск возникновения рецидивов простирается за 10-летний период после окончания первичного лечения. Частота местных рецидивов в молочной железе у больных РМЖ I- На стадий колеблется от 5 до 10% к 5 годам наблюдения, и достигает 20-25% через 10 лет [5].

Снижает ли эту угрозу послеоперационная лучевая терапия? Тем более, что, по данным канцер-регистра США, в программе NCI-SEER3a 1996 г. сообщается, что около 30% больных РМЖ, подвергавшихся органосохранным операциям, не получали лучевую терапию, а среди пациентов 75 лет и старше 60% не получали лучевой терапии [51.

Результаты 4 рандомизированных исследований различных вариантов органосохраняющего лечения показали, что у больных, получавших комбинированное лечение (операция + лучевая терапия), частота местных рецидивов колебалась от 0,3 до 8%, в то время как после одной ограниченной операции показатели местного рецидивирования колебались от 10 до 34%. К сожалению, не во всех этих исследованиях принимались во внимание факторы, определяющие риск местного рецидива: мультифокальность, внутрипротоковый компонент (EIC), гистологическая степень злокачественности, инвазия сосудов, рецепторный статус, «чистота» хирургических краев. К тому же некоторые исследователи полагают, что возникающие после органосохранягащего лечения рецидивы в молочной железе не сказываются на выживаемости больных и не должны причисляться к неудачам лечения. При этом B. Fisher [15] утверждает, что возникшие в молочной железе рецидивы (в зоне операции или других квадрантах), являются лишь индикатором повышенного риска метастазирования, но не причиной и не источником развития отдаленных метастазов. Был предпринят ряд исследований с целью оценить прогностическое значение «изолированных» рецидивов в молочной железе в отношении отдалённого метастазирования и выживаемости [4, 5].

В наше клиническое испытание (табл. 1.6.3,1.6.4), проведенное с 1985 по 1996 г., вошло 360 больных РМЖ T1-2N0M0 (первичная опухоль <2 см). Больные подвергались секторальной резекции, отступя от края опухоли, как минимум, на 10 мм, и подмышечной диссекции до III уровня. После операции, в соответствии с рандомизацией, формировалось две группы: l-я группа больных, получавших лучевую терапию на молочную железу (171 больная), и 2-я группа больных, не получавших послеоперационной лучевой терапии (контроль). Больные с мультицентрическими опухолями (опухоли

*Таблица 1.63*

Показатели выживаемости после операции по Пейти-Дайсону и органосохраняющего лечения

| Тип операции | Годы | TNM | Число больных | Показатель 5-летней общей выживаемости | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Операция Пейти + адъювантная химиотерапия + тамоксифен | 1985-1995 | T1-2N0-1 | **207** | 187 (88,8%) | P-0,81 |
| Органосохраняюшая операция + лучевая терапия + адьювантиая химиотерапия + тамоксифен при РЭ+ | 1985-1995 | T1-ZN0-1 | **211** | 185 (86,7%) | |

*Таблица 1.6.4*

**Роль лучевой терапии в органосохраняющем лечении минимальных (менее 1 см) форм рака молочной железы**

| Тип операции | Годы | TNM | Число больных | Показатель 5-летней общей выживаемости | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Органосохраняюшая операция + лучевая терапия | 1985-2000 | T0-1N0 | 102 | 94 (92,1%) | P-0,99 |
| Органосохраняюшая операция | 1985-2000 | **T0-1N0** | **106** | 94 **(89,6%)** | |

в других квадрантах) подвергались модифицированным мастэктомиям и не вошли в исследование. Лучевая терапия проводилась на аппарате «Рокус» (СОД 50 Гр, фракционирование по 2 Гр, 5 фракций в неделю). На ложе опухоли подводилось дополнительно 10 Гр за 5 фракций. У 4,6% больных 1-й группы и 10% больных 2-й группы развился рецидив в зоне операции. Рецидив в других квадрантах также реже возникал в группе с лучевой терапией (1,1 % против 4,7%). За период наблюдения в среднем 67,9 месяца (ранг от 18 до 144 мес) отдаленные метастазы выявлены у 5,2% больных 1-й группы (с лучевой терапией) и 7,4% в контроле (p=0,067). В общей группе местный рецидив заболевания выявлен у 27 больных (6,5%). При этом у 22,2% из них впоследствии развились отдаленные метастазы опухоли, против 5,1% больных без местного рецидива заболевания (p<0,05). Это исследование показало, что возникновение местного рецидива заболевания после органосохраняющего лечения, несомненно, ассоциируется с увеличенным риском развития отдаленного рецидива. Применение послеоперационной лучевой терапии явно улучшает местный контроль заболевания. Остается, однако, неясным значение лучевой терапии для «дистанционного» контроля (т.е. отдаленного метастазирования) при столь ранних стадиях РМЖ и относительно непродолжительных сроках наблюдения (5-7 лет).

В хорошо известном Миланском исследовании двух «консервативных» стратегий - QUART (квадрантэктомия + дистанционная лучевая терапия) и TART (туморэктомия + дистанционная лучевая терапия внутритканевая «boost» терапия с имплантацией 192/Ir), получено достоверное (p<0,0001) отличие частоты рецидивов в молочной железе через 10 лет наблюдения (7,4% против 18,6%). Однако не выявлено значимых различий между группами с разным объемом и интенсивностью местного лечения в частоте отдаленного метастазирования и показателях общей выживаемости.

В самом крупном рандомизированном исследовании NSABP [ 15] было показано, что при явном нарастании частоты местных рецидивов в группе больных, подвергавшихся одному «консервирующему» хирургическому вмешательству, показатели общей выживаемости достоверно не отличались от тех, которые наблюдались у больных с лучевой терапией, и даже после мастэктомии.

Создается впечатление, что при небольших «локализованных» опухолях без метастазов в лимфатических узлах объем и интенсивность местного лечения не имеют столь решающего значения для выживаемости больных, как при более местно-регионарно распространенных стадиях РМЖ. И все же анализ проведенных клинических испытаний не позволяет определить ту подгруппу больных с особенно благоприятным прогнозом (не исключая даже протоковую карциному in situ [15]), где можно было бы безопасно (с точки зрения качества местного контроля) отказаться от проведения послеоперационной лучевой терапии.

Несмотря на то, что консервативное лечение РМЖ с каждым днем завоевывает все новые позиции, остается ряд нерешенных проблем, в частности, вопрос о «чистоте» хирургических краев удаляемого препарата молочной железы при выполнении

органосохраняющего лечения. На сегодняшний день лишь относительно небольшое количество опубликованных исследований [4, 25], изучавших влияние статуса краев на последующий риск развития местного рецидива при проведении органосохраняющего лечения РМЖ, выявило значимый эффект ($p<0,05$) статуса краев на его развитие в сохраненной железе. В других же работах [3], где также рассматривалась эта проблема, данную тенденцию выявить не удалось. Однако считается предпочтительным, что больные с «чистыми» хирургическими краями все же ассоциируются с более низким уровнем развития рецидива в сохраненной молочной железе. Это особенно относится к пациенткам, имеющим опухоль, которая содержит E1C(+)-компонент. С другой стороны, в 50% случаев при выполнении реэксцизии у больных с «позитивными» краями удается найти остаточную резидуальную опухоль. В то же время женщины, у которых в краях резекции обнаружен даже одиночный микроскопически «позитивный» край, уже имеют повышенный риск развития рецидива в дальнейшем, и данной категории больных настоятельно рекомендуется реиссечение краев послеоперационной раны. The Joint Center for Radiation Therapy в Бостоне установил взаимосвязь между размером эксцизии, E1C(+)-компонентом опухоли и последующим риском развития рецидива в сохраненной молочной железе. У пациенток, опухоль которых не содержала EIC-компонента, размер резекции не коррелировал с последующим риском развития рецидива, как для опухолей, относящихся к категории T1, так и T2. В то же время было выявлено 3-4-кратное увеличение риска развития рецидива у женщин, имеющих E1C(+)-опухоли, которые подверглись «малой» резекции по сравнению с той же категорией больных, у которых объем оперативного вмешательства был расширен до большой резекции. Таким образом, пациентки, имеющие E1C(+)-опухоли, на сегодня относятся к группе риска развития рецидива в сохраненной молочной железе, особенно, когда края резекции «неизвестные» (т.е. не осмотрены патоморфологом).

С другой стороны, утверждается, что E1C(+)-опухоли значительно чаще имеют микроочаги опухоли в оставшейся ткани молочной железы, являясь преимущественно инвазивными (т.е. carcinoma in situ) и с большим расстоянием от первичного опухолевого узла, чем EIC-негативные опухоли. Это говорит о мультицентричности опухоли, что является противопоказанием для проведения консервативного лечения. Как известно, мультифокальность является относительным противопоказанием для проведения органосохраняющего лечения, так как все очаги удаляются в одном секторе. Поэтому наличие микроскопической мультицентрической болезни или резидуальной опухоли в оставшейся части молочной железы и служит главным аргументом для проведения адъювантной лучевой терапии после ограниченного хирургического вмешательства.

Недавние исследования показали, что риск мультицентричного рака возрастает с уменьшением возраста, у них же преобладает E1C(+)-компонент в опухолях, Значение «молодого» возраста, как прогностического фактора рецидива при ранних стадиях РМЖ, по-прежнему широко дискутируется при проведении консервативной терапии. На сегодняшний день нет точного объяснения увеличения риска развития рецидива в молочной железе у молодых женщин, подвергшихся консервативному лечению.

Также важным прогностическим фактором развития рецидива является степень злокачественности опухоли по Bloom-Richardson. У женщин, имеющих степень злокачественности опухоли I или П, местный рецидив развивается только у 5% в течение первых 5 лет по сравнению с 10% женщин, имеющих степень злокачественности опухоли III.

В настоящее время предпринято много попыток определить надежный метод оценки прогноза РМЖ во время первоначального лечения. EORTC признало главными факторами риска следующие:

1. Возрас і больных.
' Размер опухоли,
3 ( 'MIл ( гимфатических узлов.
4. Степень злокачественности опухоли по Bloom—Richardson.
5. ER-статус опухоли.

На основании различных комбинаций основных факторов риска бы - ин деке прогноза Nottingam, исполь lуя его, можно определить, с одной стороны, группу малого риска, где 15-летняя выживаемость составляет 80%, с другой стороны, группу высокого риска, у которой 15-летняя ныживаемостьпадаетдо 13%.

Датская группа (DBGC) определила группу риска у «постменопаузальных» женщин с учетом размера опухоли и состояния лимфатических узлов. На основании 3 поколений протоколов DBCG, у «постменопаузальных» женщин была определена группа «малого риска» [9]:

1. Инвазивная протоковая карцинома.
2. Возраст от 50 до 69 лет.
3. Размер опухоли 20 мм и менее.
4.1 степень злокачественности опухоли по Bloom-Richardson.
5. Отрицательный статус лимфатических узлов.
6. Отсутствие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов.

Таким образом, приведенные данные крупных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что консервативное лечение РМЖ (при соблюдении соответствующих правил отбора) не только не уступает по эффективности более широким хирургическим вмешательствам (в частности, мастэктомии), но имеет очевидные преимущества перед ними, так как не сопровождается столь выраженной психической травмой, функциональной неполноценностью верхней конечности и эстетическими потерями. Возможность сохранить молочную железу в процессе лечения РМЖ является крупнейшим достижением мировой клинической онкологии.

## Заключение

Оценивая результаты лечения по имеющимся историческим документам за все тысячелетия, можно сказать, что фактически оно было неэффективным и, как правило, носило симптоматический характер, т.е. было направлено на облегчение страданий (уменьшение боли, обработка опухолевых язв), но не продлевало жизнь заболевших. И только в конце XIX века наметился некоторый прогресс, когда Холстед, основываясь на представлении о преимущественно лимфогенном распространении рака, начал производить удаление не только молочной железы, но также большой грудной мышцы с целью гарантированного иссечения подмышечных и подключичных лимфатических узлов, нередко пораженных метастазами опухоли. Заметный прогресс в результатах лечения РМЖ в значительной мере связан с эволюцией взглядов о природе заболевания от механистической «центробежной» модели Холстеда до биологической «системной» модели Фишера. Главной составляющей, обеспечившей сокращение смертности от РМЖ в ряде стран, явился тотальный маммографический скрининг. Многолетний анализ демографических последствий тотального маммографического скрининга позволил уточнить биологическую гипотезу Фишера. Скрининг также сыграл решающую роль в хирургических принципах лечения в сторону значительного уменьшения объема вмешательства как на молочной железе (вплоть до секторальной резекции), так и на зонах регионарного метастазирования (удаление только сигнальных [sentinel] лимфатических узлов при N0).

## Литература

*Х.ДымарскийЛ.Ю.* Рак молочной железы. - М.: Медицина, 1980. - 192 с.

2. *Моисеенко В.М., Семиглавое В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб.: Грифон, 1997.-254 с.

3. *Портной СМ., Лактионов К.П., Барканов А.И.* Эффективноть органосохраняющих операций при раке молочной железы T1-2N0M0 // Вопр. онкол. - 1998. - Т. 4. - С. 439-442.

4. *Семиглазов В.Ф., Канаев СВ., Пожарисский КМ. и др.* Оргзносохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы. Методические указания. - СПб, 2001.

5. *Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш.,Арзуманов А.С.* Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). - Алматы, 2001. - 345 с.

6. *Холдин С.А., Дымарский Л.Ю.* Расширенные радикальные операции при раке молочной железы. - Л.: Медицина, 1975. - 232 с.

*l.AlbertiniJJ., Cox C, У'eatman T. et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1995. - Vol. 14. - P.A. 99.

8. Ariel I., Cleary J. Breast cancer. Diagnosis and Treatment. - New York.: McGraw-Hill Book Co., 1987.-P. 577.

9. Breasted J. The Edwin Smith Surgical Papyrus. - Chicago: University of Chicago Press, 1930.-Vol. 1,-P. 363-463.

10. Bland K.I., Copeland E.M. The Breast. - Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991. - P. 1128.

11. Blichert-Toft M.A. A Danish randomised trial comparing breast conservation with mastectomy in mammary carcinoma // Brit. J. Cancer. - 1990. - Vol. 62. - P. 12-15.

12. Cataliotti L., Distante V., RontiniM. etal. Role of axillary dissection in breast carcinoma// Chir. Ital. - 1995. -Vol. 47. - P. 23-31.

13. Donegan W.L., Spratt J.S. Cancer of the Breast. - London.: W.B. Saunders Co, 1995. - P. 860.

14. Farndon J.R. Breast Surgery. - London: W.D.Saunders Co, 2001. - P. 301.

15. Fisher B. Five year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with *or* without radiation in the treatment of breast cancer // New Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 665.

16. Giuliano A.E., KirganD.M.,Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // Ann. Surg. - 1994. - Vol. 220. - P. 391-401.

17. Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer // J. Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 15. - P. 2345-2350.

18. Haagensen C Diseases of the Breast. - Philadelphia: P.A. Saunders, 1986.

19. Halsted W.S. The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 // Johns Hopkins Hosp Bull. - 1895. - Vol.4.-P. 297.

20. Halsted W.S. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast// Ann Surg. - 1898. - Vol. 28. - P. 557.

21. Patey D.H., Dyson W.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type ol operation performed // Brit. J. Cancer. - 1948. - Vol. 2. - P. 7-13.

22. Semiglazov V.F.,TopuzovE.E., Bavli J.L. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage П-Ша breast cancer // Ann. Oncol. - 1994. - Vol. 5. - P. 591-595.

23. Urban J.A., Baker H.W. Radical mastectomy in continuity with en block resection oi the internal mammary lymth chain // Cancer (Philad.). - 1952. - Vol. 5. - P. 992-1008.

24. Van der Veen H., Hoekstra OS., Paul M.A. etal. Gamma-probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy // Brit. J. Surg. - 1994. - Vol. 81. - P. 1769-1770.

25. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer. - New Dehly, 19S8. - P. 164-170.

26. Veronesi U.,Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes // Lancet. - 1997. -Vol. 349. - P. 1864-1867.

# Глава 7
# Системная терапия операбельного рака молочной железы

*С.А. Тюляндин*

Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на самых ранних этапах имеются отдаленные микрометастазы, является основанием для проведения системной предоперационной или послеоперационной (адъювантной) терапии у больных операбельным раком молочной железы. Воздействуя на микрометастазы, системная эндокринная или цитостатическая терапия способна увеличивать безрецидивную и общую выживаемость этой категории больных. Рандомизированные исследования, проведенные в Европе и США в конце 70-х годов, убедительно показали, что химиотерапия улучшает прогноз больных пременопаузального возраста с наличием метастазов в региональных лимфатических узлах [4,17]. В середине 80-х годах назначение тамоксифена продемонстрировало улучшение отдаленных результатов лечения по сравнению с контролем в группе больных пожилого возраста [35, 39]. Эти результаты стимулировали поиск оптимальных режимов системной терапии и определение показаний к ее проведению в зависимости от факторов прогноза [11].

В сентябре 2001 г. стали доступны официальные рекомендации VII международной конференции по адъювантной терапии рака молочной железы, которая состоялась в феврале 2001 г. в Санкт Галлене (Швейцария) [27]. На этой конференции были рассмотрены важнейшие вопросы лечения операбельного рака молочной железы, которые послужили основой для выработки рекомендаций по проведению предоперационной и адъювантной терапии. Эти рекомендации и являются предметом рассмотрения данной работы.

## Системная адъювантная терапия. Прогноз и предсказание эффекта системной адъювантной терапии

Важнейшее отличие от прежних лет состоит в том, что сегодня всем операбельным больным раком молочной железы рекомендуется проведение системной адъювантной терапии. Важнейшими прогностическими факторами остаются наличие и число пораженных подмышечных лимфатических узлов. У больных с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы прогноз определяется размерами первичной опухоли (pT), степенью дифференцировки опухолевых клеток и возрастом больной. Выбор адъювантной терапии базируется, в первую очередь, на информации о чувствительности опухоли к гормональным воздействиям, определяемой по содержанию рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (РП) в опухолевой ткани. Считается, что опухоль потенциально гормоночувствительна, если поданным иммуногистохимического исследования даже 1% опухолевых клеток содержит рецепторы к стероидным гормонам. Остается неясным значение гиперэкспрессии

HER2/neu, мутации p53, маркеров пролиферативной активности и многих других факторов.

## Проведение адъювантной системной терапии у больных с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы

Больные с отсутствием метастазов в подмышечные лимфатические узлы могут быть разделены на группы низкого и высокого риска в зависимости от уровня РЭ в опухоли, размеров первичной опухоли, степени дифференцировки и возраста больной (табл. 1.7.1).

Выбор адъювантного лечения у больных с отсутствием метастазов в подмышечных лимфатических узлах зависит от группы риска (табл. 1.7.2). У больных с низкой степенью риска можно рекомендовать назначение тамоксифена или вообще отказаться от дополнительного лекарственного лечения. О правомочности последнего решения свидетельствуют результаты исследования Intergroup 102, по данным которого 5-летняя общая выживаемость больных с низкой степенью риска без адъювантной терапии составила 96% [31]. У больных с низким риском в пременопаузе изучается целесообразность выключения функции яичников с помощью аналогов LHRH, назначаемых на срок 2 года.

У больных с высокой степенью риска и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии (6 курсов AC, FAC или CMF) независимо от состояния менструальной функции. У больных в пременопаузе с положительными рецепторами считается обязательным проведение химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в течение 5 лет. Альтернативой химиотерапии у этой категории больных является выключение функции яичников с последующим назначением тамоксифена.

У больных в постменопаузе с положительными рецепторами основой адъювантной терапии является прием тамоксифена в течение не менее 5 лет. Вместе с тем, данные исследований NSABP-20 и Intergroup 102 свидетельствуют о целесообразности назначения химиотерапии всем больным с высоким риском, в том числе и при наличии менопаузы [20, 31]. Поэтому в рекомендациях Конференции отмечена возможность проведения химиотерапии с последующим назначением тамоксифена у больных в постменопаузе.

В старшей возрастной группе (старше 70 лет) основой адъювантной терапии должен быть тамоксифен. У больных с высоким риском и отсутствием РЭ и/или РП в опухоли может обсуждаться вопрос о назначении химиотерапии, при этом обязательно должны быть учтены общее состояние пациентки, сопутствующие заболевания и желание самой больной.

*Таблица 1.7.1*

**Прогностические группы больных раком молочной железы при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы [27]**

| Прогностические группы | Признаки |
|---|---|
| Низкий **риск** | РЭ+ и/или **РП+** при наличии **всех** ниже перечисленных признаков:<br>pT<2 см и<br>степень дифференцировки **1** и **возраст >35** лет |
| Высокий риск | **РЭ- и РП- или**<br>**РЭ+ и/или РП+ при наличии хотя бы одного** из ниже перечисленных признаков:<br>pT>2 см или степень дифференцировки **11-111 или возраст <35 лет** |

*Таблица 1.7.2*

**Рекомендации по проведению адъювантной терапии при отсутствии метастазов в подмышечные лимфатические узлы [27]**

| Менструальный статус | Низкий риск | Высокий риск |
|---|---|---|
| **Гормоночувствительные опухоли** | | |
| **Менструирующие** | Тамоксифен или ничего | Выключение функции яичников (или LHRH аналог) + **тамоксифен [±химиотерапия]** **или** химиотерапия + тамоксифен [±выключение функции яичников (или LHRH аналог)] **или** тамоксифен или выключение функции яичников (или LHRH аналог) |
| **Постменопауза** | Тамоксифен или ничего | Тамоксифен **или** химиотерапия + тамоксифен |
| **Гормонорезистентные опухоли** | | |
| **Менструирующие** | - | Химиотерапия |
| **Постменопауза** | - | Химиотерапия |

**Примечание: !] -** рекомендации, целесообразность которых оценивается в настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях.

## Проведение системной адъювантной терапии у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы

Прогноз больных раком молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы определяется, в первую очередь, числом пораженных лимфатических узлов. Тактика адъювантной терапии при наличии метастазов в подмышечных лимфатических узлах определяется состоянием менструальной функции и наличием РЭ и/или РП в опухоли (табл. 1.7.3). У больных в пременопаузе основой адъювантной терапии является химиотерапия. При числе метастазов в подмышечные лимфатические узлы менее 4 показано проведение 6 курсов антрациклин-содержащих комбинаций (CAF или AC) или 6 курсов классического CMF с пероральным приемом циклофосфана.

При наличии 4 и более метастазов необходима более длительная адъювантная химиотерапия. Этим больным можно рекомендовать 4 курса доксорубицина с последующим назначением 8 курсов CMF [42]. У больных с наличием положительных РЭ и/или РП показано назначение тамоксифена на срок не менее 5 лет. У больных с сохранной менструальной функцией и числом пораженных лимфатических узлов не более 3 в качестве адъювантной терапии допустимо выключение функции яичников с одновременным приемом тамоксифена.

Для больных в постменопаузе с положительными рецепторами основой адъювантной терапии является прием тамоксифена в течение 5 лет. Вместе с тем, как показали результаты соответствующих исследований, проведение 4 курсов химиотерапии антрациклин-содержащими комбинациями (AC или CAF) достоверно улучшает результаты лечения этой категории больных [1, 19]. Поэтому пациенткам в общем удовлетворительном состоянии с наличием 4 и более метастазов в регионарные лимфатические

*Таблица 1.7.3*

**Рекомендации** по **проведению адъювантной терапии у больных с метастазами в подмышечные лимфатические узлы [27]**

| | |
|---|---|
| **Гормоночувствительные опухоли** | |
| Менструирующие | Химиотерапия + тамоксифен [±выключение функции яичников (или LHRH аналог)]<br>или<br>выключение функции яичников (или LHRH аналог) + тамоксифен [±химиотерапия] |
| Постменопауза | Химиотерапия + тамоксифен<br>или<br>тамоксифен |
| **Гормонорезистентные опухоли** | |
| Менструирующие | **Химиотерапия** |
| Лостменопауза | Химиотерапия |

**Примечание:** [ ] - рекомендации, целесообразность которых оценивается в настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях.

узлы показано проведение на первом этапе химиотерапии с последующим приемом тамоксифена. Назначение тамоксифена (без химиотерапии) является достаточным для больных с числом метастазов в подмышечные лимфатические узлы менее 4 и высоким (более 50 фмоль/мг белка) содержанием рецепторов в опухоли. У больных в постменопаузе с отрицательными рецепторами показано проведение только адъювантной химиотерапии. Выбор режима адъювантной химиотерапии проводится в зависимости от числа пораженных подмышечных лимфатических узлов и аналогичен ранее описанному для больных в пременопаузе.

Больным пожилого возраста (старше 70 лет) при наличии РЭ и/или РП назначается только тамоксифен. В группе больных с высоким риском (отрицательные рецепторы, 4 и более метастазов в подмышечные лимфатические узлы) возможно проведение химиотерапии при общем удовлетворительном состоянии пациенток.

## Использование различных методов системной адъювантной терапии
### Выключение функции яичников

Выключение функции яичников различными методами у больных операбельным раком молочной железы с сохранной менструальной функцией убедительно продемонстрировало улучшение отдаленных результатов по сравнению с контролем [12]. Проведение только адъювантной химиотерапии является недостаточным для молодых больных с положительными РЭ, что обусловлено неполным подавлением функции яичников используемыми комбинациями цитостатиков [291. Выключение функции яичников сопровождается целым рядом серьезных непосредственных и отдаленных побочных эффектов, в связи с этим в последнее время происходит повсеместный отказ от выполнения овариоэктомии и переход к обратимой химической кастрации с помощью аналогов LHRH, например гозерелина. Введение гозерелина в дозе 2,8 мг подкожно каждые 4 недели в течение 2 лет с одновременным приемом тамоксифена в течение 5 лет обладает равной эффективностью по сравнению с адъювантной химиотерапией у больных с сохранной менструальной функцией и положительными стероидными рецепторами при числе метастатически пораженных лимфатических узлов не более 3 [3, 5, 8, 33, 34, 37, 38]. Считается оправданным назначение гозерелина и тамоксифена

молодым больным, у которых менструальная функция после проведения адъювантной химиотерапии сохраняется. Изучается оптимальная продолжительность назначения гозерелина (2, 3 или 5 лет).

## Тамоксифен

Тамоксифен является основным препаратом для проведения адъювантной гормонотерапии у больных раком молочной железы с наличием стероидных рецепторов в опухоли как у постменопаузальных больных, так и у пациенток с сохранной менструальной функцией [13]. Бытующий в России запрет на применение тамоксифена у больных с сохранной менструальной функцией опровергают результаты первого мета-анализа, опубликованного в 1988 г. [ 10]. У 4127 больных моложе 50 лет с положительными рецепторами гормонов в опухоли назначение тамоксифена привело к уменьшению риска развития рецидива на 19%, а риска смерти - на 13 %. Прием тамоксифена в суточной дозе 20 мг в течение 5 лет приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения (табл. 1.7.4). В настоящее время не получено доказательств того, что увеличение длительности приема свыше 5 лет улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости. Вместе с тем, показано, что даже позднее начало приема тамоксифена (более чем через 2 года после выполнения операции) улучшает отдаленные результаты у женщин с положительными рецепторами [9]. На основании существующего сегодня опыта рекомендуемая продолжительность приема тамоксифена составляет 5 лет.

Назначение тамоксифена не показано больным с рецептороотрицательными опухолями. Более того, совместное использование химиотерапии и тамоксифена у этой категории больных приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения [18, 32]. Эксперты посчитали необходимым подчеркнуть также, что пока применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена с адъювантной целью допустимо только в рамках клинических исследований и не может быть рекомендовано в широкой практике.

Однако скорее всего ингибиторы ароматазы вскоре займут прочное место в адъювантной гормонотерапии, поскольку уже на 24-й Международной конференции по раку молочной железы вСан-Антонио (декабрь 2001 г.) были сообщены предварительные результаты рандомизированного исследования ATAC [2], свидетельствующие об эффективности этой группы препаратов. В это исследование были включены 9366 больных операбельным (1-Й стадии) раком молочной железы с положительными или неизвестными РЭ и/или РП в состоянии менопаузы (отсутствие менструаций в течение последнего года). Все больные были разделены натри группы. Больные первой группы получали анастрозол (Аримидекс) 1 мг, второй - тамоксифен 20 мг, а третьей группы - комбинацию этих препаратов. Препараты принимались перорально ежедневно в течение 5 лет.

*Таблица 1.7.4*

Зависимость эффективности адъювантной терапии тамоксифеном от длительности ее проведения [13]

| Продолжительность приема тамоксифена | Число больных | Снижение риска | |
|---|---|---|---|
| | | прогрессирования | смерти |
| 1 год | 9128 | 18% | 10% |
| 2 года | 19622 | 25% | 15% |
| 5 лет | 8349 | 42% | 22% |

Первый анализ показал статистически значимое уменьшение частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов, а также контралатерального рака молочной железы и DCIS (уменьшение риска на 58%) при приеме анастрозола по сравнению с тамоксифеном. Анастрозол снижал риск прогрессирования по сравнению с тамоксифеном на 17% среди всех больных и на 22% - среди больных с положительными рецепторами. Комбинация анастрозола и тамоксифена не имела преимуществ перед тамоксифеном. Токсичность лечения была минимальной во всех группах, в то же время анастрозол значительно реже осложнялся маточными кровотечениями, приливами, прибавкой массы тела, тромбозами и тромбоэмболиями, раком эндометрия.

Таким образом, предварительные результаты этого исследования свидетельствуют о большей эффективности и лучшей переносимости анастрозола по сравнению с тамоксифеном. Проводимые в настоящее время исследования должны уточнить истинное значение ингибиторов ароматазы с сравнении с тамоксифеном в качестве адъювантной гормонотерапии. Снижение частоты контралатерального рака молочной железы делает перспективным изучение ингибиторов ароматазы, в частности анастрозола, в профилактической гормонотерапии у женщин с повышенным риском развития этого заболевания.

## Химиотерапия

Продемонстрировав, хотя и умеренное, но статистически значимое улучшение безрецидивной и общей выживаемости, антрациклин-содержащие комбинации постепенно вытесняют из адъювантной терапии комбинацию CMF. Так, по данным метаанализа 11 рандомизированных исследований с участием около 7000 больных, в которых сравнивалась эффективность CMF и антрациклин-содержащих комбинаций, последние уменьшают риск развития рецидива на 12 % и смерти на 11% по сравнению с CMF [14]. Это приводит к увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости на 3,2% (54,1 и 57,3% при использовании CMF и антрациклинов соответственно) и 5-летней общей выживаемости на 2,7% (68,8 и 71,5% при использовании CMF и антрациклинов соответственно). Оптимальная доза доксорубицина в комбинациях составляет 50-60 мг/м$^2$. Повышение дозы доксорубицина не улучшает результаты лечения, но увеличивает токсичность терапии, в то время как снижение дозы доксорубицина достоверно ухудшает показатели выживаемости [23, 30, 40]. Кроме того, оптимальным считается проведение 6 курсов адъювантной химиотерапии с включением антрациклинов, а не 4, как это было принято ранее [7, 24]. Классическая комбинация CMF с пероральным приемом циклофосфана в течение 14 дней может быть также использована при проведении адъювантной химиотерапии, особенно у больных с противопоказаниями к назначению антрациклинов или низким риском прогрессирования заболевания. Показано, что классический CMF с назначением перорального циклофосфана в течение 14 дней эффективнее суррогатных вариантов CMF с внутривенным введением циклофосфана [15, 26].

Молодой возраст больных (<35 лет) и число метастазов в подмышечных лимфатических узлах 4 и более свидетельствуют о высоком риске прогрессирования заболевания, несмотря на проведение стандартной адъювантной химиотерапии. В настоящее время таким больным может быть рекомендовано последовательное применение доксорубицина и CMF (табл. 1.7.5).

Адъювантное использование паклитаксела после нескольких курсов антрациклин-содержащих комбинаций стало популярным после публикации предварительных

*Таблица I 7.3*
Результаты 10-летнего наблюдения за больными раком молочной железы **с 4 и более метастазами в** подмышечные-лимфатические узлы: последовательное **и** альтернирующее **иазиачеиием доксорубицииа и CMF [42]**

| **Режим** | Безрецидивная **выживаемость** | **Общая выживаемость** |
|---|---|---|
| Доксорубицнн 75 мг/м$^{i}$ внутривенно х 3 нед х 4 курса CMF х 3 нел х 8 курсов<br>циклофосфан 600 мг/м$^{i}$<br>метотрексат 40 мг/м$^{r}$<br>5-фторураиил 600 мг/н$^{r}$ | 42%<br><br><br>p-0,002 | 58%<br><br><br>p-0,002 |
| CMF х 2/Доксорубицин х 1 х 3 нед х 12 курсов | 28% | 44% |

результатов одного рандомизированного исследования [30]. Однако последующий анализ, так же как и результаты другого рандомизированного исследования, не выявили улучшения отдаленных результатов от добавления паклитаксела, за исключением больных с отрицательными рецепторами. Поскольку при добавлении паклитаксела увеличивается продолжительность адъювантной химиотерапии, неизвестно, сам паклитаксел или увеличение продолжительности терапии ответственны за улучшение результатов в этой группе больных [7, 27].

## Системная предоперационная терапия

Для проведения системной предоперационной терапии чаще всего используется химиотерапия. Значение предоперационной гормонотерапии в настоящее время не определено. Использование тамоксифена у больных операбельным раком молочной железы старше 70 лет с положительными РЭ показало его недостаточную активность. Сравнение эффективности предоперационной терапии тамоксифеном и летрозолом выявило преимущество последнего в способности индуцировать непосредственный противоопухолевый эффект [15] Однако до сегодняшнего дня нет сведений об отдаленных результатах проведения предоперационной гормонотерапии: имеет ли она преимущества перед предоперационной химиотерапией? Ответы на этот и многие другие вопросы должны быть получены в результате проводимых в настоящее время рандомизированных исследований.

Целью предоперационной химиотерапии у больной операбельным раком молочной железы является уменьшение размеров опухоли с целью выполнения органосохраняющего лечения, а также воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания. В литературе сообщены результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных изучению роли предоперационной химиотерапии [41]. В большинстве из них было показано, что предоперационная химиотерапия не улучшает результаты лечения больных операбельным раком молочной железы по сравнению с адъювантной. В качестве иллюстрации в данной работе будут использованы данные наиболее представительного исследования NSABP B-18 [21,22]. В этом исследовании 1500 женщин, страдающих операбельным раком молочной железы, получали 4 курса химиотерапии комбинацией АС (доксорубицин 60 мг/м$^2$ и циклофосфан 600 мг/м$^2$ каждые 3 нед) до или после операции. В результате исследования были сделаны следующие выводы:

- эффективность предоперационной химиотерапии не уступает (но и не превосходит) результаты адъювантной химиотерапии. Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми для обеих групп (табл. 1.7.6):

*Таблица 1.7.6*

**Отдаленные результаты исследования NSABP B-18 [21, 22]**

| | 5-летняя безрецидивная выживаемость, % | 5-летняя общая выживаемость, % |
|---|---|---|
| Предоперационная химиотерапия | 67,3 | **80** |
| Адъювантная химиотерапия | 66,7 | **79,6** |
| Эффект химиотерапии:<br>полный<br>частичный<br>стабилизация и прогрессирование<br>морфологически полный | 75,9<br>63,5<br>**60,3**<br>83,6 | 81,5<br>**78,4**<br>76,9<br>87,2 |

- при проведении предоперационной химиотерапии полный эффект был зарегистрирован у 36% больных, частичный - у 43%, стабилизация - у 18% и прогрессирование - у 3%. При морфологическом исследовании у 13% больных была подтверждена полная резорбция опухолевой ткани. Эффект от химиотерапии коррелировал с продолжительностью безрецидивного периода, но не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни. Только в группе больных с морфологически подтвержденной полной регрессией было отмечено статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной и общей выживаемости;

- предоперационная химиотерапия позволила уменьшить стадию заболевания как за счет уменьшения размеров первичной опухоли (частота объективного эффекта первичной опухоли на химиотерапию составила 80%), так и подмышечных лимфатических узлов (полная клиническая регрессия отмечена у 73% больных с ранее пальпируемыми узлами, из них у 32% - морфологически подтвержденная). Частота обнаружения метастазов в подмышечных лимфатических узлах составила 41 % в группе предоперационной химиотерапии и 57% - в группе адъювантной химиотерапии. Все это позволило несколько повысить частоту выполнения органосохраняющих операций, которая составила 67 и 60% в группах предоперационной и адъювантной химиотерапии соответственно.

На основании результатов этого и других исследований экспертами Седьмой международной конференции по адъювантной терапии рака молочной железы был сделан вывод о том, что предоперационная химиотерапия не улучшает отдаленных результатов лечения, и в настоящее время ее проведение показано лишь тем больным, у которых невозможно выполнение органосохраняющей операции на первом этапе [27].

Означает ли это, что применение предоперационной химиотерапии не имеет перспектив? Отнюдь нет. Предоперационная химиотерапия может быть использована, в первую очередь, у больных, которым выполнение органосохраняющей операции на первом этапе не представляется возможным. В этом случае успешная предоперационная химиотерапия даст возможность выполнить подобную операцию. Исследование В-18 убедительно показало, что достижение морфологически подтвержденной полной регрессии опухоли достоверно улучшает отдаленные результаты лечения. Таким образом, полная морфологическая регрессия служит индикатором высокой чувствительности к проводимой химиотерапии не только первичного очага, но и отдаленных микрометастазов. Именно успешная элиминация отдаленных микрометастазов приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости. Становится очевидным, что целью проведения предоперационной химиотерапии является морфологически подтвержденное полное уничтожение первичной опухоли. Все остальные клинические эффекты не имеют принципиального значения.

Каким же образом мы можем повысить эффективность предоперационной химиотерапии? Существуют несколько путей решения этой проблемы:

- увеличение числа курсов предоперационной химиотерапии;
- использование современных эффективных противоопухолевых препаратов, например, таксанов;
- более тщательный отбор больных с факторами, предсказывающими высокую эффективность предоперационной химиотерапии;
- ранняя оценка эффективности проводимой предоперационной химиотерапии.

На 24-й ежегодной конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио (США) были сообщены предварительные результаты двух рандомизированных исследований по использованию предоперационной химиотерапии, которые позволяют оценить перспективность первых двух из вышеперечисленных подходов. Французские исследователи оценили целесообразность проведения 6 курсов химиотерапии с использованием комбинации доксорубицина (60мг/м$^2$) и паклитаксела (200 мг/м$^2$3 ч.) по сравнению с 4 курсами [25]. Увеличение количества курсов лечения на предоперационном этапе привело к повышению частоты достижения морфологически подтвержденных полных регрессий опухоли с 17 до 28%. Исследование NSABP-27 предполагает проведение 4 курсов предоперационной химиотерапии АС всем больным [36]. Во второй группе после выполнения операции будет проведено адъювантное лечение 4 курсами доцетаксела. В третьей группе лечение доцетакселом будет проведено на предоперационном этапе.

Исследование NSABP B-27 [36]
- АС х 4 курса -» операция
- АС х 4 курса -> операция -> доцетаксел х 4 курса
- АС х 4 курса •* доцетаксел х 4 курса -* операция

Сообщены непосредственные результаты проведения 4 курсов АС и сочетания 4 курсов АС и 4 курсов доцетаксела. Добавление доцетаксела и увеличение продолжительности предоперационной химиотерапии привело к двукратному увеличению числа морфологически полных регрессий опухоли с 14% для АС до 26% для АС + доцетаксел.

Предварительные результаты двух исследований подчеркивают перспективность интенсификации предоперационной химиотерапии за счет увеличения числа курсов лечения и включения новых эффективных цитостатиков. Увеличение числа морфологически полных эффектов должно привести к значительному улучшению отдаленных результатов у больных с морфологически полной резорбцией опухоли.

## Заключение

Стратегия и тактика системной предоперационной и адъювантной терапии у больных раком молочной железы постоянно совершенствуются. Многие нерешенные вопросы являются стимулом для планирования многоцентровых рандомизированных исследований. Итогом такого рода исследований стала рекомендация проведения адъювантной системной терапии всем больным операбельным раком молочной железы независимо от менструального и рецепторного статуса, а также состояния подмышечных лимфатических узлов. Подчеркивается возрастающая роль выключения функции яичников у больных с сохранной менструальной функцией. В ежедневную практику входят новые препараты, мишенями которых являются рецепторы факторов роста,

переносчики сигналов, регуляторы клеточного цикла, ингибиторы апоптоза и акгиогенеза. Показано, что эти препараты обладают не только самостоятельной противоопухолевой активностью, но способны в значительной степени усиливать эффект других противоопухолевых препаратов. Важнейшим инструментом для получения новых сведений об эффективности того или иного лечебного подхода, тестирования новых идей и теорий являются рандомизированные исследования с широким международным участием. Результаты подобных исследований позволяют надеяться на то, что в ближайшие годы онкологи получат в свои руки новые эффективные лекарственные препараты, применение которых на предоперационном этапе или адъювантно предотвратит прогрессирование болезни и смерть у наибольшего числа больных.

## Литература


1. *AlbainK.S., Green S., Osborne K. et al.* Tamoxifen versus cyclophosphamide, adriamycin and 5-FU plus either concurrent or sequential tamoxifen in postmenopausal, receptor-positive, node-positive cancer: a Southwest Oncology Group phase HI intergroup trial (SWOG-8814, INT-0100) // Proc. ASCO. - 1997. - Vol. 16. - P. 128a.

2. *Baum M.* On behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. - 2001. Vol. 69. - P.210(abstr. 8).

3. *Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al.* Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-perimenopausal breast cancer patients: Results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 Randomized Trial / / J. Clin. Oncol. - 2000. Vol. 18. - P. 2718-2727.

4. *Bonadonna* C, *Brussamolino E., Valagussa P. et at.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N. Engl. J.Med. - 1976. -Vol. 294. - P. 405-410.

5. *Castiglione-GertschM., Price K.N., Nasi M.L. et al.* Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) postmenopausal breast cancer patients (Pts) who receive tamoxifen (TAM)? First results of IBCSG Trial IX // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - P. 73a (abstr. 281).

6. *Colleoni M., Bonetti M., Coates A.S. et al.* Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors: The International Breast Cancer Study Group / / J . Clin. Oncol. -2000. - Vol. IS. - P. 584-590.

7. *Colleoni M., Gelber R.D., Gelber S. et al.* How to improve timing and duration of adjuvant chemotherapy //Breast. - 2001. - Vol. 10. - P. 101-105.

8. *Davidson N., O'Neill A., VukovA. etal.* Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101) // Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18. - P. 67a (abstr. 249).

9. *Delozier T., Switsers O., Genot J. Y. et al.* Delayed adjuvant tamoxifen: Ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial) // Ann. Oncol. - 2000.-Vol. 11. - P . 515-519.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and cyt toxic therapy on mortality in early breast cancer: an overview of 61 randomized trials among 28 81« women// N.Engl. J.Med.- 1988. - Vol. 319. - P. 1681-1692.

11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast can cer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrence: and 24,000 deaths among 75,000 women // Lancet.- 1992. - Vol. 339. - P. 1-15-71-85

12. Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast eance Overview of the randomized trials// Lancet. - 1996. - Vol. 348. - P. 1189-1196."

13. Early Breasl Cancer Trlallsts' Collaborative Group: Tamoxifen for early bi overview of the randomized trials // Lancet.- 1998. - Vol. 351. - P, 1461-1467.

14. Early Breast Cancer Trialists" Collaboi alive Group: Polychernotherapy for early brea \i overview of the randomized trials // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 930-942.

15. *Elermann* U'., *Paepke S.,Appfelstaedt J. et al,* Preoperative treatment of postmeno al breast cancer patients with ietrozole; a randomized double-blind multicenter study // Ann. Oncol. - 2001.-Vol. 12.-P. 1527-1532.

16. *Engelsman E., Klijn J.C., Rubens R.D. et al.* «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer: An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808) / / Europ. J. Cancer. - 1991. - Vol. 27. - P. 966-970.

17. *Fisher B., Carborne P., Economou S.G. et al.* L-phenylalamine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings // N. Engl. J. Med. - 1975. - Vol. 292. - P. 117-122.

18. *Fisher B., Redmond C, Brown A. et al.* Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial / / J . Clin. Oncol. - 1986. - Vol. 4. - P. 459-471.

19. *Fisher B., Redmond C, Legault-Poisson S. et al.* Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16 // J. Clin. Oncol. - 1990. - Vol. 8. - P. 1005-1018.

20. *Fisher B., Dignam J., DeCiltis A. et al.* The worth of chemotherapy and tamoxifen over tamoxifen alone in node negative patients with estrogen-receptor positive invasive cancer: first results from NSABP B-20 // Proc. ASCO. - 1997. - Vol. 16. - P. 1a.

21. *Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al.* Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women With Operable Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / / J . Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 15. - P. 2483-2493.

22. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer / / J . Clin. Oncol. - 1998. -Vol. 16. - P. 2672-2685.

23. French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial / / J . Clin. Oncol. -2001. -Vol. 19. - P. 602-611.

24. *Fumoleau P., Bremond A., Kerbrat P. et al.* Better outcome of premenopausal node-positive breast cancer patients treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: Eight year follow-up results of FASG 01 //Proc. ASCO. - 1999.-Vol. 18. - P. 67a (abstr. 252).

25. *Fumoleau P., Tubiana-Hulin M., Romieu G. et al.* A randomized phase II study of 4 or 6 cycles of Adriamycin /Taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. Special issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001. - Vol. 69. - P. 298 (abstr. 508).

26. *Goldhirsch A., Colleoni M., Coates A.S. et al.* Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: Are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG) / / Ann. Oncol. - 1998. - Vol. 9. - P. 489-493.

27. *Goldhirsch A., Francis P., Castiglione-Gertsch M. et al.* Taxanes as adjuvant for breast cancer / / Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 507 (letter).

28. *Goldhirsch A., Glick G.H., Gelber R.D. et al.* Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer / / J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 3817-3827.

29. *Goldhirsch A., Gelber R.D., Yothers F. et al.* Adjuvant treatment of very young women with breast cancer: Need for tailored treatments / / J. Nat. Cancer Inst, (in press).

30. *Henderson I.C., Berry D., Demetri G. et al.* Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive primary breast cancer (BC) //Proc. ASCO.-1998.-Vol. 17.-P. 101a (abstr. 390A).

3i. *Hutchins L., Green S, Ravdin P. et al.* CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: first results of Intergroup trial INT 0102 // Proc. ASCO. - 1998. - Vol. 17. - P. la (abstr.).

32. International Breast Cancer Study Group: Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients // J. Clin. Oncol. - 1997.-Vol. 15.-P. 1385-1394.

33. *Jakesz R., Hausmanlnger H., Samonigg H. et al.* Comparison of adjuvant therapy with tamoxifen and goserelin vs CMF in premenopausal stage I and II hormone-responsive breast cancer patients: Four-year results of Austrian Breast Cancer Study Group (ABCSG) Trial 5 // Proc ASCO. - 1999. - Vol. 18. - P. 67a (abstr. 250).

34. *Jonat W.* Node positive breast cancer: Preliminary efficacy, QOL and BMD results from the ZEBRA Study - The ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) Trialist's Group // Breast Cancer Res. Treat. - 2000. - Vol. 64. - P. S29 (abstr. 13).

35. Nolvadex Adjuvant Trial Organization. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer// Brit. J. Cancer. - 1988. -Vol. 57. - P. 608-611.

36. NSABP Investigators. The effect of primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP protocol B-27. Breast Cancer Research and Treatment. Special issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001. - Vol. 69.-P. 210 (abstr. 5).

37. *Roche H.H., Kerbrat P.P., Bonneterre J.* Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients with positive hormone receptors and 1-3 node-positive tumors: results of the FASG 06 Trial // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - P. 72a (abstr. 279).

38. *Rutqvist L.E.* Zoladex and tamoxifen as adjuvant therapy in premenopausal breast cancer: a randomized trial by the Cancer Research Campaign (C. R. C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, the South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Intervene in Oncologia (G. I. V. I. O) // Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18.-P. 67a (abstr. 251).

39. Scottish Cancer Trials Office. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer // Lancet. - 1987. - Vol. 2. - P. 171-175.

40. *Wood W.C., Budman D.R.,KorzunA.H. et al.* Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 1253-1259.

41. *Wolff A.C, Davidson N.E.* Primary Systemic Therapy in Operable Breast Cancer // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 1558-1569.

42. *Zambetti M, Valagussa P.* Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results // J. Amer. Med. Assoc. - 1995.-Vol. 273.-P. 542-547.

# Глава 8
# Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы

*С.В.Канаев*

Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака молочной железы. Как показано в рандомизированном исследовании [8] NSABP-B-17 (National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project), при раке молочной железы in situ, 5-летняя актуариальная частота локальных рецидивов оказалась равной 20,9% в группе (391 женщина), в которой была сделана только органосохраняющая операция, и 10,4% (399 пациенток) там, где хирургическое вмешательство сочеталось с послеоперационной радиотерапией.

Ряд рандомизированных исследований (табл. 1.8.1) свидетельствует о том, что послеоперационное облучение снижает частоту локального рецидивирования при органосохраняющем лечении рака молочной железы I—II стадий.

Важным представляется вопрос о величине оптимального интервала между хирургическим вмешательством (органосохраняющее лечение) и началом послеоперационного облучения. Эта проблема специально изучалась [23] в одном из исследований Harvard Joint Center for Radiation Therapy (JCRT), в которое были включены только пациентки (673 женщины) с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах, не получавшие химиотерапию. Пятилетняя частота локальных рецидивов составила 13%, если лучевая терапия начиналась в пределах 4 нед, 8% - 5-8 нед. В принципе считается вполне благоразумным [27] начинать облучение через 7-8 нед после органосохраняющей операции при локализованном (I-II стадии) раке молочной железы в тех случаях, когда больные не получают химиотерапии.

Одними из факторов, которые играют важную прогностическую роль в лечении локализованного рака молочной железы, являются наличие или отсутствие EIC-компонента (extensive intraductal component - распространенный внутрипротоковый

*Таблица 1.8.1*

**Оценка эффективности послеоперационной радиотерапии при органосохраняющем лечении рака молочной железы I—II стадий**

| Исследование | Время проведения исследования (годы) | Число больных | Длительность прослеживания (мес) | Состояние лимфатических узлов | Частота локальных рецидивов (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Операция | Операция + облучение |
| | 1976-1984 | 1137<br>736<br>401 | 144 | 35% N+<br>N-<br>N+ | 37<br>34<br>43 | 11<br>13<br>6 |
| | 1985-1991 | 585 | 68 | 23% N+ | 24 | 6 |
| | 1981-1990 | 391 | 82 | 34% N+ | 35 | 12,5 |

**Примечание.** В графе «исследование» цифры в скобках показывают номер ссылки на цитируемое исследование в списке литературы. NSABP - National Surgical Adjuvant Bowel and Brest Project. «N-» - аксиллярные лимфатические узлы не поражены; «N+» - в аксиллярных лимфатических узлах определяются метастазы.

компонент), а также характеристика краев послеоперационной раны. По данным, полученным в JCRT [13], где проводилось органосохраняюшее лечение в сочетании с послеоперационным облучением, 5-летняя частота локальных рецидивов при отсутствии E1C(-)-компонента и наличии «негативных» краев, т.е. не содержащих опухолевых клеток, составила 1%, «позитивных», в которых обнаруживаются клетки рака - 19%, а в группе с E1C(+)-компонентом - 14 и 42% соответственно. В исследовании из Stanford University [28] 5-летняя частота локальных рецидивов при E1C(+)-компоненте и «негативных» краях - 0%, «позитивных» - 21 %, а у женщин с E1C(-)-компонентом - 1 % и 11 % соответственно.

В случае, если при раке молочной железы 1-Й стадии выполнена органосохраняющая операция с аксиллярной лимфодиссекцией II уровня и принято решение о проведении адъювантной радиотерапии, то облучается вся оставшаяся часть молочной железы.

Позиция о возможности радиационного воздействия только на ограниченную часть молочной железы, которая непосредственно окружала опухоль, вряд ли приемлема. В Christie Hospital в Манчестере [25] в рандомизированном исследовании (708 женщин) показано, что 7-летняя частота рецидивов в молочной железе, когда облучается только часть ее, составляет 14%, а если вся молочная железа - 7%.

Когда удаленные аксиллярные лимфатические узлы не поражены, либо метастазы обнаруживаются не более, чем в 1-3 из них, радиационное воздействие на аксиллярную область обычно не производится [23]. Если метастазы имеются в 4 и более пораженных лимфатических узлах, то возможно облучение как аксиллярной области, так и надключичной, т.е. апикальных лимфатических узлов (рис. 1.8.1). Причем, как полагает A. Recht [23], такой вариант более оправдан в случаях очень интенсивного поражения аксиллярных лимфатических узлов или неадекватно сделанной лимфодиссекции. При отсутствии перечисленных факторов A. Recht [23] полагает допустимым ограничиться лишь радиационным воздействием на надключичные (апикальные) лимфатические узлы. Подобная позиция представляется вполне оправданной, так как, по данным Американского колледжа хирургов [19], хорошо известно (рис. 1.S.2), что существует отчетливая зависимость между количеством метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов и выживаемостью женщин, страдающих раком молочной железы.

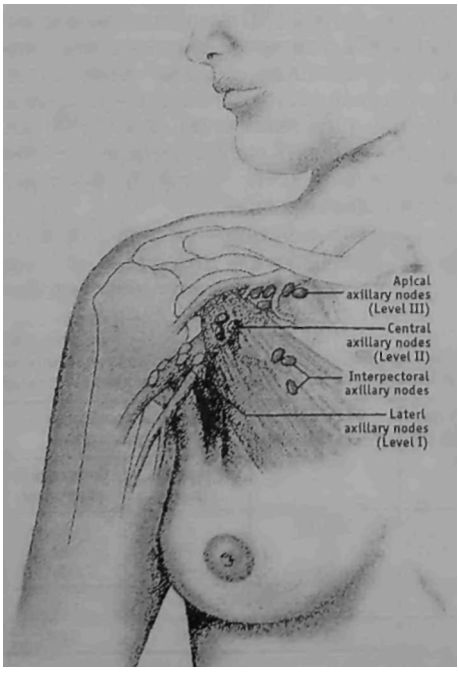



Рис. 1.8.1. Уровни лимфодиссекции аксиллярных лимфатических узлов.

Обычно [12, 22] для больных с «негативными» краями резекции суммарная очаговая доза (СОД) на молочную железу составляет 50 Гр, разовая очаговая доза (Р°Д) " L⁸"² ГР' Однако, Даже В ТЛКИХ случаях, как было продемонстрировано

в рандомизированном исследовании из Лиона [26], добавление 10 Гр на ложе опухоли за 4 фракции после завершения лучевого лечения на всю молочную железу несколько уменьшает 5-летнюю частоту локальных рецидивов с 4,5 до 3,6%.

Для большинства больных раком молочной железы I–II стадии A. Recht [23] предлагает следующую схему осуществления радиотерапии:

- молочная железа - СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр х 5 раз в неделю);
- добавочно на ложе опухоли - СОД 16 Гр (РОД 2 Гр х 5 раз в неделю);
- аксиллярные лимфатические узлы - СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр х 5 раз в неделю);
- надключичное поле - СОД 45 Гр (РОД 1,8 Гр х 5 раз в неделю).

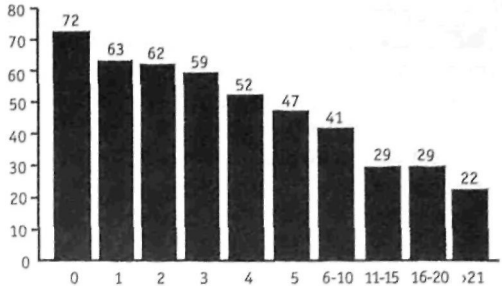



**Рис. 1.8.2. Зависимость между 5-летней выживаемостью женщин, страдающих раком молочной железы, и числом пораженных аксиллярных лимфатических узлов.**
По оси абсцисс - количество метастатически измененных аксиллярных лимфатических узлов, по оси ординат - выживаемость больных раком молочной железы (в %).

Как показывает обзор [23] довольно большого количества исследований, сочетание адъювантной химиотерапии или тамоксифена с послеоперационным облучением при органосохраняющем лечении рака молочной железы I—II стадии уменьшает количество рецидивов по сравнению с использованием одного радиационного воздействия. Так, например, в рандомизированное исследование NSABP-B-06 [11] были включены 1843 женщины с I—II стадией рака молочной железы, подвергнутые аксиллярной лимфодиссекции. У 6% больных с метастатически измененными аксиллярными лимфатическими узлами через 8 лет после начала лечения (лампэктомия + облучение + мелфолан и 5-фторурацил) отмечались локальные рецидивы, в то время как они обнаруживались у 12% женщин с неизмененными аксиллярными лимфатическими узлами, которым была проведена лампэктомия с последующим облучением без химиотерапии. Следовательно, сочетание лампэктомии с облучением и химиотерапией представляет собой оптимальный вариант лечения.

В исследовании NSABP-B-14 [9] было показано, что у пациенток с непораженными лимфатическими узлами и наличием рецепторов к эстрогенам (ЭР+), которым назначался тамоксифен после хирургического вмешательства и его прием продолжался как в период облучения, так и после него, 10-летняя частота локальных рецидивов составила 3,4% (530 женщин), если тамоксифен не применялся - 10,3% (532 женщины).

В настоящее время нет согласия в том, в какой последовательности после операции предпочтительнее назначать химиотерапию и облучение. В работе, выполненной в JCRT и Dunce Farber Cancer Institute [23], в рандомизированном исследовании попытались сравнить два варианта адъювантного лечения после органосохраняющей операции при локализованном раке молочной железы. В первом случае больным назначали 4 цикла химиотерапии, а затем осуществляли облучение, во втором - вначале проводили облучение, а потом химиотерапию. Создалось впечатление, что задержка лучевого лечения способна повести к увеличению вероятности частоты местно-регионарных рецидивов, а удлинение интервала между операцией и началом химиотерапии может быть ответственным за повышение частоты отдаленных метастазов.

В целом, как показывает опыт JCRT [23], частота локальных рецидивов остается практически в тех же пределах, если облучение осуществляется до химиотерапии (7%) или после нее (7%).

W.F. Har'

-ИВОВСОС,

'ной жел<
иотерапни
чсвое лечение необходимо начинать i: i 12-
16 Ht вслучае. мости, химиоте

В I: re(1-3lnp
явит о протокового раю
11 7 больных с размерам 1
с 1 января 1985 г. до 1 июня 1997 г.
Хирургически выполнялось в объеме широкой сектор.
**ИИ** (77 женщин из 3171 иентарной резекции, дополненной аксиллярной
:екцией 11 уровня в подавляющем большинстве случаев (240 из 317 пациенток).
ым лечением больные получали химиотерапию и гормонотерапию.
Ра.; я проведена 149 женщинам, из них только оставшаяся молочная же-
облучена в СОД 50-60 Гр (РОД 2 Гр х 5 раз в неделю) у 80, а у 69 - лучевому
I СОД 40-50 Гр, РОД 2 Гр х 5 раз в неделю) подверглись и зоны регионар-
;ег;к-тазирования.

В данном исследовании основным фактором, определяющим влияние облу
на отдаленные результаты лечения, оказалась величина опухоли. Как видно из ;
1.8.3, 5-летняя частота рецидивов при размерах опухоли менее I см статистически не
различалась и в группе женщин, подвергнутых радиационному воздействию, и среди
лучал его. Совершенно иная картина наблюдалась у больных с опухоля-
; ючительно. У них послеоперационное лучевое лечение (табл. 1.8.4)

*Габл*

Частота локальных рецидивов при различной длительности послеоперационной химиотерапии, проводимой до начала лучевого лечения, при органосохраняющем лечении рака молочной железы I-Ц стадий

| Исследование | Время исследования (годы) | Длительность (мес) | Частота локальных рецидивов (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Длительность химиотерапии (нед.) | | |
| | | | 0 4 | 12 | 18* |
| NSABP-3-15 [18] | | 96 | .2 0 4 ) | 10% (- | - |
| SSABP-5 | | K | 116) | : 'П2) | - |
| ISCSO;!! [31] | -1993 | | | 6% [4 ·: 9 | - |
| EBCSGVI [31] | | « | | | ИЗ] |

**Примечание.**

*Таблица 1.83*

Частота **рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли < 1 см (91 женщина)**

| **Тип рецидива** | Контроль | Облучение | P |
|---|---|---|---|
| Реиидив в послеоперационном рубце | 0/51 | 1/40 (2,5%) | >O,05 |
| Рецидив в другом квадранте железы | 3/51 (5,9%) | 2/40 (5%) | >0,05 |
| Рецидив в молочной железе | 3/51 (5,9%) | 3/40 (7,5%) | >0,05 |
| Рецидив в регионарных лимфатических узлах | 2/51 (3,9%) | 2/40 (5%) | >0,05 |
| Местно-регионарный рецидив | 5/51 (9,8%) | 5/40 (12,5%) | >0,05 |

*Таблица 1.8.4*

**Частота возникновения рецидивов рака молочной железы у больных с размером опухоли от 1 до 2,5 см включительно (226 женщин)**

| **Тип рецидива** | **Контроль** | **Облучение** | **P** |
|---|---|---|---|
| Рецидив в послеоперационном рубце | 3/117 (2,6%) | 1/109 (0,9%) | >0,05 |
| Рецидив в другом квадранте железы | 5/117 (4,3%) | 0/109 | >0,05 |
| Рецидив в молочной железе | 8/117 (6,8%) | 1/109 (0,9%) | >0,05 |
| Рецидив в регионарных лимфатических узлах | 3/117 (2,6%) | 1/109 (0,9%) | >0,05 |
| Местно-регионарный рецидив | 11/117 (9,4%) | 2/109 (1,8%) | >0,05 |

способствовало отчетливому сокращению числа местно-регионарных рецидивов с 9,4 до 1,8% и достоверному ($p<0,05$) повышению 5-летней безрецидивной выживаемости с 91,0 ± 4,1% до 97,8 ± 1,6% (рис. 1.8.3).

Исходя из полученных нами результатов, мы считаем, что радиационное воздействие на молочную железу, включая зоны регионарного метастазирования или без них, у больных раком молочной железы pTl N0M0 с размером опухоли 1 см и менее не способствует снижению частоты местного рецидивирования. В то же время при опухолях более 1 см, но не превышающих 2,5 см (pT1-2 N0M0), облучение приводит к достоверному ($p<0,05$) уменьшению процента местно-регионарных рецидивов и соответствующему увеличению безрецидивной выживаемости.

Основываясь на результатах только что разобранного рандомизированного исследования, а также тщательного анализа литературы, сотрудники нашего Института [3] составили методические указания «Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1 -2 N0M0)», утвержденные Минздравом России в 2001 г. В этом документе рекомендуется адъювантную послеоперационную лучевую терапию назначать при размере опухоли от 1 до 2,5 см в диаметре. Ее начинают не позднее 6-8 нед с момента выполнения хирургического вмешательства.

Важным моментом (рис. 1.8.4) при осуществлении органосохраняющей операции является адекватное выполнение аксиллярной лимфодиссекции II уровня, ибо даже при малых размерах опухоли молочной железы наличие метастазов в аксиллярных лимфатических узлах вполне вероятно [6].

Облучение проводится на гамма-терапевтических аппаратах или на низкоэнергетических линейных ускорителях электронов с использованием классического фракционирования (2 Гр х 5 раз в неделю) в суммарной очаговой дозе на оставшуюся молочную железу 50 Гр (25 фракций с тангенциальных полей).

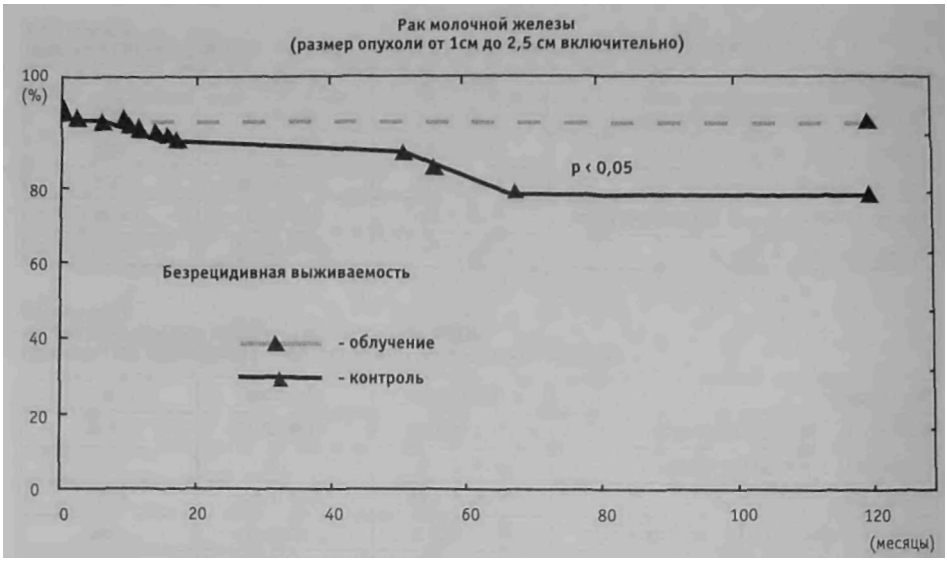



**Рис. 1.8.3. Безрецидивная выживаемость у больных раком молочной железы (pT1-2 N0M0), получавших послеоперационную лучевую терапию и не подвергавшихся лучевому воздействию.**

Проведение адъювантной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования при адекватно выполненной аксиллярной диссекции II уровня в случае отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов (pNO) является нецелесообразным, так так не улучшает эффективности лечения.

В случае наличия E1C(+)-компонента опухоли следует делать дополнительное облучение ложа опухоли пучком электронов по 2 Гр ежедневно х 5 раз в неделю до СОД 10-16 Гр.

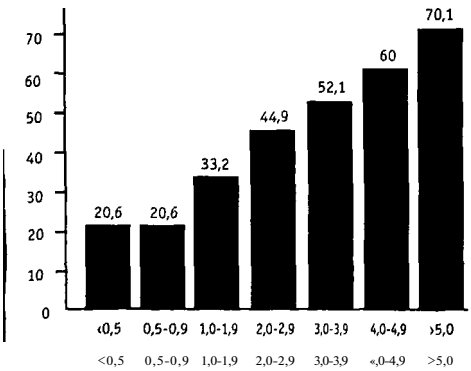



**Рис. 1.8.3. Частота вовлечения аксиллярных лимфатических узлов в зависимости от размера опухоли в молочной железе.**
По оси абсцисс - размер опухоли в молочной железе (в см), по оси ординат - частота метастатических изменений в аксиллярных лимфатических узлах (в %).

Увеличение интервала между хирургическим вмешательством и началом лучевой терапии повышает риск развития рецидива в сохраненной молочной железе.

Применение адъювантного радиационного воздействия в ряде случаев сопровождается уменьшением пигментации кожи, появлением телеангиэктазий, фиброзом ткани молочной железы с последующим смещением соска и уменьшением ее контура, что может привести к неудовлетворительным косметическим результатам.

После адъювантной лучевой терапии теоретически нельзя исключить возникновения через 10-15 лет и более индуцированных опухолей в контралатеральной молочной железе и вторичных опухолей другой локализации.

1 [е меньшую роль, чем при .печении локализованного рака молочной железы (I" II гии), радиационное воздействие играет и в терапии рака молочной железы III < чин. Если у таких женщин принимается решение начать лечение с МЭСТЭКТОМИИ, г.е. опухоль операбельна, то, как показывают результаты рандомизированных ис< дованип, в программу лечения должны включаться и химиотерапия, и облучение.

Хотя в обычной клинической практике после мастэктомии обычно проводится химиотерапия, а затем лучевое лечение, *некоторые авторы считают, что более пред-* почтительно, чтобы за мастэктомией следовало радиационное воздействие, а затем химиотерапия, A.U. Buzdar и соавт. [5] сообщают о том, что 10-летняя актуриальная частота рецидивов равнялась 16% у женщин, начавших программу лечения с химиотерапии, и 8% - с облучения. Но надо отметить, что с такой позицией согласны далеко не все.

Желательно, чтобы после мастэктомии, когда предполагается применение и химиотерапии, и радиационного воздействия, последнее осуществлялось не позднее, чем через 6 мес после мастэктомии. В частности, T.A. Buchholz и соавт. [4] показали, что 5-летняя актуриальная частота рецидивов была у 23% у женщин, подвергнутых облучению через 6 мес и более после мастэктомии, и 5% - у тех, кто получил его в пределах 6 мес.

В настоящее время все большее количество клиницистов предпочитают начинать лечение местнораспространенного рака молочной железы с неоадъювантной химиотерапии. В подобной ситуации возможно несколько вариантов [17].

*Вариант I:* если назначение неоадъювантной химиотерапии привело к полному или частичному эффекту и выполняется хирургическое вмешательство (мастэктомия, органосохраняющая операция), то радиационное воздействие осуществляется следующим образом:

- грудная стенка/молочная железа - 50 Гр;
- надключичные лимфатические узлы - 50 Гр;
- парастернальные лимфатические узлы - 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы, если имелось их интенсивное поражение - 50 Гр.

Добавочная доза на послеоперационный рубец, ложе опухоли - электроны - 10 Гр.

*Вариант II:* нет ответа на неоадъювантную химиотерапию или наблюдается прогрессирование заболевания; мастэктомия планируется после благоприятного ответа на лучевое лечение:

- молочная железа - 50 Гр;
- надключичные лимфатические узлы - 50 Гр;
- парастернальные лимфатические узлы - 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы - 50 Гр.

Добавочная доза на основную часть опухоли, если она все еще остается неоперабельной - 10-16 Гр.

*Вариант III:* прогрессирование или нет ответа на неоадъювантную химиотерапию, мастэктомия не предполагается после облучения:

- молочная железа - 50 Гр;
- надключичные лимфатические узлы - 50 Гр;
- парастернальные лимфатические узлы - 50 Гр;
- аксиллярные лимфатические узлы - 50 Гр.

Добавочная доза на основную часть опухоли - 20-26 Гр.

В тех случаях, когда по данным эксцизионной биопсии в результате неоадъювантной химиотерапии не остается никаких признаков опухоли, рекомендуется внимательно

рассмотреть вопрос о возможности выполнения органосохраняющеи операции. Такая же ситуация возникает, если гистологическое исследование материала, полученного при эксцизионной биопсии, свидетельствует о наличии только микроскопических остатков опухоли, или произошло резкое уменьшение объема опухоли. В этих случаях послеоперационное радиационное воздействие осуществляется по варианту I.

## Литература


1. *Канаев СВ., Семиглазов В.Ф., Бугрова И.Л., Власов А.Н.* Оценка эффективности адъювантной лучевой терапии в консервативном лечении ранних стадий рака молочной железы pT1-2 N0M0// Вопр.онкол. - 1999. - N 5. - С. 511-515.

2. *Семиглазов В.Ф., Канаев СВ., Бугрова И.Л.* Промежуточные результаты рандомизированного исследования «Оценка роли адъювантной лучевой терапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы»//Вопр.онкол. - 1998. - N4. - С. 414-421.

3. *Семиглазов В.Ф., Канаев СВ., Пожарисский КМ. идр.* Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1-2 N0M0). Методические указания. - СПб., 2001.-13 с.

4. *Bttchholz T.A., Austin-Seymour MM., Moe R.E. et al.* Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys. - 1993. -Vol. 26.- P. 23.

5. *Buzdar A. U'., Kau S. W., Smith T.L.et al.* The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer// Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 71.-P. 3680.

6. *Carther C.L., Allen C, Henson D.E.* Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 27,740 breast cancer cases// Cancer (Philad.). - 1989. - Vol. 63. - P. 181.

7. *Fisher B., Anderson S., Redmond CK. et al.* Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or withou irradiation in the treatment of breast cancer/ / N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 1456.

*S.Fisher B., Constantino J., Redmond C etal.* Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer// N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol.- 328.-P. 1581.

9. *Fisher B., Dignam J., Bryant J. et al.* Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors// J. Nat. Cancer Inst. - 1996. - Vol. 88. P. 1529.

10. *Fisher B., Redmond C, Legault-Poisson S. et al.* Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16// J. Clin. Oncol. - 1990. - Vol. 8. - P. 1005.

11. *Fisher B., Redmond C, Poisson R. et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer//N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 320. - P. 822.

12. *Fowble B., Goodman R., GlickJ.,RosatoE.* Breast Cancer Treatment: A Comprehensive Guide to Management. - St. Louis: Mosby-Year Book, 1991.

13. *Gage I., Schnitt S.J., Nixon A.I. et at.* Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy// Cancer (Philad.). - 1996. - Vol. 78.-P. 1921.

14. *Grohn P., Heinonen* £., *Klefstrom P., Tarkkanen J.* Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer// Cancer (Philad.). - 1984. - Vol. 54.- P. 670.

15. *Hartsell W.F., Recine D.C., Griem K.L., Murthy A.K.* Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence// Cancer (Philad.). - 1995. - Vol, 76. - P. 2497.

16. *Klefstrom P.. Grohn P., Heinonen E. et at.* Adjuvant posiopei chemotherapy, and immunotherapy in Stage III breast cancer// Cancer (Philad.). - 1987. - vol. 60 P 93

17. *Kuske P.P.* Bn er: stages T3 and T4. Locally advanced and inflummatory bri cancer// Clinical Radiation Oncology/ Eds: L.L. Gunderson and J.E. Tepper. - N.Y.: Churchil tone, -2000.-P. 999-1013.

IS. *Mamounas E.P., Fisher B., Bryant J. et at.* Does delaying breast irradiation in ordi administer adjuvant chemotherapy increase the rate of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR)? Results from two NSABP adjuvant studies in node-positive breast cancer (B-) 5 and B-l 6) [Abstract|/ / Breast Cancer Res. Treat. - 1996. - Vol. - 41. - P. 219.

19. *Nemoto T., Vana J'., Bedwani R.N'. et at.* Management of survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons// Cancer (Philad.). - 1980. - Vol.45.-P. 2917.

20. *Olson I.E., Neuberg D., Pandya K.J. et at.* The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast cancer// Cancer (Philad.). - 1997. - Vol. 79. - P. 1138.

21. *Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy/ / N. Engl. J. Med. - 1997.-Vol.337.-P. 949.

22. *Pezner R.D., Wagman L.D., Ben-Ezra J.* Odom-Maryon T. Breast conservation therapy: Local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 5000 cGy breast irradiation without local boost// Breast Cancer Res. Treat. - 1994. - Vol. 32. - P. 261.

23. *Recht A.* Breast cancer: noninvasive, stages I and I I / / Clinical Radiation Oncology/ Eds. L.L. Gunderson and J.E. Tepper. - N.Y.: Churchil Livigstone, 2000. - P. 968-998.

24. *Renton S.C., Gazet J.C., Ford H.T. et al.* The importance of the resection margin in conservative surgery For breast cancer// Europ. J. Surg. Oncol. - 1996. -Vol. 22. - P. 17.

25. *Ribelro G.G.,Magee B., Swindell R.* era/. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception// Clin. Oncol. - 1993. -Vol. 5. - P. 278.

26. *Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France// J. Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 15. - P. 963.

27. *Slotman B.J., Meyer O.W.M., Njo K.H., Karim A.B.M.F.* Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer// Radiother Oncol. - 1994.-Vol. 30. - P . 206.

28. *Smitt M.C., Nowels K. W., Zdeblick M.J. et al.* The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation// Cancer (Philad.). - 1995. - Vol. 76. - P. 259.

29. *Spangenberg J.P., Nel C.J.C., Anderson I.D. et al.* A prospective study of the treatment of Stage III breast cancer// S. Afr. J. Surg. - 1986. - Vol. 24. - P. 57.

30. *Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S. et al.* Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in Stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial// J. Nat. Cancer Inst. Monogr. - 1992. - Vol. - 11. - P. 15.

31. *Wallgren A., Betnier J., Gelber R.D. et al.* Timing of radiotherapy and hemotherapy following breast conserving surgery for patients with node-positive breast cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1996. - Vol. 35. - P. 649.

# Глава 9
# Реконструнтивно-пластическая хирургия при раке молочной железы

*С.Е.Малыгин*

Рак молочной железы (РМЖ) - является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Ежегодно в России заболевают около 40 000 женщин и около 20 000 умирают от этой болезни. Современные взгляды на лечение рака молочной железы, в связи с преобладанием сторонников системной теории развития РМЖ, состоят в расширении показаний к назначению системной терапии, какой является химио- и гормональное лечение, и в придании меньшего значения местным видам лечения, хирургическим и лучевой терапии. Несмотря на это, комплексный подход к лечению РМЖ с включением большинства из этих методов в настоящее время является доминирующим.

К сожалению, модифицированная радикальная мастэктомия в модификации Пейти и Маддена в России по-прежнему является самым наиболее часто выполняемым оперативным вмешательством при РМЖ. Это, в основном, связано с тем, что большое количество больных с впервые выявленным РМЖ имеют стадию заболевания, при которой выполнение органосохраняющего лечения невозможно. Об этом говорят данные статистики о стадиях, с которыми поступают больные с впервые выявленной болезнью [1]. Модифицированная радикальная мастэктомия чревата большим количеством последствий и осложнений, важнейшим из которых является утрата молочной железы, которая ассоциируется с женственностью, сексуальностью и физической привлекательностью. Потеря этих качеств приводит к серьезным психологическим травмам, которые приводят зачастую к необратимым изменениям в социальной жизни пациентки.

Одним из важнейших и эффективных реабилитационных мероприятий в ситуации, когда мастэктомия - единственное возможное хирургическое решение, является реконструкция молочной железы, которая может выполняться как одномоментно с мастэктомией, так и отсроченно. Одномоментная реконструкция молочной железы после мастэктомии давно является рутинным мероприятием во многих ведущих онкологических учреждениях России и представляет собой эффективный метод реабилитации женщин. При этом одномоментная реконструкция имеет ряд преимуществ: психологических, эстетических и практических.

Психологические преимущества заключаются в снижении степени выраженности психологической травмы, когда отсутствует временной период жизни женщины без молочной железы и не формируются адаптационные механизмы, мешающие восприятию реконструированной железы при ее отсроченном восстановлении. Важным показателем успешной реконструкции может служить восприятие пациенткой реконструированной молочной железы как части собственного тела. Эстетические преимущества очевидны, так как реконструктивные вмешательства выполняются на неизмененных тканях, без рубцовых деформаций. С другой стороны, во время мастэктомии существует возможность сохранения большей площади кожи и субмаммарной складки, что оказывает значительное влияние на окончательные эстетические результаты. Практические преимущества включают в себя уменьшение количества оперативных вмешательств, снижение количества койко-дней и уменьшение себестоимости реконструкции в целом.

## . ыбор реконструктивной техники

При реконструкции молочной железы были использованы силиконовые имплантаты или собственные ткани, а также их комбинации. Не существует оптимального метода реконструкции, который с одинаковым успехом мог быть применен у всех пациенток. В арсенале хирурга, выполняющего реконструкцию молочной железы, сегодня имеется большой спектр методик, выбор которых зависит от онкологической ситуации, конституциональных особенностей пациентки, а также от ее собственных пожеланий. К ним относятся использование силиконовых имплантатов, лоскута на широчайшей мышце спины [12], комбинация его с имплантатами [4], разработка свободных лоскутов с микрохирургической техникой [7], создание тканевых экспандеров [13], разработка TPAM-лоскута [6], создание его различных модификаций, в первую очередь микрохирургических, а также применение других, реже используемых микрохирургических лоскутов.

Основными практическими целями реконструкции молочной железы являются:

- восстановление объема;
- реконструкция формы;
- реконструкция сосково-ареолярного комплекса.

При этом необходимым условием достижения хороших результатов является восстановление симметрии с контралатеральной стороной. Поэтому для соблюдения этих условий, а также для улучшения внешнего вида молочных желез, часто бывают необходимы оперативные вмешательства на контралатеральной молочной железе. Выбор метода реконструкции зависит от:

- онкологической ситуации:

1)стадии заболевания;

2)планируемого или выполненного типа радикального вмешательства;

3) возможности проведения лучевой терапии;

- состояния области реконструкции:

1) расположение и площадь рубцов;

2) состояние мягких тканей (кожи, клетчатки и мышц);

- пожеланий пациентки, включая согласие на оперативные процедуры на контралатеральной молочной железе, которые могут быть следующими:

1)редукционная пластика;

2) увеличительная пластика;

3) мастопексия;

4) профилактическая мастэктомия.

На выбор метода реконструкции также могут влиять состояние возможной донорской зоны, общее состояние здоровья пациенток и, наконец, уровень подготовки хирурга и степень оснащенности клиники с возможностью выполнения операции с использованием микрохирургической техники.

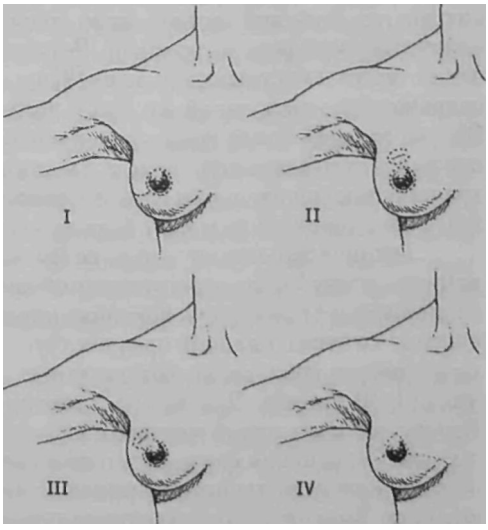



Рис. 1.9.1. Типь.мастэктомий с сохранением кожи. I - с удалением соска и ареолы, II - с удалением соска, ареолы и рубца после биопсии через отдельные разрезы, III - судалением соска, ареолы и рубца после биопсии одним блоком, IV - судалением соска ареолы и рубца после биопсии жипотипу редукционной пластики.

## Роль хирурга-онколога в реконструкции молочной железы

Безусловно, результаты реконструкции непосредственно зависят от решений, принимаемых хирургом при выполнении радикальной операции. Большое значение имеет правильность оценки риска возникновения рецидива в различных ситуациях, что влияет на выбор объема удаляемых тканей, возможности сохранения кожи молочной железы и сосково-ареолярного комплекса, необходимости выполнения подмышечной лимфаденэктомии. В некоторых клиниках радикальный и реконструктивный этапы выполняются разными хирургами, в некоторых - одним. Без сомнения, в обеих ситуациях на первом месте всегда ставятся вопросы онкологической безопасности, однако, вопросы взаимодействия хирургов двух специальностей в некоторых клиниках являются сложной организационной задачей.

Понимание принципов прогрессии опухоли онкологами позволило не только использовать возможность широкого применения органосохраняющей операции, но и в случае имеющихся к ней противопоказаний модифицировать «классическую» радикальную мастэктомию. При этом все модификации доказали свою онкологическую безопасность и создали возможности для значительного улучшения окончательных эстетических результатов.

Наиболее значимым событием в области реконструкции молочной железы явилась разработка в начале 90-х годов мастэктомии с сохранением кожи (skin-sparing mastectomy). Начало разработки этой методики датируется 1986 г., когда она называлась протоково-железистая мастэктомия [3], а в 1991 г. B. Toth и P. Lappert [16] опубликовали принципы планирования реконструкции с использованием этой техники, после чего большинство хирургов, занимающихся реконструкцией, стали выполнять оперативные вмешательства подобного типа. Обоснованием для широкого применения данной методики послужили работы по исследованию риска развития местных рецидивов, при сохранении большей части кожи молочной железы во время мастэктомии в сочетании с одномоментной реконструкцией. Результаты убедительно доказали отсутствие увеличения частоты местных рецидивов [8] при возникновении рецидива после мастэктомии с сохранением кожи, такой же, как и после стандартной радикальной мастэктомии [11]. Это заставляет более тщательно производить отбор пациентов на реконструктивные операции с сохранением кожи, и в настоящее время кандидатами на мастэктомию с сохранением кожи являются больные раком молочной железы I—II стадий, которым по каким-либо причинам не может быть проведено органосохраняющее лечение.

Технически мастэктомия с сохранением кожи выполняется в различных модификациях с разной площадью удаляемой кожи и направлением хирургических разрезов в зависимости от размеров, локализации опухоли, размеров и формы молочной железы, степени ее птоза, наличия предшествующей биопсии. Общие принципы мастэктомии с сохранением кожи включают удаление всей ткани молочной железы и лимфатических узлов I—III уровня. При этом создаются благоприятные условия для выполнения реконструкции молочной железы, с использованием как имплантатов, так и собственных тканей. Сохранение кожи молочной железы, субмаммарной складки позволяет не только сохранить естественную форму молочной железы, но и кожную чувствительность этой области. Возможность сохранения сосково-ареолярного комплекса является дискутабельной в настоящее время. Основная проблема заключается в качестве срочного гистологического исследования задней поверхности ареолы, а также в решении, какое минимальное количество ткани необходимо оставлять под ареолой для сохранении ее жизнеспособности. В любом случае вопрос сохранения сосково-ареолярного комплекса является предметом будущих исследований в этой области.

## Реконструкция молочной железы с использованием силиконовых имплантатов

1 кпользование имплантатов в реконструкции молочной железы является наиболее популярным методом. Основные преимущества этого метода заключаются в короткой по протяженности и более простой по хирургической технике оперативной процедуре, незначительной кровопотере, небольшом количестве койко-дней и отсутствии использования дополнительных донорских тканей. Такая реконструкция производится с использованием трех вариантов имплантатов:

- эндопротез, заполненный силиконовым гелем или изотоническим раствором NaCl;
- тканевой экспандер, который используется для растяжения тканей с последующей заменой на эндопротез;
- перманентный экспандер, сочетающий в себе возможности растяжения, однако не подлежащий замене.

Применение этих имплантатов позволяет выполнять одноэтапные и двухэтапные реконструктивные вмешательства одномоментно или отсроченно с мастэктомией. Одноэтапная реконструкция подразумевает введение сразу силиконового имплантата в пространство под грудной мышцей. Это позволяет увеличить степень проекции реконструируемой молочной железы, однако не способно воссоздать оригинальную форму молочной железы. В связи с этим этот метод может быть использован для реконструкции молочной железы небольшого размера с минимальным птозом. Несколько увеличивает возможности использования одноэтапной реконструкции применение перманентного экспандера, который содержит две камеры. Одна заполнена силиконовым гелем, количество которого является константой, вторая камера заполняется изотоническим раствором NaCI с возможностью растяжения окружающих тканей. После оптимального растяжения часть изотонического раствора NaCl удаляется, напряжение тканей вокруг имплантата уменьшается и молочная железа приобретает более естественную форму. Необходимо еще раз отметить, что в большинстве случаев для достижения симметричности молочных желез часто требуются вмешательства на контралатеральной молочной железе, так что одноэтапность такой реконструкции является формальной.

Наиболее часто используется метод двухэтапной реконструкции, когда на первом этапе имплантируется тканевой экспандер, в послеоперационном периоде в течение 4-6 мес производится растяжение его и окружающих тканей путем введения через порт стерильного изотонического раствора NaCl. После достижения необходимого объема, который обычно превышает объем планируемой железы примерно на одну треть, выполняется второй этап реконструкции, заключающийся в замене экспандера на постоянный эндопротез, формировании, если это необходимо, новой субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса, а также коррекции противоположной молочной железы (рис. 1.9.2 А, Б).

Практически реконструкция заключается в формировании пространства под большой грудной мышцей, которая отделяется от места прикрепления в нижних и латеральных отделах, после чего в это пространство помещается имплантат. Латеральные и нижние области имплантата покрываются мобилизованной передней зубчатой мышцей в комплексе с подкожным лоскутом верхней эпигастральной области или частью фасции прямой мышцы живота. Несмотря на большое количество методик формирования мышечного кармана, обязательным условием является полное отграничение имплантата от подкожного пространства, что в значительной степени снижает риск развития инфекции и капсулярной контрактуры. Для предупреждения формирования серомы, которую в дальнейшем достаточно сложно удалить, не повредив протез, разные полости раздельно дренируются. После послойного ушивания операционной раны

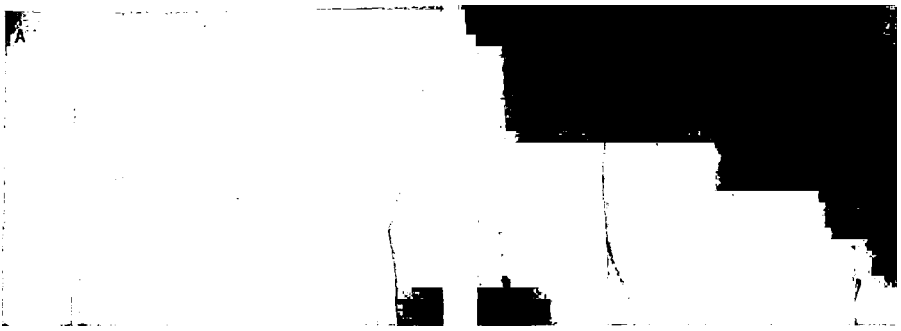



**Рис. 1.9.2. Результаты реконструкции с использованием экспандера и эндопротеза.**
А - вид спереди; Б - вид сбоку.

используются давящие повязки со степенью компрессии, не позволяющей накапливаться тканевой жидкости и крови в недренируемых участках, предупреждающие смещение имплантата, однако не нарушающие питание кожных лоскутов.

Недостатками этого метода являются большее общее число осложнений, какими являются капсулярная контрактура (фиброзная капсула, образующаяся вокруг имплантата, с последующей тенденцией к констрикции) - (20%), образование складок на поверхности железы (12%), формирование серомы (5%) и инфекционные осложнения (5%), нередко приводящие к необходимости удаления имплантата, а также проблемы, связанные с самими имплантатами (10%), такие как разрывы, диффузия геля через внешнюю оболочку, проблемы порта экспандера и некоторые другие [14).

Безусловно, проблемы, связанные с самими имплантатами, решаются в результате совершенствования их конструкции. Так, например, современные протезы имеют многослойные барьерные оболочки для предупреждения разрыва имплантата и диффузии геля. Гель, использующийся в качестве наполнителя, обладает высокой степенью связанности, что не позволяет ему вытекать из внешней оболочки. Текстурированная поверхность, а также микрополиуретановое покрытие имплантатов в значительной степени решают проблему капсулярной контрактуры, не позволяя миофибробластам, которые отвечают за развитие констрикции капсулы, образовывать линейные структуры. Необходимо также сообщить о существовании самых разнообразных форм эндопротезов и экспандеров, которые позволяют выполнить реконструкцию в зависимости от индивидуальных особенностей строения цолочной железы пациентки.

Вопросы влияния силиконовых имплантатов на общее состояние здоровья пациенток в настоящее время решены в результате проведенных обширных демографических исследований, которые не выявили связи имплантатов с развитием рака молочной железы, системными заболеваниями соединительной ткани и специфическими состояниями, такими как силиконовая аллергия, токсичность и т.д. [15].

## Реконструкция с использованием собственных тканей

Реконструкция с использованием собственных тканей, несмотря на то, что является более сложной технически и травматичной для пациентки процедурой, позволяет добиться хороших эстетических результатов у большинства пациенток. Наиболее применяемыми методиками, использующими собственные ткани, являются лоскут на широчайшей мышце спины (ЛДМ-лоскут) и лоскут на прямых мышцах живота (ТРАМ-лоскут).

ЛДМ-лоскут является надежным и не слишком травматичным методом реко№ рукции, приносящим хорошие эстетические результаты только в сочетании с силиконовым имплантатом, так как максимальный объем ЛДМ-лоскута, который может быть мобилизован без серьезного ущерба донорской зоны, обычно не превышает 200-300 см$^3$. Таким образом, практически всеми недостатками, присущими использованию силиконовых имплантатов, обладает и этот метод, хотя при отборе пациенток с молочными железами небольших размеров и умеренным птозом, он может быть весьма практичным, внося дополнительный объем ткани в область реконструкции (рис. 1.9.3 А, Б). Использование этого лоскута также позволяет смоделировать естественный птоз нижних квадрантов, что является сложной технической задачей при реконструкции только имплантатами, а также увеличить проекцию центральной зоны или закрыть дефект после удаления ареолы, что бывает необходимо после мастэктомии с сохранением кожи. Без сочетания с имплантатом этот лоскут является достаточно часто используемым для реконструкции дефектов после органосохраняющих операций.

Недостатками ЛДМ-лоскута являются наличие нередко очень заметного рубца в донорской зоне с деформацией контура спины при заборе большого объема широчайшей мышцы спины, большая поверхность рубцов в области реконструированной железы в совокупности с контрастом кожи грудной стенки и лоскута. Длительно персистирующие серомы в донорской зоне наблюдаются примерно в 80% наблюдений, что иногда приводит к ухудшению заживления раны этой области.

ТРАМ-лоскут, без сомнения, является наиболее популярным методом реконструкции молочной железы во всем мире, что позволило назвать его в 90-х годах «золотым стандартом» реконструкции. Действительно, результаты, получаемые с использованием этого лоскута, безусловно, являются приоритетными по сравнению со всеми другими методиками. Основные преимущества ТРАМ-лоскута: практически у любой пациентки, имеющей достаточное количество жировой ткани на передней брюшной стенке, существует возможность ее перемещения в область грудной стенки с целью реконструкции с восстановлением полного объема без использования имплантатов. Перемещенная ткань не подвергается атрофии в условиях адекватного кровоснабжения, а при изменении массы тела пациентки динамично изменяет объем, как любая другая область жировой клетчатки. Рубец в области забора лоскута легко маскируется бельем.

Объем перемещаемой ткани практически всегда достаточен для реконструкции молочной железы даже большого размера и с птозом IV степени по Regnault. В сочетании с мастэктомией с сохранением кожи деэпителизированный ТРАМ-лоскут прино-

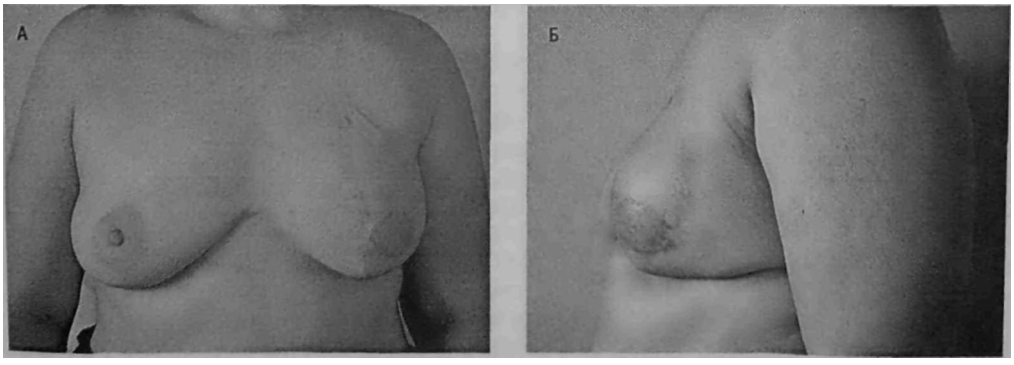



**Рис. 1.9.3. Результаты реконструкции молочной железы с исполь-зованием ЛДМ-лоскута.**
**А** - вид спереди; Б - вид сбоку.

В связи

в половин.

гтивопока

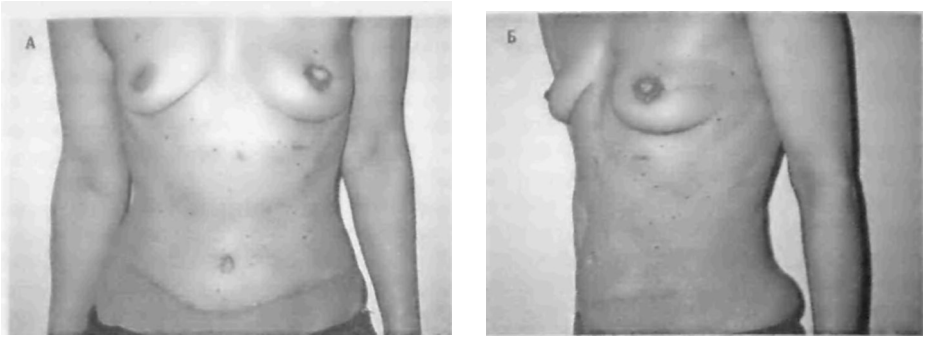



Рис. 1.9.4. Результаты реконструкции после мастэктомии с сохранением кожи с использованием ТРАМ-лоскута.
А - вид **еле;**

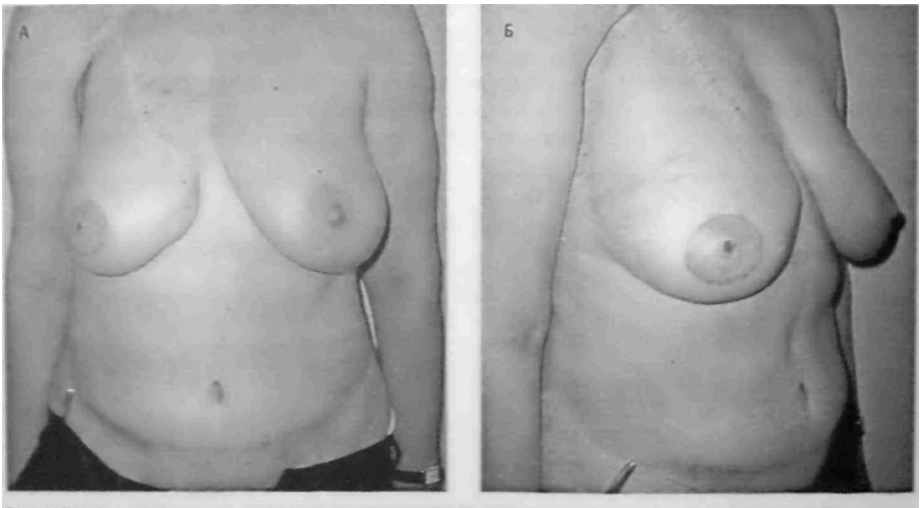



Рис. 1.9.5. Результаты реконструкции после радикальной мастэктомии с использованием ТРАМ-лоскута.
А - вид спереди, Б - вид сбоку.

вания сердечно-сосудистой системы и легких, а также курение. Кроме риска осложнений, связанных с продолжительным и травматичным оперативным вмешательством, необходимо учитывать риск возникновения локальных осложнений, влияющих на результаты реконструкции. Самым драматичным локальным осложнением является частичный некроз лоскута. При ошибках разметки и выборе одной неадекватно кровоенабжающей мышечно-сосудистой ножки можно потерять до 50% лоскута, что приведет к серии этапных реконструктивных операций для разрешения этой ситуации. Для того, чтобы избежать риска развития некроза, можно использовать две мышечные ножки, что существенно ухудшает стабильность передней брюшной стенки и увеличивает риск возникновения пролабации, или свободный вариант TPAM-лоскута, в часть которого входит лишь небольшая часть прямой мышцы живота. Питающими сосудами этого лоскута являются глубокие нижние эпигастральные артерия и вены, которые выделяются до уровня входа в мышцу и пересекаются в области соединения с подвздошными сосудами. Использование свободного лоскута значительно уменьшает риск развития осложнений со стороны передней брюшной стенки, облегчает моделирование молочной железы после перемещения, а также создает условия улучшения кровоснабжения, так как объемный кровоток в нижней эпигастральной артерии значительно превышает показатели кровотока верхней эпигастральной артерии, являющейся питающим сосудом TPAM-лоскута на ножке. Реципиентными сосудами для микрохирургического анастомоза наиболее часто служат торакодорсальные сосуды, сосуды, огибающие лопатку, а также внутренние маммарные сосуды. Использование микрохирургической техники требует наличия в клинике хирургов, владеющих этой техникой, а также необходимого оборудования.

Одной из причин популярности этой методики является ее адаптированность к различным видам комплексного лечения РМЖ и особенно к лучевой терапии. В то же время N. Tran и совт. [17] отметили в своем исследовании значительное увеличение числа осложнений и ухудшение эстетических результатов при реконструкции у больных, получавших лучевую терапию. Таким образом, лучевая терапия является одним из факторов риска, ограничивающим широкое использование силиконовых имплантатов в реконструкции молочной железы, и ухудшающим общие результаты реконструкции, независимо от метода реконструктивного вмешательства. В связи с этим отбор пациентов на реконструктивные вмешательства должен проводиться с учетом фактора влияния планируемой или проведенной лучевой терапии. Опыт зарубежных коллег и наш собственный опыт показывают, что неоадъювантная и адъювантная химиотерапия не оказывают влияния на результаты и частоту осложнений одномоментных реконструктивных вмешательств [5].

Менее часто используемыми свободными лоскутами для реконструкции молочной железы являются модификации ягодичного лоскута (верхний или нижний), а также так называемый лоскут Рубенса, который представляет собой кожно-жировой лоскут подвздошной области с частью надкостницы крыла подвздошной кости с питанием из глубоких нижних подвздошных сосудов [2]. Эти лоскуты применяются в случае невозможности использования других методик и в тактически сложных ситуациях, например, при раке контралатеральной молочной железы после выполненной реконструкции TPAM-лоскутом. В нашей стране эти лоскуты не приобрели популярность в связи с отсутствием сложной хирургической техники и отсутствием выработанных показаний.

Надо признать, что общим недостатком кожно-мышечных лоскутов является функциональное повреждение донорской зоны при удалении части или всей мышцы, содержащей питающие сосуды. Эта проблема была решена путем разработки так называемых перфорантных кожно-жировых лоскутов, при мобилизации которых не исполь-

зуется мышца донорской зоны. Это лоскуты на перфоранте торакодорсальной артерии (TAP), перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP), перфоранте верхней ягодичной артерии (S-GAP). Аккуратное выделение питающих сосудов из донорской мышцы позволяет не только сохранить ее каркасную функцию, но и васкуляризацию, и моторную иннервацию. Необходимо учитывать, что использование перфорантных лоскутов значительно увеличивает протяженность оперативного вмешательства, требуя технически сложного выделения сосудов. По-видимому, прогресс использования микрохирургической техники в большинстве клиник позволит в перспективе перейти на использование этого типа лоскутов, однако в России публикации, касающиеся их использования, практически отсутствуют.

## Вторичные реконструктивные процедуры

Необходимо признать, что для достижения удовлетворительных эстетических результатов подавляющему большинству пациенток проводятся вторичные реконструктивные процедуры, которые включают реконструкцию сосково-ареолярного комплекса с внутрикожной татуировкой, операции на контралатеральной молочной железе, коррекцию перемещенных лоскутов и липосанкцию после реконструкции с использованием собственных тканей. Необходимость во вторичных реконструктивных процедурах может быть обусловлена и осложнениями, возникшими после первичных реконструктивных этапов.

По ряду причин завершающие этапы реконструкции выполняются отсроченно, через 6 мес после первого этапа. В случае одномоментной реконструкции за 6 мес пациентка завершает противоопухолевое лечение, окончательно формируются рубцы и более четко определяются требования, которые пациентка предъявляет к реконструкции. Совокупность этих факторов позволяет более тщательно спланировать объем и характер оперативных и косметологических вмешательств, помогающих добиться эстетических результатов, которые могли бы удовлетворить пациентку. Отказ пациентки от вторичных реконструктивных процедур может быть продиктован не только страхом перед новым оперативным вмешательством или экономическими причинами, но и разочарованием предварительными результатами. Обычно этого не происходит, когда после первого этапа реконструкции достигается симметрия обеих молочных желез, позволяющая обеспечить комфорт пациентке при ношении одежды. Реконструкция соска выполняется наиболее часто с использованием местных кожных лоскутов по C-V-методике [10] или двойных противоположных лоскутов [9]. Внешний вид ареолы восстанавливается при помощи пересадки кожи из паховой складки и/или внутрикожной татуировки. После реконструкции соска его область также подвергается внутрикожной татуировке. Эти нетравматичные процедуры пользуются большой популярностью среди пациенток, так как приносят наиболее адекватные эстетические результаты.

## Заключение

Успехи ранней диагностики рака молочной железы и повсеместное внедрение органосохранных операций существенно сократило частоту выполнения радикальных мастэктомий. Вместе с тем еще в течение долгого времени эта операция останется в арсенале хирургического лечения. А это означает актуальность выполнения реконструктивно-пластичсских операций у больных с удаленной молочной железой. Учиты-

вая онкологическую безопасность реконструкции молочной железы, включая отсутствие влияния на безрецидивную и общую выживаемость и возможность ее интеграции в план лечения, необходимо признать, что современная философия лечения операбельного РМЖ не может не предлагать все возможности лечения, включая и реконструктивные процедуры. Широкий спектр методик, позволяющий выполнить реконструкцию молочной железы, способен обеспечить адекватные результаты практически у любой пациентки при желании ее восстановить молочную железу. Тесное сотрудничество с пластическими хирургами или самостоятельное выполнение реконструктивных операций позволят в значительной степени увеличить долю больных, для которых потеря молочной железы не будет сопровождаться тяжелым эмоциональным стрессом, создавая условия для максимальной адаптации.

## Литература

1. *Трапезников Н.Н., Аксель ЕМ.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ, - М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2001. - С. 5.

2. *Allen R.J.* Perforator flaps in breast reconstruction// Surgery of the Breast: S.L. Spear, J.W. Little, M.E. Lippman, and W.C. Wood (Eds.). - Principles and Art. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

3. *Bland K.I., O'Neal B., Weiner L.J. and Tobln G.R. II.* One-stage simple mastectomy with immediate reconstruction for high-risk patients. An improved technique: The biologic basis for ductal-glandular mastectomy// Arch. Surg. - 1986. -Vol. 121. - P. 221.

4. *Cronin T.D., Upton J., McDonough J.M.* Reconstruction of the breast after mastectomy/ / Plast. Reconstr. Surg. - 1977.-Vol. 59. - P. 1-14.

5. *Frazier T.G., Noone R.B.* An objective analysis of immediate simultaneous reconstruction in the treatment of primary breast carcinoma/ /Cancer (Philad.). - 1985. - 55 (6). - P. 1202-1205.

6. Hartrampf C.R., Scheflan M., and Black P.W. Breast reconstruction with a transverse rectus abdominal island flap // Plast. Reconstr. Surg. - 1982. -Vol. 69. - P. **216.**

7. *Holmstrom H.* The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. - 1979. - Vol. 13 - P. 423.

8. *Kroll S.S., Schusterman M.A., Tadjalli H.E. et al.* Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy / / Ann. Surg. Oncol. - 1997. - Vol. 4. - P. 193.

9. Kroll S.S. Nipple Reconstruction with the Double-Opposing / / Tab. Flap. Plast. Reconstr. Surg. - 1999. - Vol. 104. - P. 511-514.

10. *Losken A., Mackay G.J., Bostwick III J.* Nipple Reconstruction Using the C-V Flap Technique A Long-Term Evaluation // Plast. Reconstr. Surg. - 2001. - Vol. 10S. - P. 361-369.

11. *Newman L.A., Kuerer H.M., Hunt K.K., Kroll S.S.* Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction // Ann. Surg. Oncol. - 1998. - Vol. 5(7). - P. 620-626.

12. *Ollvari N.* The latissimus dorsi flap, experience with operations // Acta Chir. Belg. - 1980.-Vol. 79.-P. 11-114.

13. *Radovan C.* Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander // Plast. Reconstr. Surg. - 1982. - Vol. 69. - P. 195-208.

14. *Sllva O.E., Zurrida S.* Breast Cancer. A guide for fellows. - Elsevier, 1999. - P. 109.

15. The National Academy of Sciences. Silicone Breast Implants Do Not Cause Chronic Disease, But Other Complications Are of Concern / / National Academy of Sciences Institute of Medicine NEWS. - Washington: D.C., 1999.

16. *Toth B. A. and Lappert P.* Modified skin incisions for mastectomy: The need For plastic surgical input in pre-operative planning // Plast. Reconstr. Surg. - 1991. - Vol. 87. - P. 1048.

17. *Tran N., Evans G., Kroll S., Baldwin B.* Postoperative adjuvant irradiation: Effects of Transversus Rectus Abdominis Muscle flap breast reconstruction / / Plast. Reconstr. Surg. - 2000. - Vol. 106.-P. 313.

# Глава 10
# Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы

*С.А. Тюляндин*

Химиотерапия (ХТ) является одним из основных методов лечения больных раком молочной железы (РМЖ). В данной работе представлена эффективность противоопухолевых препаратов и их комбинаций при лечении этого заболевания.

## Монохимиотерапия (эффективность отдельных цитостатиков)

РМЖ чувствителен ко многим противоопухолевым препаратам (табл. 1.10.1). До настоящего времени наиболее популярными как для проведения монохимиотерапии, так и для комбинированной химиотерапии являются циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат и доксорубицин. Именно эти препараты входят в составы наиболее популярных комбинаций, таких как CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) и AC (доксорубицин, циклофосфамид).

*Таблица 1.10.1*
Эффективность цитостатиков у больных метастатическим РМЖ [60]

| **Паклитаксел** | **Частота объективного противоопухолевого эффекта** | |
|---|---|---|
| | **Первая линия ХТ** (%) | **Вторая линия ХТ** (%) |
| Доцетаксел | 50-73 | 44-66 |
| Доксорубицин | 40-50 | 15-25 |
| Паклитаксел | 32-62 | 26-33 |
| Винорельбин | 40-44 | 17-36 |
| Толотеизн | 36 | - |
| Митоксантрон | 20-35 | 15-25 |
| Циклофосфамид | 34 | - |
| 5-Фторурацил | 34 | - |
| Метотрексат | **34** | - |
| Тиофосфамид | 29-37 | - |
| Митомицин С | **22** | - |
| Виибластин | **21** | - |
| Винкристин | 21 | - |
| Хлорбутин | 20 | - |

Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, липосомальный доксорубицин, митоксантрон, лозоксантрон)

***Доксорубицин*** до недавнего времени был наиболее эффективным цитостатиком при метастатическом РМЖ. При назначении доксорубицина в дозе 60-75 мг/м$^2$ внутривенно каждые 3 нед частота объективного эффекта составляла 50-60% [28]. Доксорубицин обладает умеренной токсичностью. Кумулятивная токсичность доксорубицина проявляется в повреждении миокарда со снижением его сократительной способности и возникновением клинических симптомов хронической сердечной недостаточности. У 10% больных, получивших суммарную дозу доксорубицина более 500 мг/м$^2$, возможно развитие сердечной недостаточности [75].

***Эпирубицин,*** производное доксорубицина, в эквивалентных дозах обладает равной противоопухолевой активностью и меньшей кардиотоксичностыо. Соотношение дозы доксорубицина и эпирубицина составляет 1:1,5-2 (т.е. дозе доксорубицина 50 мг/м$^2$ соответствует 75-100 мг/м$^2$ эпирубицина). В монорежиме доза эпирубицина может составлять 100-120 мг/м$^2$ внутривенно каждые 3 нед, в комбинациях - 80-100 мг/м$^2$. Меньшая кардиотоксичность позволяет увеличить суммарную дозу препарата до 1000 мг/м$^2$ без риска развития сердечной недостаточности.

К новым лекарственным формам доксорубицина можно отнести его соединение с липосомами. ***Липосомальный доксорубицин*** *стечение* более длительного времени циркулирует в крови и в большей концентрации накапливается в опухолевой ткани. Длительное время полураспада липосомального доксорубицина имитирует длительную внутривенную инфузию обычного доксорубицина и обладает характерной для этого метода введения токсичностью (стоматит и диарея). Липосомальный доксорубицин вызывает меньшую гематологическую и кардиотоксичность, алопецию, тошноту и рвоту по сравнению со струйным введением доксорубицина. Липосомальный доксорубицин доксил был изучен как в режиме монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом, доцетакселом, винорельбином и циклофосфамидом при проведении исследований по II фазе [30, 38, 39, 51]. Доксил демонстрировал высокую эффективность и меньшую кардиотоксичность по сравнению с доксорубицином. Другой липосомальный доксорубицин TLC D-99 в рандомизированном исследовании показал равную эффективность, но меньшую токсичность по сравнению с доксорубицином [4, 27]. Если в проводящихся в настоящее время рандомизированных исследованиях подтвердится равная эффективность и меньшая токсичность липосомальных форм доксорубицина по сравнению со стандартным доксорубицином, то это будет основанием для их широкого использования при лечении РМЖ, особенно в случае проведения адъювантной терапии.

***Митоксантрон*** относится к производным антрацендиона и по своей химической структуре и механизму действия близок к антрациклинам. Митоксантрон в дозе 14 мг/м$^2$ обладает меньшей токсичностью (тошнота и рвота, алопеция, стоматит) по сравнению с антрациклинами. Важнейшим преимуществом митоксантрона является практически полное отсутствие кардиотоксичности при использовании в стандартных дозировках (суммарно менее 150 мг/м$^2$). Вместе с тем митоксантрон существенно уступает доксорубицину с точки зрения противоопухолевой эффективности и поэтому не может быть его альтернативой [50]. Но митоксантрон можно рекомендовать тем больным, которые имеют признаки снижения сократительной способности миокарда, т.е. имеют противопоказания к назначению антрациклинов.

*Лозоксантрон* - новое производное антрапиразола, имеющее более высокую противоопухолевую активность и равную токсичность по сравнению с митоксантроном [35]. Эффективность препарата у ранее нелеченных больных РМЖ составила 46

и 64%, у больных, получавших химиотерапию, - 36 и 63% [61,66, 731. Изучается эффективность препарата в комбинации с паклитакселом и циклофосфамидом. Предварительные результаты применения лозоксантрона в комбинации с паклитакселом в качестве химиотерапии первой линии у больных РМЖ позволили получить противоопухолевый эффект у 54% больных [37]. Таким образом, лозоксантрон заслуживает дальнейшего изучения как препарат, обладающий сравнимой с доксорубицином эффективностью, но не имеющий кардиотоксичности.

## Антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат, капецитабин, урацил-фторафур, ралтитрексид, гемцитабин, эдатрексат)

***5-фторурацил и метотрексат*** - старейшие препараты из группы антиметаболитов, используемые для лечения РМЖ. Для 5-фторурацила было показано, что механизм противоопухолевого эффекта зависит от способа введения препарата (внутривенный струйный или инфузионный длительный). Длительная внутривенная инфузия 5-фторурацила может быть эффективной у больных с прогрессированием на струйном введении [ 1 ]. Поэтому инфузии 5-фторурацила широко используются в качестве химиотерапии второй-третьей линии у больных РМЖ. В настоящее время были синтезированы пероральные препараты-предшественники 5-фторурацила, которые имитируют длительную внутривенную инфузию. К ним относятся капецитабин и урацил-фторафур (UFT).

***Капецитабин (Кселода)*** после перорального приема и метаболической активации создает в крови концентрацию 5-фторурацила, аналогичную таковой при инфузионном введении 5-фторурацила в суточной дозе 300 мг/м$^2$ [72]. Одновременно подтверждено, что прием капецитабина обеспечивает высокую концентрацию 5-фторурацила в опухолевой ткани [56]. Препарат в дозе 2,5 г/м$^2$ 2 раза в сутки в 1-14-й день каждые 28 дней, рекомендованный в качестве химиотерапии второй линии 162 больным РМЖ, продемонстрировал положительный противоопухолевый эффект у 20% больных [7]. Капецитабин обладал равной эффективностью (25%) с GMF у пожилых больных [48]. У больных с прогрессированием на антрациклинах эффективность капецитабина составила 36% и была сопоставима с таковой при использовании паклитаксела [44].

Другим пероральным антиметаболитом является UFT: комбинация урацила и фторафура в соотношении 1:4. Фторафур является предшественником 5-фторурацила, а урацил усиливает противоопухолевый эффект последнего. Эффективность препарата у больных с предшествующей терапией антрациклинами составила 19-29% [14, 36]. Комбинация UFT, лейковорина и метотрексата оказалась эффективной у 38% больных с прогрессированием после проведения высокодозной химиотерапии [41].

***Ралтитрексид (Томудекс)*** - прямой ингибитор фермента тимидилатсинтетазы, играющей ключевую роль в синтезе пуриновых оснований для ДНК и РНК, был использован у больных РМЖ с прогрессированием после адъювантной химиотерапии антрациклинами. Препарат назначали в дозе 3 мг/м$^2$ каждые 3 нед, при этом частота объективного противоопухолевого эффекта составила 26% при хорошей переносимости лечения [62].

***Гемцитабин (Гемзар)*** - аналог существующего нуклеозида деоксицитидина, блокирует фермент рибонуклеотидредуктазу, что приводит к дефициту диоксинуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК. При этом гемцитабин активно встраивается в структуру ДНК, что приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК. При назначении

препарата больным РМЖ после предшествующей адъювантной химиотерапии или химиотерапии первой линии в дозе 725 мг/м$^2$ еженедельно в течение 3 нед частота >, • тивного эффекта средней продолжительностью 13,5 мес составила 25% [10]. В настоящее время изучается возможность включения гемцитабина в комбинации с антрациклинами или таксанами.

Очевидно, что новые антиметаболиты, обладая умеренной эффективностью и хорошей переносимостью, являются перспективными кандидатами для комбинаций с антрациклинами и таксанами для повышения эффективности химиотерапии первой линии у больных РМЖ, Самостоятельно они могут использоваться в качестве химиотерапии второй линии, особенно при резистентности к антрациклинам и таксанам.

## Таксаны (паклитаксел, доцетаксел)

В основе противоопухолевого механизма обоих препаратов лежит их способность полимеризировать белок тубулин, основу микротрубочек клетки, тем самым нарушая способность последних формировать веретено деления и прерывая клеточный цикл опухолевой клетки в фазе митоза. Опубликованные ранее в литературе обзоры дают более подробное представление о механизме действия и фармакологических свойствах таксанов [3, 55, 74].

***Паклитаксел*** и ***доцетаксел*** были тщательно изучены у больных диссеминированным РМЖ. Паклитаксел обладает значительной противоопухолевой активностью при этой локализации рака. Так, эффективность его в дозах 175-250 мг/м$^2$ у ранее нелеченных больных составляет, поданным различных авторов, 29-62% при средней продолжительности регресса 8-9 мес [31, 46, 53, 58, 65].

Паклитаксел эффективен и при проведении второй линии химиотерапии, а также у многократно леченных больных с резистентными к антрациклинам опухолями, т.е. в группе пациентов, практически не имевших ранее перспектив в лечении. В зависимости от характера резистентности к антрациклинам эффективность паклитаксела составила 19-55% при средней продолжительности регресса 8-9 мес [31, 46, 58]. На основании приведенных выше данных паклитаксел был рекомендован для проведения химиотерапии второй линии у больных РМЖ, в том числе при наличии клинических признаков резистентности к антрациклинам.

Для проведения монотерапии паклитакселом или использовании его в комбинациях была рекомендована 3-часовая инфузия паклитаксела в дозе 175 мг/м$^2$. Повышение дозы препарата до 210-250 мг/м$^2$ не увеличивает эффективность, но значительно усиливает гематологическую и неврологическую токсичность [77]. Длительная инфузия паклитаксела (24 ч) увеличивает частоту объективных эффектов (с 40 до 50% у ранее нелеченных больных), но не приводит к увеличению продолжительности жизни и сочетается с выраженной нейротоксичностью [40].

В последнее время стало популярным еженедельное введение паклитаксела в дозе 100 мг/м$^2$ в виде 1-часовой инфузии в течение 6-8 нед. Такое лечение позволяет усилить интенсивность проведения химиотерапии (интенсивность дозы) без увеличения токсичности. Этот режим введения паклитаксела оказался эффективным у 53% больных независимо от предшествующего лечения антрациклинами [57].

Эффективность монохимиотерапии паклитакселом по сравнению со стандартными методами лечения при РМЖ была проанализирована в трех рандомизированных исследованиях. В исследовании EORTC 333 больным метастатическим РМЖ, большинство из которых ранее получали адыовантную терапию CMF, назначали либо

паклитаксел в дозе 200 мг/м$^2$ в течение 3 ч либо доксорубицин в дозе 75 мг/м$^2$ каждые 3 нед 6-8 курсов. Частота объективного эффекта составила 25% для паклитаксела и 41% для доксорубицина, среднее время до прогрессирования 4,1 и 7,3 мес соответственно [49]. В рамках исследования ECOG была показана равная эффективность и токсичность монохимиотерапии паклитакселом в дозе 175 мг/м$^2$ в виде инфузии в течение 24 час каждые 3 нед и доксорубицином в дозе 60 мг/м$^2$ каждые 3 нед [59]. Частота объективных эффектов составила 33 и 34%, медиана времени до прогрессирования - 5,9 и 6,2 мес и медиана продолжительности жизни - 22 и 20 мес соответственно. Результаты лечения паклитакселом в дозе 175 мг/м$^2$ в виде 3-часовой инфузии сравнили с эффективностью лечения комбинации CMF + преднизолон [5]. Частота объективных эффектов (30 и 36% соответственно) и медиана времени до прогрессирования (5,3 и 6,5 мес) свидетельствовали о близкой эффективности двух изученных методов лечения. При более долгосрочном наблюдении продолжительность жизни больных, получавших паклитаксел, достоверно больше, чем в группе CMF.

В отличие от паклитаксела клинические испытания доцетаксела проводились в режиме одночасовой инфузии в дозе 75-100 мг/м$^2$. В качестве химиотерапии первой линии эффективность доцетаксела в дозе 75 мг/м$^2$ составила 40-52% при средней продолжительности регресса 7,7 мес [15, 71]. При назначении доцетаксела в дозе 100 мг/м$^2$ частота объективных эффектов составила 53-87% при средней продолжительности регресса 8,3 мес [12, 18, 21, 34]. Была отмечена высокая активность препарата у больных с метастазами в печень, наличие которых является крайне неблагоприятным прогностическим фактором: частота достижения объективных эффектов в этой группе составила 60%, а продолжительность регрессии - 7-8 мес.

Многообещающими были результаты, полученные и при проведении второй и последующих линий химиотерапии доцетакселом. P.M. Ravdin [52] обобщил итоги трех многоцентровых исследований, в которых приняли участие 134 больных с резистентными к доксорубицину опухолями, которым проводилось лечение доцетакселом в дозе 100 мг/м$^2$ каждые 3 нед. Частота объективных эффектов составила 41 % при средней продолжительности регрессии 6 мес. На основании этих исследований доцетаксел был рекомендован в качестве химиотерапии второй линии у больных РМЖ с резистентностью к антрациклинам.

Интересные результаты были получены S. Chan и соавт., которые сравнили эффективность доцетаксела в дозе 100 мг/ м$^2$ и доксорубицина в дозе 75 мг/ м$^2$ [ 11 ], В рандомизированном исследовании приняли участие 312 больных, из них 49% больных ранее получали химиотерапию адъювантно, 45% - по поводу прогрессирования болезни, 6% больных получали в прошлом оба вида терапии. Частота объективных эффектов составила 47% в группе больных, получавших доцетаксел, и 32% - при лечении доксорубицином (p=0,04). Оба режима обладали примерно равной гематологической токсичностью (нейтропенияШ-IV степени в 96 и 97%). Отдаленные результаты не сообщаются. Авторы делают вывод о том, что в эквивалентных по миелосупрессивным свойствам дозах доцетаксел обладает большей эффективностью, чем доксорубицин.

## Винкалкалоиды (винорельбин)

***Винорельбин (навельбин)*** - новое производное винкалкалоидов, мишенью которого являются микротрубочки опухолевой клетки. При проведении клинических испытаний было определено, что оптимальным режимом введения винорельбина является

женедельныпп прием препарата в дозе 25-30 мг/м$^2$ в течение 3-6 нед. Основным проявлением токсичности винорельбина является нейтропения и периферическая нейропатия.

Опубликованы результаты нескольких исследований, изучавших активность винорельбина в качестве химиотерапии первой линии у больных РМЖ. По данным различных авторов, частота объективных эффектов составила 35-60% при средней продолжительности регрессии 5-9 мес и продолжительности жизни 13-18 мес [9, 22, 54, 76, 78].

Винорельбин - активный препарат при проведении химиотерапии второй линии. Объективные эффекты продолжительностью 4-8 мес регистрируются у 20-31 % больных, а медиана продолжительности жизни с момента назначения винорельбина составляет 13 мес [42, 69]. Интересно, что в исследовании B.L. Weber и соавт. [42] активность препарата была примерно одинаковой как в первой, так и во второй линии при равной продолжительности регрессии и жизни. Это наводит на мысль о предпочтительности использования винорельбина в качестве химиотерапии второй линии у больных с прогрессированием после стандартной химиотерапии.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что винорельбин относится к числу наиболее активных препаратов при РМЖ. В настоящее время он рекомендован для проведения химиотерапии второй линии у больных РМЖ с прогрессированием после ранее проведенного лечения.

## Комбинированная химиотерапия

### CMF и антрациклинсодержащие комбинации

До недавнего времени основу комбинированной химиотерапии РМЖ составляли CMF или антрациклинсодержащие схемы (AC, CAF, CEF). В таблице 1.10.2 приведены наиболее популярные из них. Теоретически комбинированная химиотерапия имеет преимущество перед монотерапией. В комбинацию включаются препараты с различным механизмом действия, что потенциирует их противоопухолевый эффект и уменьшает риск развития лекарственной резистентности опухолевых клеток. Включение в комбинацию препаратов с различными проявлениями токсичности позволяет использовать их в полных дозах без ухудшения переносимости. Проведенный недавно метаанализ рандомизированных исследований показал, что полихимиотерапия по сравнению с монохимиотерапией достоверно чаще позволяет достигать объективного противоопухолевого эффекта (48 и 34% соответственно) и на 18% уменьшает риск смерти от РМЖ. Это улучшает показатели годичной и 3-летней выживаемости на 5 и 3% соответственно [20].

С момента публикации R. Cooper [ 13] данных о высокой эффективности комбинации CMFVP у больных метастатическим РМЖ началась эра комбинированной химиотерапии. Поскольку роль винкристина в комбинации CMFVP неизвестна, сегодня в повседневной практике чаще используются комбинации CMF или CMFP. Добавление преднизолона к комбинации CMF увеличивает продолжительность регрессий и уменьшает проявления токсичности, в первую очередь тошноты/рвоты и миелосупрессии [68]. Основными побочными проявлениями комбинации CMFP являются тошнота и рвота (в первую очередь обусловленные пероральным введением циклофосфамида), нейтропения, диарея, стоматит и алопеция. В связи с этим были предприняты попытки

*Таблица 1.10.2*

Режимы комбинированной химиотерапии для лечения больных диссеминированным РМЖ [72]

| Комбинация химиопрепаратов | Метод введения | Интервал |
|---|---|---|
| CMF:<br>циклофосфанид<br>метотрексат<br>5-фторурацил | <br>100 мг/м$^2$ внутрь ежедневно в 1-14-й день<br>40 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 8-й день<br>600 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 8-й день | Каждые 4 нед |
| CMFP:<br>циклофосфанид<br>метотрексат<br>5-фторурацил<br>преднизолон | <br>100 мг/м$^2$ внутрь ежедневно в 1-14-й день<br>40 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 8-й день<br>600 мг/м$^2$ внутривенно в 1, 8-й день<br>40 мг/м$^2$ в 1-14-й день | Каждые 4 нед |
| AC:<br>доксорубицин<br>циклофосфамид | <br>60 мг/м$^2$ в 1-й день<br>600 мг/м$^2$ в 1, 8-й день | Каждые 3 нед |
| CAF:<br>циклофосфамид<br>доксорубицин<br>5-фторурацил | <br>500 мг/м$^2$ внутрь в 1-14-й день<br>30 мг/м$^2$ в 1, 8-й день<br>500 мг/м$^2$ в 1, 8-й день | Каждые 4 нед |
| PAC:<br>5-фторурацил<br>доксорубицин<br>циклофосфамид | <br>500 мг/м$^2$ в 1-й день<br>50 мг/м$^2$ в 1-й день<br>500 мг/м$^2$ в 1-й день | Каждые 3 нед |
| FEC:<br>5-фторурацил<br>эпидоксорубицин<br>циклофосфамид | <br>500 мг/м$^2$ в 1-й день<br>60-100 мг/м$^2$ в 1-й день<br>500 мг/м$^2$ в 1-й день | Каждые 3 нед |

заменить пероральный прием циклофосфамида на внутривенное введение препарата в 1-й и 8-й дни. Однако в рандомизированном исследовании было показано, что классический режим CMF (с приемом циклофосфамида per os) имеет преимущества перед внутривенным введением с точки зрения как частоты объективных эффектов, так и выживаемости [17]. Поэтому при назначении CMF следует отдавать предпочтение классическому режиму с пероральным приемом циклофосфамида и одновременному назначению пероральных форм антиэметиков из группы антагонистов рецепторов серотонина (гранисетрон, ондасетрон, трописетрон).

С появлением доксорубицина комбинации на его основе стали наиболее популярными при проведении первой линии химиотерапии больных РМЖ. Эффективность и токсичность различных режимов с включением доксорубицина (AC, CAF, FAC) примерно одинаковы, и все они с успехом могут быть использованы в клинической практике. Вопрос о преимуществе режимов с включением доксорубицина перед CMF остается дискутабельным даже после 30 лет их клинического применения. Проведенный метаанализ показал, что при использовании режимов с включением антрациклинов по сравнению с CMF достоверно чаще достигается противоопухолевый эффект (51 и 45% соответственно), однако это не оказывает влияния на продолжительность жизни, которая одинакова в обеих группах (20]. При этом частота тошноты и рвоты, миелосупрессии и алопеции выше у больных, получавших доксорубицин-содержащие комбинации.

Эпирубицин также часто используется в комбинированной химиотерапии РМЖ. Включение эпирубицина в дозе 60 мг/м$^2$ снижает токсичность терапии за счет уменьшения частоты и степени проявлений гематологической токсичности, мукозитов,

тошноты и рвоты, а главное кардиотоксичности. Вместе с тем, при использовании эпирубицина в дозе 100 мг/м$^2$ и более (соотношение доксорубицина и эпирубицина 1:2) разница в токсичности исчезает. Следует помнить, что использование эпирубицина в сниженных дозах приводит к ухудшению результатов терапии в сравнении с доксорубицином.

Какова должна быть продолжительность химиотерапии первой линии? Исследования показали, что проведение химиотерапии до признаков прогрессирования (10-12 циклов и более), хотя и увеличивает время до прогрессирования, но не приводит к увеличению продолжительности жизни и сопровождается серьезной токсичностью и ухудшением качества жизни [1]. Поэтому чаще продолжительность первой линии химиотерапии ограничивается проведением 6-8 курсов лечения.

Каковы же результаты лечения при проведении режимов CMF и антрациклинсодержащих комбинаций? В табл. 1.10.3 представлены результаты применения CMF и CAF, полученные при проведении нескольких исследований.

Очевидно, что проведение стандартной химиотерапии позволяет достичь объективного эффекта у 50-70% больных при медиане времени до прогрессирования 7-10 мес и медиане продолжительности жизни 18-22 мес. P.A.G. GreenbergH соавт. [26] проанализировали результаты лечения 1581 больной, получавшей доксорубицин-содержащие комбинации в период с 1973 по 1982 г. Полная регрессия опухоли зарегистрирована у 263 (16,6%) больных, из них у 49 (3,1%) полная регрессия продолжалась 5 лет и более. Таким образом, проведение стандартной химиотерапии позволяет увеличить проложительность жизни для большинства больных, однако только единичные пациенты (около 3%) живут без признаков прогрессирования заболевания 5 лет и более.

## Интенсивные режимы химиотерапии

Проведенные исследования показывают, что снижение интенсивности химиотерапии (использование цитостатаков в дозах, меньших, чем стандартные, и увеличение интервала между циклами) приводит к значительной потере эффективности лечения [33]. Вместе с тем, несмотря на многочисленные рандомизированные исследования, не удалось доказать, что интенсивная химиотерапия улучшает результаты лечения. Например, увеличение дозы эпирубицина с 50 до 100 мг/м$^2$ в комбинации с циклофосфамидом и 5-фторурацилом привело к достоверному увеличению числа объективных противоопухолевых эффектов (41 и 57% соответственно), однако время до прогрессирования (7 и 7,6 мес) и продолжительность жизни больных (17 и 18 мес) были практически одинаковыми [8]. Сегодня нет сведений, что использование высокодозной химиотерапии у больных метастатическим РМЖ в качестве химиотерапии первой линии улучшает результаты лечения [64].

*Таб.тца 1.10.3*

Эффективность комбинированной химиотерапии первой линии у больных РМЖ [70]

| Схема лечения | Число больных | Противоопухолевый эффект, % | Время до прогрессирования, мес | Выживаемость, мес |
|---|---|---|---|---|
| CMF | 434 | 30-62 | 6-8 | 16-20 |
| CAF | 709 | 43-82 | 9-12 | 18-26 |

Появление новых эффективных при РМЖ цитостатиков стимулирует создание комбинаций с их включением. Чаще всего для совместного применения в комбинации с новым цитостатиком используют доксорубицин, наиболее эффективный и популярный препарат для лечения больных метастатическим РМЖ.

## Паклитаксел

Комбинация паклитаксела и доксорубицина продемонстрировала высокую эффективность при лечении метастатического РМЖ. В исследовании итальянских ученых показано, что при проведении 8 циклов доксорубицина в дозе 60 мг/м$^2$ и паклитаксела 200 мг/м$^2$ каждые 3 нед частота объективного эффекта составила 94% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 8 и 11 мес соответственно [25]. В последующем высокая эффективность комбинации доксорубицина и паклитаксела при лечении больных РМЖ была подтверждена и в других исследованиях [2, 23, 32]. Вместе с тем, в итальянском исследовании комбинация доксорубицина и паклитаксела сопровождалась высокой частотой развития хронической сердечной недостаточности, которая зафиксирована у 18% пациентов. Последующий анализ кардиотоксичности комбинации паклитаксела и доксорубицина при лечении 922 больных показал, что при кумулятивной дозе доксорубицина 340-380 мг/м$^2$ частота развития сердечной недостаточности составляет лишь 4% [24].

В рандомизированном исследовании ECOG сравнивали эффективность и токсичность монохимиотерапии паклитакселом в дозе 175 мг/м$^2$ в течение 24 ч каждые 3 нед, доксорубицином в дозе 60 мг/м$^2$ каждые 3 нед и комбинации паклитаксела 150 мг/м$^2$ в виде 24-часовой инфузии и доксорубицина 50 мг/м$^2$ каждые 3 нед при проведении химиотерапии первой линии у больных диссеминированным РМЖ [59]. Лечение проводилось до прогрессирования, далее больные, получавшие доксорубицин, продолжали лечение паклитакселом, и, наоборот, больные с прогрессированием на фоне химиотерапии паклитакселом получали доксорубицин. Результаты лечения больных представлены в табл. 1.10.4.

Из данных таблицы видно, что комбинация доксорубицина и паклитаксела обладает преимуществом в достижении объективных эффектов и времени до прогрессирования ($p<0,05$), при этом эффективность монохимиотерапии с использованием каждого из компонентов этой комбинации значительно ниже и существенно не различается между собой ($p=0,84$). Дальнейшее наблюдение за больными показало одинаковую продолжительность жизни во всех трех группах ($p>0,05$).

*Таблица 1.10.4*

Эффективность паклитаксела, доксорубицина и их комбинации у больных метастатическим РМЖ [5]

| Схема лечения | Число больных | Противоопухолевый эффект, % | Время до прогрессирования, мес | Выживаемость, мес |
|---|---|---|---|---|
| Доксорубицин | 224 | **34** | **6,2** | **20,1** |
| Паклитаксел | **224** | **33** | **5,9** | **22,2** |
| Доксорубицин + паклитаксел | **230** | **46** | **8,0** | **22,4** |

В другом рандомизированном исследовании [67] было проведено сравнение стандартной комбинации CAF (500/50/500 мг/м$^2$) и комбинации доксорубицин 50 мг/м$^2$ и паклитаксел 220 мг/м$^2$ в виде 3-часовой инфузии каждые 3 нед, всего 8 циклов. Лечение было проведено 267 больным, и оказалось, что комбинация с включением паклитаксела достоверно увеличила частоту объективных эффектов (с 55 до 68%), медиану времени до прогрессирования (с 6,2 до 8,3 мес) и медиану продолжительности жизни (с 18,3 до 22,7 мес) по сравнению с CAF [67]. Включение паклитаксела привело к увеличению частоты нейтропении, частота кардиотоксичности была одинаковой в обеих группах и составила менее 2%.

## Доцетаксел

Комбинация доцетаксела и доксорубицина была изучена в качестве химиотерапии первой линии при лечении 64 больных. Максимально переносимые дозы в этой комбинации составили для доцетаксела 85 мг/м$^2$ и для доксорубицина 50 мг/м$^2$. Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения с присоединением в ряде случаев сепсиса. Средняя частота объективных эффектов в этих исследованиях составила 82%. Учитывая высокую гематологическую токсичность, рекомендуемыми дозами препаратов в такой комбинации следует считать 75 мг/м$^2$ для доцетаксела и 50 мг/м$^2$ для доксорубицина; причем первым следует вводить доксорубицин [16, 43].

В недавно опубликованном рандомизированном исследовании [45] комбинацию доксорубицина 50 мг/м$^2$ и доцетаксела 75 мг/м$^2$ сравнили с комбинацией АС (60/600 мг/м$^2$) каждые 3 нед (до 8 циклов) при лечении 429 больных метастатическим РМЖ. Частота объективных эффектов при использовании комбинации с включением доцетаксела была достоверно выше (47 и 60%), что привело кдостоверному удлинению медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Комбинация доксорубицина и доцетаксела обладала более выраженной гематологической токсичностью.

## Винорельбин

Эффективность комбинации доксорубицина в дозе 50 мг/м$^2$ в 1-й день и винорельбина 25 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й день лечения каждые 3 нед в двух проведенных исследованиях составила 57 и 74% при средней продолжительности полной и частичной регрессии 21 и 9,5 мес соответственно [29, 63].

Аргентинские исследователи [6] сравнили комбинацию винорельбина и доксорубицина (дозы и режим введения аналогичны приведенным выше) и комбинацию FAC. В исследование были включены 168 больных. Эффективность составила 70 и 72% соответственно, при большей миелотоксичности комбинации винорельбин + доксорубицин. Продолжительность ремиссии была короткой как для FAC (4 мес), так и для винорельбин + доксорубицин (3 мес). Данное исследование показало, что комбинация винорельбин + доксорубицин не имеет преимуществ перед стандартной комбинацией FAC ни с точки зрения эффективности, ни с позиций токсичности.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Канаде [47], сравнили комбинацию винорельбина 20 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й день и доксорубицина 40 мг/м$^2$ в 1-й день каждые 3 нед с монохимиотерапией доксорубицином в дозе 60 мг/м$^2$ каждые 3 нед.В исследование были включены 303 пациентки с метастатическим РМЖ, ранее

не получавших химиотерапию с включением винкалкалоидов или антрациклинов в качестве адъювантной терапии или химиотерапии первой линии. Частота объективного эффекта составила 30% для комбинации и 35% для доксорубицина при средней продолжительности ремиссии 6,4 и 6,5 мес соответственно. При равной гематологической токсичности использование комбинации чаще сопровождалось признаками нейротоксичности. Авторы сделали вывод о том, что добавление винорельбина к доксорубицину не улучшает результаты лечения РМЖ по сравнению с использованием умеренных доз доксорубицина.

Таким образом, основой комбинированной химиотерапии больных РМЖ сегодня являются антрациклины. В настоящее время лишь таксаны (паклитаксел и доцетаксел) могут претендовать на включение в первую линию химиотерапии. Первые рандомизированные исследования показали, что комбинации доксорубицина и паклитаксела или доксорубицина и доцетаксела имеют преимущество перед стандартными доксорубицин-содержащими комбинациями с точки зрения как частоты объективных эффектов, так и продолжительности времени до прогрессирования и продолжительности жизни. «Расплатой» за эти преимущества является большая токсичность, в первую очередь гематологическая, указанных схем. Если последующие исследования подтвердят эти результаты, то комбинация доксорубицина и таксанов (паклитаксела или доцетаксела) может быть рекомендована в качестве первой линии химиотерапии больных метастатическим РМЖ.

## Литература

1. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб.: Грифон, 1997. - 254 с.

2. *Стенина М.Б., Торопов А.Ю., Сидорова Н.Ю. и др.* Таксол в сочетании с доксорубицином при лечении больных диссеминированным раком молочной железы // Вестн. ОНЦРАМН. - 1997.-№1.-С. 16-20.

3. *Тюляндин С.А., Стенина М.Б.* Таксаны. - В кн.: Новые цитостатики в терапии злокачественных опухолей / Под ред. В.А. Горбуновой. - М., 1998. - С. 97-118.

4. *Batist* C, *Winer E., Navari R. el at.* Decreased cardiac toxicity by TLC D-99 (liposomal encapsulated doxorubicin) vs doxorubicin in a randomized trial of metastatic breast carcinoma. Proc. ASCO 1998, 17:115a.

5. *Bishop J.F., Dewar J., Tattersall M.H.N, et al.* Taxol (paclitaxel) alone is equivalent to CMFP combination chemotherapy as frontline treatment in metastatic breast cancer. Proc ASCO 1998: 17:153a (abstr. 538).

6. *Blajman C, Balbani L., Block J. et al.* Navelbine plus Adriamycin vs FAC in advanced breast cancer. Proc ASCO 1993, 12:92 (abstr. 170).

7. *Blum J.L., Buzdar A.U., LoRusso P.M. et al.* A multicenter phase II trial of Xeloda TM (capecitabine) in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). Proc ASCO 1998, 17: 125a.

8. *Brufman G., Calojori E., Chilezan H. et al.* Doubling epirubicin dose intensity (100mg/rrr versus 50 mg/m2) in the FEC regimen significantly increases response rate. An international randomized phase III study in metastatic breast cancer. Ann. Oncol. 1997, 8: 155-162.

9. *Canabbio L., Boccardo F., Paslorino G. et al.* Phase II study of Navelbine in advanced breast cancer. Semin. Oncol. 1989, 16 (suppl. 4): 15-20.

10. *CarmichaelJ., Possinger /<., Phillip P.* Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. J. Clin. Oncol. 1995, 13: 2731-2736.

11. *Chan S., Freidrichs K., Noel D.* A randomized phase III study of Taxotere versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer who have failed an alkylating containing regimen: preliminary results. Proc. ASCO 1997, 16: Abstr. 540.

12. *Chevallier B., Fumoleau P., Kebrat P. et al.* Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization Tor Research and Treatment of Cancer. J. Clin. Oncol. 1995, 13: 314-322.

13. *Cooper R.* Combination chemotherapy in hormoneresistant breast cancer. Proc AACR 1969; 10:15.

14. *Daniels M., Diaz-Rubio E., Guillem V. et al.* Phase II trial of UFT activity in pretreated breast cancer patients. Jpn. J. Clin. Oncol. 1993, 23:363-365.

15. *Dieras V., Fumoleau P., Chevalliter B. et at.* Second EORTC-Clinical Screening Gropu phase II trial of Taxotere (docetaxel) as first line chemotherapy for advanced breast cancer. Proc. ASCO 1994, 13:78 (abstr. 115).

16. *Dieras V., Grulo G., Pouillart P.* Study of the combination of docetaxel and doxorubicin in 1-st line CT of metastatic breast cancer. 18 Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 1996, abstr. 313.

17. *Engelsman E., Klijn J.CM., Rubens R.D. et al.* «Classical» CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in posmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group phase III trial (10808). Eur. J. Cancer 1991, 27: 966-970.

18. *Erazo-Valle A., Lira-Puerto V., Cervantes G.* Taxotere (docetaxel) in advanced breast cancer. A phase II study. Proc ASCO 1995, 14: abstr. 244.

# Глава 11
# Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы

*М.Б. Стенина*

Метод гормонотерапии рака молочной железы уже имеет столетнюю историю: впервые в 1896 г. George Thomas Beatson опубликовал в журнале «Lancet» сообщение о положительном влиянии овариэктомии на течение диссеминированного рака молочной железы [ 1). За истекшее столетие накоплен огромный теоретический и практический материал по лечению злокачественных опухолей молочной железы с помощью тех или иных методов эндокринотерапии.

Гормоночувствительность клеток рака молочной железы в значительной степени определяется наличием на их мембране рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП).

Несмотря на различные механизмы действия, роль всех известных в настоящее время методов гормонотерапии сводится, в конечном счете, к уменьшению влияния эстрогенов на клетки рака молочной железы, что, в случае гормонально-зависимой болезни, приводит к замедлению роста опухоли, а у некоторых больных - к уменьшению уже существующих опухолевых масс вплоть до их полного исчезновения.

Приступая к проведению гормонотерапии, следует помнить некоторые основные положения.

Состояние и функционирование молочных желез на протяжении всей жизни женщины регулируются с помощью различных гормонов, продуцируемых железами внутренней секреции (яичники, надпочечники, питуитарная система гипофиза, гипоталамус). Большинство этих гормонов являются стероидными и имеют одного и того же предшественника - холестерол. Напомним, что гормональная регуляция представляет собой сложный механизм эндокринных взаимодействий, осуществляющихся по принципу «обратной связи». С наступлением половой зрелости в женском организме происходит повышение концентрации эстрогенов, что обусловливает рост и функциональное созревание молочных желез. Частичная инволюция их с наступлением менопаузы связана с прекращением функционирования яичников, являющихся основными продуцентами эстрогенов у женщин детородного возраста. Однако и в менопаузалы-юм возрасте в организме женщины образуется некоторое количество эстрогенов за счет ароматизации андрогенов, происходящей в жировой ткани, мышцах, внутренних органах.

Гормонотерапия эффективна в среднем у трети больных раком молочной железы, не подобранных по тем или иным признакам. При наличии в опухоли обоих видов рецепторов (РЭ и РП) эффективность этого метода достигает 50-70%, если присутствуют рецепторы одного вида (РЭ или РП), эффективность снижается до 33%, но даже в случае рецептор-отрицательных опухолей в небольшом проценте случаев (около 11 %) гормонотерапия может быть успешной |24].

Частота обнаружения РЭ и РП в разных возрастных группах (пременопаузальиля и постменопаузальная) различна: у 45% больных в пременопаузе и 63% больных в постменопаузе опухолевые клетки содержат РЭ и РП, что определяет высокий шанс успеха

при проведении гормонотерапии у этих пациенток. У 28% больных в пременопаузе и 17% больных в постменопаузе рецепторы к эстрогенам и прогестерону отсутствуют [2].

При отсутствии информации о содержании РЭ и РП в опухоли следует ориентироваться на косвенные признаки гормоночувствительности, к которым относятся пожилой (постменопаузальный) возраст, длительное «мягкое» течение заболевания, преимущественное метастазирование в мягкие ткани и кости.

Таким образом, проведение гормонотерапии показано больным диссеминированным раком молочной железы при наличии в опухоли одного или двух видов рецепторов, а при неизвестном рецепторном статусе с этого вида системной терапии следует начинать, прежде всего у больных с косвенными признаками гормонально-зависимой болезни.

Мы уже упоминали выше, что с помощью гормонотерапии можно добиться частичной и даже полной регрессии опухоли, однако, чаще гормонотерапия позволяет достичь лишь стабилизации болезни, и это не стоит расценивать как неудачу, поскольку продолжительность жизни больных со стабилизацией процесса в течение 6 мес и более примерно равна таковой у пациенток с выраженным клиническим эффектом (полной или частичной регрессией) [13, 23]. При эффективности гормонотерапии I линии высок шанс успешного лечения гормональными препаратами II и III линий.

Лечебный эффект гормонотерапии следует оценивать через 6-8 нед лечения, и лишь при наличии бесспорных признаков прогрессирования болезни гормонотерапию следует прекратить, при этом важно помнить, что в течение первого месяца лечения тамоксифеном, прогестинами, андрогенами (но не ингибиторами ароматазы) симптомы, связанные с опухолевым ростом, могут усилиться (эффект «flare»). Прекращение гормонотерапии в связи с прогрессированием, например отмена тамоксифена, наоборот, может привести к стабилизации или даже уменьшению проявлений болезни (так называемый симптом отмены), что возможно связано с устранением эстрогенных эффектов метаболитов [15, 27].

Эффективность основных методов гормонотерапии при раке молочной железы представлена в табл. 1.11.1.

*Таблица 1.11,1*

**Гормонотерапия при диссеминированном раке молочной железы: эффективность различных методов (неподобранные больные) [цит. по C. Henderson, 1991]**

| Вид терапии | Число больных | Эффективность, % |
|---|---|---|
| Антиэстрогены (тамоксифен) * | 1269 | 32 (16-52) |
| Овариэктомия ** | 3380 | 33 (21-41) |
| Прогестины (МПА, мегестрол) * | 3479 | 31 (9-67) |
| Ингибиторы ароматазы (аминоглютетимид) * | 1153 | 32 (16-43) |
| LH-RH аналоги (золадекс) ** | 293 | 40 (32-45) |
| Эстрогены * | 1683 | 26 (15-38) |
| Андрогены * | 2250 | 21(10-38) |
| Адреналэктомия * | 3739 | 32 (23-46) |
| Гипофизэктомия * | 1174 | 36 (22-58) |

* Преимущественно постменопаузальные больные.

** Исключительно больные репродуктивного возраста или в менопаузе менее 1 года.

Как уже упоминалось выше, основным источником эстрогенов в организме женщины детородного возраста являются яичники, поэтому у больных с гормонально-зависимыми опухолями и сохранной менструальной функцией эффект лечения будет выше, если на первом этапе выключить функцию яичников, что само по себе эффективно примерно у 35% больных, а при наличии в опухоли РЭ - у 50% пациенток [5,6). Назначение гормональных препаратов на фоне сохранной менструальной функции менее эффективно. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования EORTC, опубликованные в 1996 г.: использование у больных в пременопаузе тамоксифена в сочетании с агонистом LH-RH бусерелином, вызывающим химическую кастрацию, было более эффективным как с точки зрения непосредственных результатов (51 % у больных, получавших комбинацию препаратов, и 33 и 29% соответственно у больных, получавших монотерапию тамоксифеном или бусерелином), так и с позиций выживаемости больных (5-летняя выживаемость составила 42% при комбинированной гормонотерапии и 10% - при монотерапии) [20].

Выключение функции яичников может осуществляться различными способами: хирургическим (овариэктомия), лучевым, а также химическим, с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона гипофиза.

Преимущества того или иного вида кастрации сегодня не доказаны, поскольку соответствующие контролируемые рандомизированные исследования не проводились. В то же время в отдельных работах сообщается о преимуществах хирургического метода перед лучевым с точки зрения как частоты (35 и 16% соответственно), так и сроков наступления эффекта (при облучении яичников на 2-8 нед позже) [10]. Вместе с тем, овариэктомия связана с необходимостью госпитализации и определенным риском послеоперационных осложнений, в связи с чем может быть предложена лишь больным в удовлетворительном общем состоянии.

Химическая кастрация осуществляется с помощью агонистов рилизинг-гормонов гипофиза и основана на подавлении секреции гонадотропина. В отличие от хирургического и лучевого способов, химическое выключение функции яичников является обратимым: при прекращении действия препарата функция яичников восстанавливается. Наиболее популярным в настоящее время препаратом этой группы является *гозерелин* (золадекс), представляющий собой депонированную лекарственную форму: инъекции препарата в дозе 3,6мг проводятся 1 раз в 28 дней, а в дозе 10,8мг- 1 раз в 84 дня. Эффективность этого метода лечения рака молочной железы составляет в среднем 40% [19]. Препараты этой группы хорошо переносятся больными, а основные побочные реакции обусловлены снижением уровня половых гормонов (приливы, снижение либидо, аменорея). Крайне редко отмечаются тошнота, снижение артериального давления, бессонница, отечность век, усиление болей в костях. Этот метод кастрации может быть использован у больных в тяжелом общем состоянии, а также для решения вопроса о целесообразности овариэктомии при неизвестном рецепторном статусе опухоли: при отсутствии лечебного эффекта на фоне терапии агонистами рилизинг-гормонов от выполнения овариэктомии следует воздержаться.

Выключение функции яичников при отрицательных РЭ и РП в опухоли, а также отсутствие признаков гормональной зависимости болезни, на наш взгляд, является необоснованным.

У женщин в менопаузе, в том числе и искусственной, некоторое количество эстрогенов образуется путем ароматизации андрогенов в жировой ткани, мышцах, внутренних органах. Гормонотерапия у этой категории больных включает последовательное использование лекарственных средств, уменьшающих влияние эстрогенов на опухолевую ткань.

В принципе эффективность препаратов основных наиболее часто используемых групп гормональных средств примерно одинакова (см. табл. 1.11.1), и выбор того или иного лекарства определяется в значительной степени его токсичностью. Оптимальная последовательность использования различных групп гормональных препаратов представлена в табл. 1.11.2.

Нужно ли комбинировать гормональные препараты различных групп? Будет ли лечение более эффективным, если проводить одновременно химио- и гормонотерапию? Группа исследователей проанализировала результаты 189 исследований (31 510 пациенток), проведенных с 1975 по 1997 г., и в частности, показала, что, хотя комбинация тамоксифена с другими гормональными препаратами (мегейсом, МПА, аминоглютемидом и др.) в некоторых исследованиях оказалась эффективней с точки зрения непосредственных результатов, выживаемость была одинаковой, при этом монотерапия тамоксифеном была менее токсичной.

Аналогичный вывод был сделан и относительно одновременного проведения химио- и гормонотерапии. Так, комбинация химиотерапии (CMF или антрациклин-содержащих режимов) с тамоксифеном или МПА, хотя и обеспечивала достоверно большую частоту объективных эффектов, но не приводила к увеличению выживаемости больных [9].

Остановимся подробнее на основных группах гормональных препаратов, используемых сегодня у больных диссеминированным раком молочной железы.

## Антиэстрогены

Сегодня «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии I линии по-прежнему остается *тамоксифен* (нольвадекс, зитазониум, билем), относящийся к антиэстрогенам. Механизм действия препаратов этой группы сводится к конкурентному ингибированию специфических рецепторов эстрогенов, находящихся на поверхности опухолевой клетки.

Тамоксифен используется в онкологической практике с начала 70-х годов и хорошо известен онкологам, поэтому не будем подробно останавливаться на его характеристике. Следует подчеркнуть лишь, что его возрастающая роль в адъювантной терапии, а также развитие нового направления профилактической гормонотерапии (у здоровых лиц с повышенным риском развития рака молочной железы) стимулировали создание и изучение новых антиэстрогенов, возможно, не обладающих нежелательными побочными свойствами, присущими тамоксифену: сегодня тамоксифен отнесен в группу канцерогенов в связи со способностью повышать риск развития рака эндометрия при длительном

*Таблица 1.11.2*

**Оптимальная последовательность различных методов гормонотерапии**

| Линия гормональной терапии | Больные в репродуктивном периоде и пременопаузе | Больные в постменопаузе |
|---|---|---|
| I линия | Овариэктомия, лучевая кастрация или агонисты рилизинг-гормонов (золадекс) | Антиэстрогены (тамоксифен) |
| II линия | Антиэстрогены (тамоксифен) | Прогестины |
| III линия | Ингибиторы ароматазы | Эстрогены |
| IV линия | Прогестины | Андрогены |
| V линия | Андрогены | |

применении. Безусловно, продолжительность жизни больных диссеминированным раком молочной железы недостаточна для реализации канцерогенного потенциала тамоксифена. Для этой группы пациенток более актуальными проблемами являются формирование резистентности к тамоксифену или исходная устойчивость к этому препарату, что также требует создания новых лекарственных средств с улучшенными свойствами.

Одним из новых антиэстрогенов является торемифен (Фарестон), который близок к тамоксифену по химической структуре и фармакологическим свойствам и отличается от последнего наличием атома хлора, стабилизирующего молекулу и уменьшающего образование агрессивных метаболитов, вызывающих повреждение ДНК. Благодаря этому торемифен не обладает мутагенными и тератогенными свойствами и не приводит к развитию гепатоцеллюлярного рака и рака эндометрия.

Механизм действия торемифена типичен для всей группы антиэстрогенов и сводится к конкурентному ингибированию РЭ.

Торемифен хорошо всасывается при приеме внутрь, пик концентрации его в сыворотке крови при однократном приеме достигается через 4 ч; метаболизм и экскреция препарата осуществляются главным образом гепатобилиарной системой; время полувыведения составляет 5-6 дней.

Спектр побочных реакций торемифена не отличается от таковых у тамоксифена.

В качестве гормонотерапии I линии у постменопаузальных больных с положительными или неизвестными РЭ/РП торемифен продемонстрировал эффективность (ПР+ЧР), равную 21, 48-54 и 68% при использовании в дозах 20, 60 и 240 мг/сут соответственно [14, 16, 21, 22, 26].

Высокие дозы (200-240 мг/сут) препарата были эффективными у 4-30% больных, рефрактерных к проводимой ранее антиэстрогенной терапии тамоксифеном, а также в 8-20% случаев при проведении гормонотерапии III линии у постменопаузальных больных, получавших ранее гормонотерапию и /или цитостатическую терапию.

Таким образом, торемифен является новым антиэстрогенным препаратом, эффективным при лечении рака молочной железы у больных в менопаузе с положительными или неизвестными рецепторами. Рекомендуемая стандартная доза препарата составляет 60 мг/сут. Препарат хорошо переносится больными и по сравнению с тамоксифеном в большей степени нормализует уровень холестерина в крови, снижая концентрацию в сыворотке крови липопротеидов низкой плотности и повышая содержание липопротеидов высокой плотности, а также препятствует развитию остеопороза.

Недавно завершены большие многоцентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности и токсичности двух других антиэстрогенов: *идоксифена* (содержит в молекуле атом йода и пирролидиновую группу) и *дролоксифена*. Препараты продемонстрировали равную в сравнении с тамоксифеном эффективность и токсичность, в связи с чем дальнейшая разработка препаратов была прекращена.

Стремление элиминировать эстрогенные свойства тамоксифена привело к созданию группы так называемых «чистых» антиэстрогенов, к которым, в частности, относится *фазлодекс,* который в настоящее время находится на этапе III фазы клинических испытаний.

## Ингибиторы ароматозы

Мы уже упоминали о том, что синтез эстрогенов в организме женщины может осуществляться, помимо яичников, в жировой и мышечной ткани, печени, надпочечниках путем ароматизации андрогенов. Угнетение фермента ароматазы, ответственного за

превращение андростендиона и тестостерон;) в эстрон и эстрадиол, лежит в о< но действия группы гормональных препаратов, названных ингибиторами ароматаi Угнетенно ароматааы приводит к снижению уровня эстрогенов и, в случае гормонально-чувствительной опухоли,замедлению ее роста.

Следует сразу подчеркнуть, что в отличие от антиэстрогенов, назначение которых допустимо при сохранной функции яичников, ингибиторы ароматазы не должны назначаться менструирующим женщинам, поскольку снижение продукции эстрогенов в жировой ткани и паренхиматозных органах неминуемо приведет к повышению их синтеза в функционирующих яичниках, регуляция деятельности которых осуществляется по принципу «обратной связи».

Все ингибиторы ароматазы по механизму действия можно разделить на две большие группы: стероидные и нестероидные.

Одним из хорошо известных нестероидных ингибиторов ароматазы является ***аминоглютетимид*** (Ориметен, Мамомит), появившийся сначала как противосудорожное средство. В 70-е годы было показано, что аминоглютетимид способен угнетать синтез кортикостероидов, и интерес к нему уже как к противоопухолевому препарату возрос. Аминоглютетимид обратимо блокирует ароматазу. Эффективность его в дозах 750-1500 мг/сут составляет 32% [11]. Наименьшая доза аминоглютетимида, эффективная при раке молочной железы, составляет 500 мг/сут, дальнейшее снижение суточной дозы приводит к уменьшению эффективности препарата.

Аминоглютетимид обладает целым рядом побочных эффектов, лимитирующих его использование и отодвигавших до последнего времени группу ингибиторов ароматазы на третье место по очередности использования (после антиэстрогенов и прогестинов). Наиболее клинически значимы увеличение массы тела, развитие лекарственного синдрома Иценко-Кушинга, тошнота и рвота, сонливость, головокружения, кожная сыпь, общая слабость, судороги в мышцах ног, потливость, ощущения приливов, отеки и др. Побочные реакции при использовании аминоглютетимида наблюдаются, как правило, в начале терапии и носят транзиторный характер. Небольшие дозы препарата (500 мг/сут) являются эффективными и обладают меньшей токсичностью. Одним из существенных недостатков, затрудняющих использование препарата и являющихся следствием его неселективности, является также необходимость заместительной кортикостероидной терапии.

Наряду с аминоглютетимидом созданы и находятся на клинических испытаниях другие препараты этой группы, которые, возможно, будут более эффективными и менее токсичными.

***4-гидроксиандростендион (4-ОНА)*** (лентарон, форместан) является наиболее изученным стероидным ингибитором первого поколения, необратимо блокирующим ароматазу и обладающим высокой степенью селективности. Это аналог андростендиона, являющегося субстратом ароматазы. Потенциальные возможности 4-ОНА примерно в 60 раз превосходят таковые у аминоглютетимида. 4-ОНА на 85% ингибирует процесс ароматизации в периферических тканях, снижая продукцию эстрадиола на 65%. Препарат вводится внутримышечно в дозе 250 мг 2 раза в неделю или 1000 мг 1 раз в неделю. Эффективность его сравнима с таковой у тамоксифена (33 и 37% соответственно), при этом побочные реакции в основном умеренные (ощущения приливов, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность лица; описаны также отдельные случаи возникновения асептических абсцессов в месте инъекции препарата), основное неудобство в использовании связано с пероральной формой введения: у 2-4% больных асептические абсцессы в месте инъекции являются причиной отмены препарата.

***Фадразол*** (CGS 16949A) является нестероидным селективным ингибитором ароматазы второго поколения, который эффективно блокирует фермент, не влияя

существенным образом на содержание адренокортикотропного гормона альдостерона, гормонов щитовидной железы, и очень незначительно снижает продукцию кортизола. Ощутимое снижение концентрации эстрадиола наступает через 1 мес от начала лечения. При использовании препарата в суточной дозе 2 мг у больных в постменопаузе с РЭ+ частота объективных эффектов составляла 16-23%, а время до прогрессирования - 391 день. Сравнительное рандомизированное исследование показало равную эффективность фадрозола и тамоксифена при проведении гормонотерапии I линии у больных в постменопаузе (60% больных имели РЭ+ опухоль). Фадрозол хорошо переносился больными, при его приеме отмечалисьумеренные тошнота, общая слабость, отсутствие аппетита, ощущение приливов [8].

Более интересными, на наш взгляд, являются два представителя ингибиторов ароматазы третьего поколения - летрозол (Фемара) и анастрозол (Аримидекс), которые сегодня уже вошли в нашу повседневную практику.

Летрозол (Фемара) является синтетическим производным бензгидрилтриазоля и относится к нестероидным ингибиторам. Препарат полностью блокирует цитохром Р450 ароматазы и, согласно полученным данным, обладает большей селективностью по сравнению с аминоглютетимидом, форместаном и фадрозолом.

Способность летрозола ингибировать ароматазу опухолевой ткани приводит к угнетению продукции эстрогенов в опухолевых клетках, где их концентрация в 10-20 раз превышает таковую в плазме.

Рекомендуемая суточная доза летрозола составляет 2,5 мг. Согласно результатам рандомизированных исследований, при использовании этой дозы частота объективных эффектов (ПР+ЧР) у постменопаузальных больных, получавших ранее антиэстрогены, составила 19,5-24%, что превысило аналогичный показатель при применении аминоглютетимида в дозе 500 мг/сут (12,4%) и мегестрола ацетата в дозе 160 мг/сут (16%). Летрозол обеспечивал большую по сравнению с аминоглютетимидом продолжительность ремиссии и выживаемость [7, 12].

Препарат хорошо переносился больными и вызывал меньшее число побочных реакций по сравнению с мегестролом ацетатом и аминоглютетимидом.

Таким образом, результаты III фазы клинических испытаний показали, что при проведении II линии гормонотерапии летрозол имеет явные преимущества перед аминоглютетимидом и мегестролом ацетатом с точки зрения как эффективности, так и токсичности. Летрозол эффективен у больных диссеминированным раком молочной железы после неудачных попыток эндокринотерапии другими препаратами, в частности тамоксифеном.

Проходящие в настоящее время клинические испытания III фазы должны ответить на вопрос, обладает ли летрозол преимуществами перед тамоксифеном при проведении гормонотерапии I линии у больных в менопаузе с положительными или неизвестными рецепторами.

*Анастрозол* (Аримидекс) также является нестероидным селективным ингибитором ароматазы третьего поколения.

Препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимум концентрации в крови достигается спустя 2 ч и после приема натощак, метаболизируется медленно и, следовательно, имеет сравнительно большой период полувыведения (40-50 ч), выводится в основном с мочой и в меньших количествах с желчью.

Аримидекс обладает хорошей переносимостью и редко приводит к возникновению ощущения «приливов» и сухости слизистой оболочки влагалища. Препарат может вызывать нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, астению, сонливость, головные боли, однако случаи отмены лечения из-за побочных эффектов

не превышают 3%. Аримидекс не противопоказан больным с тромбоэмболической болезнью, не приводит к повышению артериального давления.

Сравнение эффективности и токсичности анастрозола в дозах 1 и 10 мг/сут и мегестрола ацетата в дозе 160 мг/сут при проведении гормонотерапии II линии (после прогрессирования на тамоксифене) показало, что при относительно невысокой общей эффективности лечения в трех группах (12,6, 12,5 и 12,2% соответственно) анастрозол *в* дозе 1 мг/день *обеспечивал* достоверно большую продолжительность жизни по сравнению с мегестролом ацетатом (26,7 и 22,5 мес соответственно, p=0,0248); 2-летняя выживаемость составила 56,1% при лечении анастрозолом и 46,3% при лечении мегестролом ацетатом. При использовании анастрозола в дозе 1 мг/день не было выявлено статистически значимой разницы в показателях 2-летней выживаемости у больных, достигших полной и частичной регрессии или только стабилизации болезни (85 и 86% соответственно); аналогичные показатели при лечении мегестролом ацетатом также статистически не различались (70 и 72%), однако были меньше [4, 18].

В отличие от летрозола, для аримидекса уже известны результаты двух рандомизированных исследований, в которых препарат сравнивался с тамоксифеном при проведении I линии гормонотерапии [3, 25]. В одном исследовании (668 больных) частота объективных эффектов и длительной (более 6 мес) стабилизации, а также время до прогрессирования были одинаковыми для тамоксифена и аримидекса (56% и 8 мес). Во втором исследовании (353 больных) результаты лечения аримидексом оказались выше по сравнению с тамоксифеном: частота объективных эффектов 46 и 59%, время до прогрессирования - 5,7 и 11 мес. Побочные эффекты в обеих группах были незначительными и в группе аримидекса встречались реже.

Таким образом, новые ингибиторы ароматазы (летрозол и анастрозол) сегодня оттеснили позиции прогестинов во II (после антиэстрогенов) линии гормонотерапии благодаря не только большей эффективности, но и меньшей токсичности.

## Прогестины

Следующей группой препаратов, используемых до недавнего времени при проведении II, а сегодня - чаще III линии гормонотерапии, являются прогестины. Прогестины представляют собой гормоны желтого тела или их аналоги. Механизм их действия до конца не ясен, однако, известно, что они вызывают целый ряд эндокринных изменений (снижение уровня эстрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны, уменьшение секреции гонадотропных гормонов и АКТГ, уменьшение внутрипеченочного образования эстрогенов из андрогенов и др.), могут оказывать прямой цитотоксический эффект за счет подавления роста гормонально-чувствительных клеток, а также влияют на факторы роста (TGF-a, TGF-b, IGF-1, EGF). Представителями этого класса препаратов являются ***медроксипрогестерона ацетат*** (МПА) (фарлутал, провера) и ***мегестрола ацетат*** (мегейс).

Сравнительное изучение эффективности не выявило каких-либо преимуществ того или иного препарата: эффективность МПА и мегейса примерно одинакова (33 и 28% соответственно) и сравнима с таковой при использовании тамоксифена. Терапевтическая доза для МПА равна 500 мг/сут, препарат имеет парентеральную и пероральную форму, мегейс используется внутрь в суточной дозе 160 мг, в высоких дозах (320 мг/сут и более) является эффективным средством борьбы с кахексией. МПА чаще используется в европейских странах, мегейс - в США. Препараты этой группы переносятся больными хуже, чем тамоксифен. Основные побочные явления при применении

МПА и мегейса: кушингоидные симптомы, потливость, отеки, гипертрихоз, угри, охриплость голоса, повышение артериального давления, тромботические осложнения, вагинальные кровотечения, абсцессы (в случае использования парентеральной формы МПА) и др. Наиболее клинически значимым побочным действием при приеме прогестинов является увеличение массы тела, которое наблюдается у 20-50% больных и обусловлено как повышением аппетита, так и задержкой жидкости в организме.

В последние годы начали активно изучаться антипрогестины, которые пока не составляют конкуренции прогестинам в силу как своей высокой токсичности, так и малой эффективности. Механизм их действия до конца не ясен, однако, известно, что они могут действовать как антипрогестины, антиэстрогены или эстрогены. На стадии клинических испытаний в настоящее время находятся два препарата этой группы - ***мифепристон*** **(RU** 486) и ***онапристон*** (ZK 98299). Одним из интересных свойств онапристона является способность индуцировать дифференцировку некоторых клеточных линий рака молочной железы человека **[17].**

Скажем несколько слов и о менее популярных сегодня методах гормонотерапии. К ним относятся эстрогено- и андрогенотерапия, а также адреналэктомия и гипофизэктомия. Как видно из табл. 1.11.1, эти методы приближаются по эффективности к другим, наиболее часто использующимся видам гормональной терапии.

***Эстрогены*** (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол) эффективны лишь у постменопаузальных больных. Основными побочными проявлениями этой группы препаратов являются маточные кровотечения, которые развиваются у 25-30% больных и являются основной причиной отмены лечения.

***Андрогены*** (тестостеро-пропионат) менее токсичны: основным побочным эффектом при их использовании является маскулинизация, которая воспринимается большинством пациенток крайне негативно. Андрогены целесообразно назначать женщинам детородного возраста лишь после овариэктомии.

Обе группы препаратов используются, как правило, в качестве IV-V линии гормонотерапии, когда все остальные методы уже исчерпаны.

***Адреналэктомия и гипофизэктомия*** представляют в настоящее время исключительно исторический интерес, хотя их эффективность мало отличается от других видов гормонотерапии. Эти методы не нашли широкого распространения из-за большой частоты послеоперационных осложнений, обусловленных как самой хирургической травмой, так и теми необратимыми эндокринными нарушениями, которые были вызваны удалением надпочечников или гипофиза. В настоящее время эти методы практически полностью вытеснены лекарственными препаратами, действие которых, за исключением некоторых деталей, практически полностью имитирует адреналэктомию (ингибиторы ароматазы) и гипофизэктомию (аналоги LHRH-рилизинг-гормонов).

Таким образом, суммируя приведенные данные, следует заключить, что сегодня «золотым стандартом» гормонотерапии остается тамоксифен, являющийся препаратом выбора при проведении гормонотерапии I линии. II линию гормонотерапии прочно заняли ингибиторы ароматазы (аримидекс и фемара), которые вытеснили прогестины в **III** линию. Не исключено, что в дальнейшем ингибиторы ароматазы выйдут в I линию эндокринотерапии.

## Литература

1. *Beatson G.T,* On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet, July 11, 1896, 104-107.

'and K.I., Fuchs A., Wittllss J.L. Menopausal statue as a factor in the distributions ol ;enand progestin receptors In breast cancer. 37th Annual Meetingoi the Forum on I tal surgical Problems. Surg. Forum 1981;32:410-412.

3. *BonnetereJ, el al.* Preliminary results of a large comparative multi-center clinical trial comparingtheerficacy and tolerabilityof Arimidex(anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breasl cancer. Eur. J. Cancer, 1999, 35, 313.

*A.BuzdarA.U.Jonat W., Howell A., et al.* Significant improved survival with Arimidex ';: trozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomized trial, Proc. ASCO, 1997, 16, 156, abstr. 545.

5. *Conte C.C., Nemoto T., Rosner D., et al.* Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. Cancer 64: 150-153, 1989.

6. *Davidson N.E.* Ovarian ablation as treatment for young women with breast cancer. Monogr. Natl. Cancer. Inst. 16:95-99, 1994.

7. *Dombemovsky P., Smith I., Falkson G. et al.* Letrozol, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J. Clin. Oncol., vol. 16, No 2, 1998, 453-461.

8. *Falkson G., Raats J.I., Falkson H.C.* Fedrozol hydrochloride, a new non-toxic aromatase inhibitor for the treatment of patients with metastatic breast cancer. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 1992,43, 161-165.

9. *Fossati R., Confalonieri C, Torn V. et al.* Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving31510 women. J. Clin. Oncology, Vol. 16, No 10, 1998, 3439-3460.

10. *FracchiaA.A., Farrow J.H'., DePalo A.J'. Et al.* Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. Surg. Gynec. Obstet. 128: 1226-1234, 1969.

11. *Gale K.E., Andersen J. W., Tormey D.C., et al.* Hormonal treatment for metastatic breast cancer: An Eastern Co-operative Oncology Group phase III trial comparing aminoglutethimid to tamoxifen. Cancer 73: 354-361, 1994.

12. *GershanovichM., Chaudri H.A., Campos D. et al.* Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2,5 mg daily, 0,5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann. Oncol. 9: 639-645, 1998.

13. *Goldbirsh A., Gelber R.D.* Endocrine therapies in breast cancer. Seminars in Oncology, Vol. 23, N4, 449-505.

14. *Gundersen S., Kvaloy S.* Chlortamoxifen (toremifene), a new antiestrogen in the treatment of advanced breast cancer. A phase II study. Breast Cancer Research and Treatment 14: 153, 1989.

15. *Henderson C.* Endocrine Therapy of metastatic breast cancer. In: Breast diseases. Ed. By J. Harris et al. 2nd edit. Lippincott Company. 1991. P. 559-603.

16. *Hietanen T., Battina* £>., *Johansson R., et al.* High dose toremifene (240 mg daily) is effective as First line hormonal treatment in advanced breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 16 (Suppl.): 37-40, 1990.

17. *Howell A., Downey S. and Anderson E.* New Endocrine Therapies for Breast Cancer. Eur. J. Cancer, 32A, 4, 576-588, 1996.

18. *Jonat W., Howell A., Blomqvist C.P., et al.* A randomized trial comparing two doses of new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC). Eur. J. Cancer. 1996, 32A, 404-412.

19. *Kaufmann M., Jonat W., Kleeberg U. et al.* Goserelin, a depot gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol. 17: 1113, 1119, 1989.

20. *Klijn J.M., Beez L., Mauriac L. et al.* Addition of a LH-RH agonist to tamoxifen improves survival in premenopausal patients with metastatic breast cancer: detailed analysis of EORTC study 10881. Ann Oncology 7. supl. 5, 1996, 19.

21. *Modig H., Nilsson /., West man G.* Toremifene, a new antiestrogen - results of treatment in patients with breast cancer. 6th NCI, EORTC Symposium on New Drug in Cancer Therapy, Amsterdam, 1989.

22 *Pyrhonen S Valaara R., Heikklnen M., et al.* Treatment of advanced breast cancer with 20 mg toremifene, a phase II study. Preliminary communication. Journal of Steroid Biochemistry 36: 227-228,1990.

23. *Robertson J.F.R., Lee D.* On behalf of the Arimidex study group. Statistic disease of long duration (>=24 weeks) is an important remission criteria in breast cancer patients with the aromatase inhibitor anastrozole. Europ. J. Cancer, Vol. 33, suppl. 8, 1997, 150.

24. *Sedlacek S., Horowiz K.* The role of progestins and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Steroides 1984; 44: 467-484.

25. *Thuerlimann B. et al.* Preliminary results of two comparative multi-center clinical trials comparing the efficacy and tolerability if Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast, 1999, 8(4), 214.

26. *Valavaara R.* Phase II trial with toremifene in advanced breast cancer: a review. Breast Cancer Research and Treatment 16 (Suppl.): 31-35, 1990.

27. *Veronesi U.. GoldhirschA., YarnoldJ.* Breast cancer. In: Oxford textbook of oncology / Ed. by Peckham M., Pinedo H., Veronesi U. Oxford University Press, 1995, 1241-1292.

# Глава 12
# Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы

*Р.В. Орлова, В.М. Моисеенко*

Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это прежде всего связано с:

- неоднородностью заболевания (биологическая, кинетическая и др.);
- умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии;
- отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам.

Многолетний опыт крупнейших мировых онкологических центров, достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с принципиально новыми механизмами действия привели к несомненному прогрессу в лечении диссеминированного РМЖ. Однако, как показали последние исследования, совершенствование лекарственного лечения не сопровождается снижением смертности в популяции от этой патологии. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3 лет, при этом более 5 лет живут 25-30%, более 10 лет - 10% больных. Медиана выживаемости больных, получавших самое современное лечение, только на 3-4 **мес** больше, чем у нелеченных больных [1]. Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время РМЖ на стадии клинической диссеминации остается неизлечимым заболеванием. Это означает, что у больной рано или поздно будут клинические проявления прогрессирования этой опухоли, которые в конце концов станут причиной ее смерти.

Концепция неизлечимости диссеминированного РМЖ в настоящее время определяет выбор тактики лечения этого заболевания, основной целью которого являются максимальное продление жизни больной и облегчение симптомов болезни.

Всесторонний анализ литературных данных, а также собственный обширный опыт лечения больных с этой патологией позволили сформулировать принципы проведения лекарственного лечения диссеминированного РМЖ.

С нашей точки зрения лечение должно быть:

- своевременным;
- рациональным;
- последовательным;
- адекватным;
- перспективным;
- этапным;
- комплексным.

Принцип ***своевременности*** определяет оптимальное время начала лечения.

Когда нужно начинать лечить диссеминированный РМЖ? Нужно ли ожидать клинического проявления метастазов или начинать лечение необходимо сразу после

их выявления на доклинической стадии (например, случайно при плановом обследовании)?

С одной стороны, очевидно, что лечебные методы эффективнее при небольших размерах опухолевой массы в организме и это диктует целесообразность раннего начала лечения. С другой стороны, хорошо известно, что раннее выявление метастазов не приводит к увеличению общей выживаемости больных [4]. Поэтому некоторые специалисты не рекомендуют проведение частых диагностических тестов для выявления метастазов (так называемое диспансерное наблюдение) до тех пор, пока они не станут клинически очевидными. Вопрос о целесообразности начала лечения до настоящего времени окончательно не решен.

С нашей точки зрения, лечение диссеминированного РМЖ необходимо начинать после получения объективных данных, подтверждающих наличие метастазов (физикальные данные, рентгенологическое, ультразвуковое исследования и др.), даже при отсутствии клинической симптоматики. Только наличие жалоб пациента без объективного подтверждения прогрессирования опухоли не может быть основанием для немедленного начала противоопухолевой терапии.

***Рациональность лечения*** предполагает сбалансированность одного из методов лекарственного лечения с точки зрения ожидаемой эффективности и токсичности. Например, вряд ли целесообразно больной, получавшей несколько линий химиотерапии без лечебного эффекта, планировать высокодозную химиотерапию с трансплантацией периферических стволовых клеток. Очевидно, что в этом случае эффективность лечения будет значительно ниже ожидаемой токсичности.

Для реализация принципа рациональности необходимо учитывать:

- характер опухолевого процесса;
- спектр чувствительности опухоли к предлагаемому лечению;
- общее состояние больного;
- возраст;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- сопутствующую патологию;
- функциональные показатели органов (печени, почек, сердца);
- эффективность и токсичность предшествующего противоопухолевого лечения.

В практической деятельности при выборе противоопухолевого препарата целесообразно использовать следующие положения [4]:

- предпочтение отдается препаратам, вызывающим наибольшее число объективных лечебных эффектов (полный и частичный регресс);
- при наличии нескольких препаратов, обладающих одинаковой эффективностью, предпочтение отдается наименее токсичным;
- препарат должен использоваться в наиболее эффективных дозе и режиме.

Последнее положение напрямую связано с принципом ***адекватности лечения,*** который является одним из основополагающих положений современной химиотерапии - зависимости дозы и эффекта цитостатика. По данным V. De Vita [4|, редуцирование дозы препарата на 20% сопровождается снижением частоты лечебных эффектов на 50%. В связи с этим несомненно ошибочным является использование фиксированных доз цитостатиков. Дозу цитостатика следует определить индивидуально с учетом поверхности тела больной ($мг/м^2$). Редуцирование дозы допустимо только при:

- высокой токсичности предыдущего цикла;
- тяжелом общем состоянии;
- снижении гематологических показателей;
- нарушении функции печени и почек;

Кроме того, расчетная доза препарата должна вводиться с постоянным интерва лом. который должен быть максимально коротким и обеспечивающим только восстановление наиболее чувствительных органов (в первую очередь костного мозга).

Принцип ***последовательного лечения*** предполагает обоснование продолжительности конкретной линии противоопухолевой терапии. Это означает, что отмена проводимого лекарственного лечения и переход к другому возможны только в случае убедительных данных о неэффективности терапии или выраженной ее токсичности. Нередкой ошибкой является частая, необоснованная отмена препаратов. При этом в течение короткого периода времени иногда меняется несколько линий терапии.

При проведении гормонотерапии следует учитывать, что она оказывает в основном цитостатическое действие и требует постоянного введения гормональных препаратов. Продолжительность этого вида лечения должна быть не менее 6-8 нед до первой оценки лечебного эффекта и в целом проводиться последовательно до прогрессирования опухоли [5].

При проведении химиотерапии лечебный эффект обычно проявляется через 7-14 нед. Это означает, что для оценки клинического эффекта необходимо проведение не менее 2 циклов с интервалом 3-4 нед.

Вторым важным вопросом, связанным с этим принципом, является продолжительность химиотерапии. Для решения этого вопроса предлагается два подхода:

1) химиотерапия по одной схеме проводится до прогрессирования опухоли (в некоторых случаях 10-14 циклов и более);

2) проводится по одной схеме 4-8 циклов, но не менее 2 циклов после достижения максимального эффекта с последующим наблюдением за больной.

В обоих случаях показатели общей выживаемости одинаковы. Однако первый подход сопровождается большей продолжительностью периода до прогрессирования, хотя, несомненно, ухудшает качество жизни больных в связи с необходимостью постоянного проведения химиотерапии и нарастанием токсичности.

Поэтому нам представляется предпочтительным второй подход.

При этом после завершения успешной химиотерапии больную следует наблюдать и последующее лечение начинать только при прогрессировании опухоли (нередко через 9-12 мес). С нашей точки зрения, ошибочным является практикуемое некоторыми врачами немедленное назначение нового вида лечения (например, тамоксифена) после завершения химиотерапии. При этом в пользу дополнительного назначения тамоксифена приводятся следующие аргументы:

- возможность увеличения продолжительности времени до прогрессирования (по аналогии с адъювантным лечением);
- назначая тамоксифен, используется препарат с другим механизмом действия, который способен подавлять рост нечувствительной к химиотерапии части клеточной популяции;
- при дальнейшем прогрессировании болезни назначение тамоксифена, возможно, будет затруднено из-за клинической ситуации, которая может потребовать быстрого лечебного эффекта;
- психологически для многих больных более комфортно проведение терапии, чем тактика «смотри и жди».

Что касается первого аргумента, то действительно на сегодняшний день доказано, что применение последовательного адъювантного назначения тамоксифена после химиотерапии у больных с положительными рецепторами стероидных гормонов позволяет увеличить продолжительность безрецидивного периода. Но это относится к больным с ранними стадиями рака молочной железы, которым проведена радикальная

операция, адъювантная химио- и гормонотерапия. Что касается метастатического заболевания, то таких данных пока нет.

Тамоксифен, конечно же, является препаратом с иным, чем химиотерапия, механизмом действия. Поэтому, казалось бы, назначение его целесообразно. Однако в этом случае, не увеличивая продолжительность жизни больной, мы «перескакиваем» сразу ко II линии терапии, тем самым ограничивая наши последующие возможности и по существу «перелечивая» пациентку. Кроме того, мы теряем реальную возможность получить выраженный лечебный эффект после назначения тамоксифена при последующем прогрессировании опухоли. Что касается тезиса о возможности клинической ситуации, которая потребует быстрого лечебного эффекта, то она маловероятна при условии тщательного наблюдения за больной.

Психологически прекращение лекарственной терапии некоторыми больными переносится действительно плохо. Такие пациентки на это время ищут альтернативные методы лечения. Однако искусство клинициста состоит в том, чтобы убедить больную воздержаться от этого. И последнее, хорошо ли, если больная вплоть до прогрессирования опухоли будет получать малотоксичное, но, возможно, неэффективное лечение? При том, что лечебный эффект от химиотерапии I линии может продолжаться 12 мес и более.

Следующим принципом является ***перспективность лечения,*** которая предполагает планирование лечебных мероприятий с учетом неуклонного прогрессировании диссеминированного РМЖ. Это означает, что, начиная I линию терапии, следует помнить - рано или поздно, даже в случае высокой эффективности лечения, будет прогрессирование опухоли и потребуется проведение последующих линий (II, III, VI). Нередко приходится наблюдать больных, которым сразу после выявления метастазов начинают интенсивное противоопухолевое лечение, одновременно назначается химио- и гормонотерапия или несколько вариантов гормонотерапии. Ошибочность такого подхода подтверждается тем, что интенсификация терапии с комбинированным использованием химио- и гормонотерапии или комбинированием нескольких гормональных препаратов не приводит к существенным изменениям в продолжительности лечебного эффекта и выживаемости больных [6]. Кроме того, в этом случае врач ставит себя в очень сложное положение из-за того, что имеющийся арсенал терапевтических средств у этой больной в значительной степени будет исчерпан уже в начале лечения, тогда как правильное перспективное планирование лечения позволяет избежать этого и последовательно переходить от I к последующим линиям противоопухолевой терапии.

Принцип этапного лечения предполагает последовательное использование нескольких линий терапии диссеминированного РМЖ. Это означает, что ни в коем случае нельзя ограничиваться одной линией лечения. Некоторые больные, у которых отсутствует лечебный эффект при проведении I линии терапии (например, доксорубицином), признаются инкурабельными и получают в дальнейшем только симптоматическое лечение. Между тем у них с большой вероятностью можно получить удовлетворительный эффект другими препаратами [2, 3]. Безусловно, вероятность получения лечебного эффекта с назначением каждой последующей линии снижается. Однако не следует лишать больного шанса на продление жизни и/или улучшение ее качества.

Принцип ***комплексного лечения*** предполагает рациональное сочетание системной и местной терапии опухоли. При этом приоритет, несомненно, принадлежит системному лечению, так как опухоль генерализована. Поэтому бессмысленна попытка последовательного удаления или облучения метастатических очагов. Однако нельзя забывать и о том, что в ряде случаев **с** помощью локальных методов (лучевая терапия.

циторедуктивное хирургическое лечение) с последующей системной терапией можно добиться удовлетворительных лечебных результатов. К таким ситуациям относятся:

I
- одиночные метастазы в головной мозг и сетчатку глаза;
- сдавление спинного мозга;
- патологический перелом костей;
- плевральный или перикардиальный выпот с нарушенной легочной и сердечной функцией;

f
- местнораспространенная опухоль с изъязвлением;
- локальный рецидив;
- единственный солитарный метастаз после длительного безрецидивного периода.

Опыт подсказывает, что выполнение эндопротезирования при переломах трубчатых костей или укрепление металлическими пластинами позвонков, или удаление распадающейся опухоли в ряде случаев, несомненно, оправдано, так как позволяет поддерживать удовлетворительное качество жизни пациентов.

Только соблюдение вышеуказанных принципов, как нам представляется, позволяет добиться оптимальных результатов при лечении диссеминированного РМЖ. Кроме того, эти же принципы могут быть использованы при лечении больных другими диссеминированными солидными опухолями различных локализаций.

## Литература

1. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб.: Грифон, 1997.-253 с.

2. *Моисеенко В.М., Орлова Р.В.* Эффективность современной химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы, резистентным к антрациклиновым антибиотикам // Вопр. онкол. - 1999. - № 4. - С. 445-447.

3. *Перводчикова Н.И.* Новое в терапии рака молочной железы. - М., 1998. - 91 с.

4. *DeVita V., Hellman S., Rosenberg S.* Cancer: Principles and Practice of oncology. Fifth Edition. - Philadelphia, 1997.

5. *Harris J., Morrow M., Norton L.* Malignant tumor of the breast. In: Principle and Practice of Oncology. Lippincot-Raven. Philadelphia, 1997. - Chapter 36, p. 1541-1661.

6. *Henderson* C. Chemotherapy for metastatic desease. In: Breast deseases / Ed. by J. Harris et al. 2nd edit. Lippinccot Company. Philadelphia, 1991.

# Глава 13
# Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы

*Л.И. Корытова, Т.В. Хазова, Р.М. Жабина*

Лучевая терапия является одним из важнейших компонентов в комбинированном лечении местно-распространенного и метастатического рака молочной железы (РМЖ) [3].

По мнению В.Ф. Семиглазова [5], при лечении местно-распространенных и диссеминированных форм рака молочной железы общепринятой стратегией является проведение первичной, или индукционной, химиотерапии с последующей операцией и/или лучевой терапией и курсами адъювантной химио- и гормонотерапии.

Целью лучевой терапии при распространенном раке молочной железы является разрушение первичной опухоли и метастазов в отдаленных органах и тканях.

Дистанционная лучевая терапия проводится на линейных ускорителях 5-20 МэВ или гамма-аппаратах. Сопоставление результатов применения тормозного и электронного излучения энергией 6-25 МэВ и дистанционной гамма-терапии позволило обнаружить их равноценность по критерию противоопухолевой эффективности, но достоверное снижение частоты выраженных постлучевых реакций и осложнений в случае применения ускорительной техники [6].

Значительную сложность представляет облучение молочных желез в связи с подвижностью органа и множеством конституциональных особенностей. Весьма жестко регламентируется необходимость создания условий для абсолютной воспроизводимости в течение всего курса облучения. Тщательная индивидуальная предлучевая и дозиметрическая подготовка предполагает учет целого ряда показателей: локализация опухолевого очага в железе, расположение лимфатических коллекторов, конституциональные особенности.

Молочная железа облучается с двух встречных тангенциальных полей, зоны регионарного метастазирования - через фигурное поле (надключично-подмышечные). Положение больной «лежа на спине, рука отведена на подставке и согнута в локтевом суставе под углом 90°». Суммарная очаговая доза на основание молочной железы составляла 60 Гр, на зоны регионарного лимфооттока - 45-48 Гр.

Тангенциальные поля на молочную железу формируются изнутри и снаружи, при этом внутренние углы составляют 45-60°, наружные - 135-120° и суммарно - около 180°. Верхней границей светового поля является место прикрепления II ребра к грудине, нижняя граница проходит на 3 см ниже субмаммарной складки, внутренняя - на 5 см кнаружи от срединной линии, наружная - по передней подмышечной линии. В области соска зазор светового поля составляет 2-5 мм. Внутреннее поле облучения молочной железы разворачивается в соответствии с ходом грудной клетки для того, чтобы в зону облучения попали парастернальные лимфатические узлы.

Пути регионарного метастазирования облучаются через прямые фигурные надподключично-подмышечные поля, при этом положение больной не меняется. Нижняя граница фигурного поля совпадает с верхней границей тангенциальных полей на молочную

железу (место прикрепления II ребра к грудине), медиальная - середина шеи (внутренний край прикрепления жевательной мышцы), наружной границей являлись контуры грудной клетки.

Облучение зон регионарного метастазирования проводится с применением формирующих блоков для защиты отдельных органов, располагающихся в пределах геометрического поля, создавая распределение дозы сложной конфигурации, так называемое фигурное поле. Область стыковки фигурного поля с тангенциальными полями экранируется свинцовым блоком по верхнему краю ключицы.

Разметка полей осуществляется на том же аппарате, где впоследствии будет проводиться облучение. Размер полей выбирается индивидуально, в соответствии с размерами молочной железы. Контурометрия тела выполняется на уровне соска, так как необходимо равномерное облучение молочной железы. Топографоанатомическая карта поперечного сечения тела больной составляется с учетом синтопии органов и анатомических структур, необходимой для последующего дозиметрического планирования. За точку расчета разовой дозы на основании молочной железы принимается середина расстояния между точками входа центральных лучей, при этом доза с каждого

**Рис. 1.13.1. Укладка и разметка больной раком молочной железы на гамма-аппарате «Рокус".**

тангенциального поля составляет 1 Гр, суммарно - 2 Гр на середину основания молочной железы.

При расчете дозы на надключичные и подмышечные лимфатические узлы учитывают глубину их залегания, которая составляет для подключичных лимфатических узлов в среднем 3-5 см, надключичных - 2-3 см. Для определения глубины залегания подмышечных лимфатических узлов измеряют переднезадний размер в области аксиллярной ямки и полученное расстояние делят на 2. Расчет разовой дозы (2 Гр) производят на подключичные лимфатические узлы.

При положении больной «лежа на спине, рука отведена на подставке под углом 90°» подмышечные, надключичные и подключичные лимфатические узлы расположены на одном уровне, что позволяет производить облучение через одно фигурное поле. При этом подмышечные лимфатические узлы не проецируются на головку плечевой кости. Воспроизводимость положения руки и отсутствие смены положения больной при облучении молочной железы и зон регионарного метастазирования позволяют избежать «горячих» и «холодных» зон в области стыковки полей.

У больных раком молочной железы при наличии метастазов в надключичные лимфатические узлы при условии комбинирования облучения по вышеописанной методике, с 2-3 циклами химиотерапии, достоверно повышается выживаемость.

Облучение парастернальных лимфатических узлов осуществляется с одного переднего поля, захватывающего первые 6 межреберий на стороне поражения: верхняя граница на уровне первого межреберья, нижняя - место прикрепления VI ребра, медиальная граница - середина грудины, ширина поля 4~5 см.

Парастернальные зоны при условии наличия соответствующей аппаратуры можно облучать, пользуясь высокотехнологичным методом брахитерапии. При этом очаговая доза облучения составляет 60 Гр.

Частота метастазирования РМЖ в кости составляет 47-85% [2, 4, 7]. Болевой синдром наиболее характерен для этого состояния.

Лучевая терапия обладает хорошо известной анальгезирующей способностью. Локальное облучение заключается в фракционированном подведении к патологическому очагу запланированной дозы излучения. Для этого может использоваться классическое фракционирование по 2-2,5 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 40-50 Гр, наряду с этим широкое распространение получило облучение разовой дозой 5 Гр ежедневно в течение 1 нед до суммарной дозы 25 Гр

В случае множественных костных метастазов в некоторых крупных онкологических центрах разрабатываются методики субтотального облучения

При использовании субтотального облучения поля по размерам составляют 30-40 см х 50-55 см, поэтому предпринимается укладка больной на низкой подставке для достижения РИП 140-160 см. Если субтотальное облучение проводится на гамматерапевтической установке (АГАТ-Р), то размещение больной непосредственно под головкой облучателя невозможно из-за станины стола. Поэтому необходимо повернуть маятник на угол 30° с последующим разворотом вилки на тот же угол, что позволяет уложить больную на полу. Перпендикулярность центрального луча к облучаемой поверхности контролируется с помощью отвеса, прикрепленного к головке аппарата. Воспроизводимость РИП контролируется механическим дальномером. СТОТ проводится при укладке больной в положения «на спине» и «на животе». Таким образом, осуществляется воздействие на объемы тканей от верхней трети шеи до гребней подвздошных костей, либо от купола диафрагмы до верхней трети бедер (рис. 1.13.2).

Предлучевая подготовка больных в случаях крупнопольного облучения без защиты критических органов является простой и не требует специальной аппаратуры.

После определения границ полей облучения в положении лечебных укладок измеряют их размеры и выносят центры полей облучения. Затем определяются переднезадние размеры в точках, соответствующих ходу центрального пучка и в любых дополнительных точках «интереса», вычисляется глубина залегания точек учета доз, т.е. половина значения переднезаднего размера и величины РИП, соответствующая центрам полей и точкам расчета.

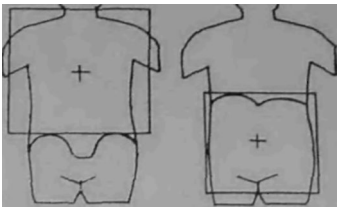



**Рис. 1.13.2. Схема субтотального облучения тела.**
А - верх; Б - низ; В - верх + низ

Разовые дозы при субтотальном облучении составляют 1,8 Гр на средний план, облучение проводится ежедневно или через день до 18 Гр.

Субтотальное облучение разовой дозой 1,8 Гр до суммарной дозы 16-18 Гр с использованием двух верхних противолежащих полей может с успехом применяться и при множественных двусторонних метастазах в легкие.

Следует подчеркнуть, что пока методика субтотального облучения при диссеминированном раке молочной железы носит экспериментальный характер и не может быть рекомендована для широкого практического применения.

Другим методом лучевого лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости является системная радионуклидная терапия.

Используемый для системной радионуклидной терапии препарат должен доставлять терапевтическую дозу радиации в места костного метастазирования, по возможности, не повреждая здоровые ткани. Препарат 89Бг-хлорид (метастрон фирмы «Амершам», Англия, или стронций-хлорид, Россия), благодаря особенностям фармакокинетики, полностью отвечает этим требованиям:

- преимущественное накопление в костях по сравнению с другими тканями,
- преимущественное накопление в костных метастазах по сравнению с нормальными костями,
- задерживается в костных метастазах длительнее, чем в нормальной ткани.

Период полураспада 89Бг-хлорид составляет 50,5 дней. Принимая во внимание основное направление терапии, это является важным фактором, так как обеспечивает облучение очагов поражения в течение относительно длительного периода. вЭБг-хлорид является чистым бета-излучателем (максимум энергии 1,46 МэВ) и не дает гамма-радиации. Таким образом, облучение тканей, окружающих очаги поражения, является минимальным. Пробег частиц в мягких тканях составляет 8 мм, в костях - не более 5 мм.

89Бг-хлорид предназначен для лечения болевого синдрома у больных раком молочной железы с метастазами в кости. При этом он оказывает обезболивающее действие более чем в 80% случаев, а у 20% больных боль исчезает совсем. Анальгезирующий эффект наступает в течение 7-20 дней после однократной инъекции и сохраняется в течение 4-6 мес.

Введение препарата должно осуществляться в специализированном радиологическом отделении (радиоизотопной лаборатории 2-го класса) и может выполняться в амбулаторных условиях. 89Бг-хлорид вводится внутривенно в защитном шприце через иглу или катетер однократно в дозе 150 Mbg (4 мКи) в течение 1-2 мин. Иногда может наблюдаться обострение болевого синдрома в первые 36-72 ч после инъекции.

В ряде случаев требуется повторное введение препарата. При этом возможно также проявление гематологической токсичности. По этой причине повторное введение

Рис. 1.13.3. Метастазы рака молочной железы в кости черепа. Рентгенограмма от декабря 1998 г.

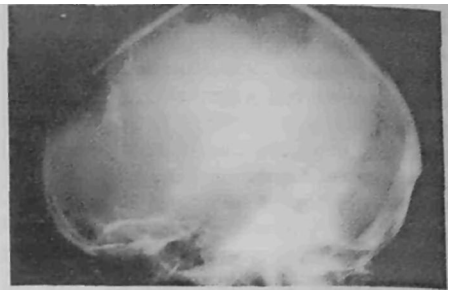


Рис. 1.13.4. Положительная динамика после двукратного введения 895г-хлорида. Контрольная рентгенограмма той же больной от февраля 2000 г.

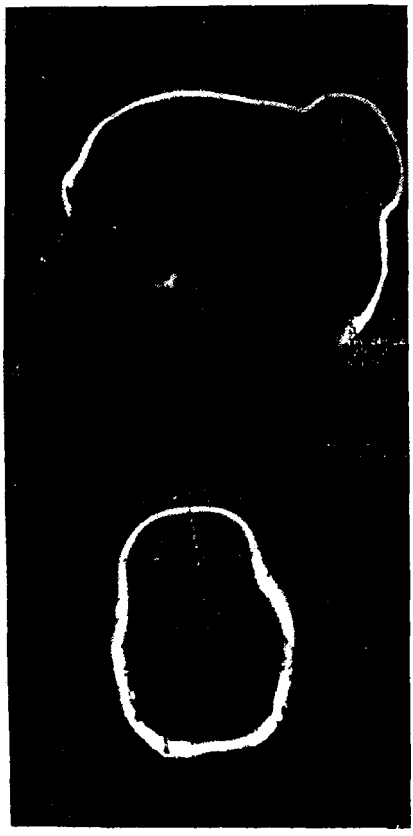


Рис. 1.13.5. Метастаз рака молочной железы в кости черепа с экстра- и интракраниальным ростом до лечения. МРТ.

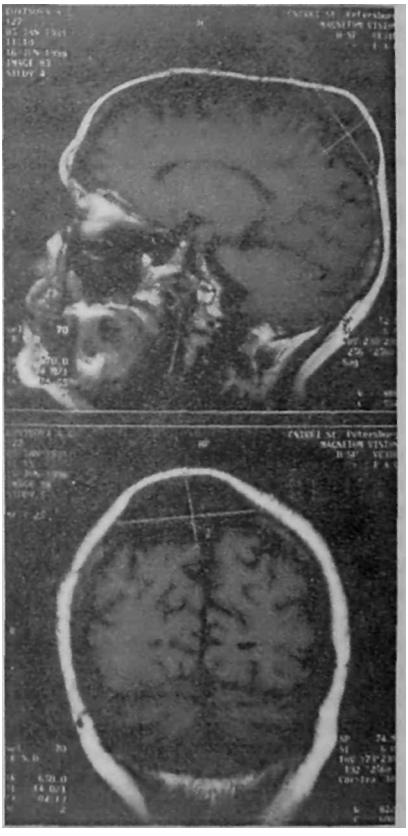


Рис. 1.13.6. Уменьшение размеров метастаза рака молочной железы у этой же больной через 2 мес после дистанционной лучевой терапии. Контрольная МРТ.

ОТЖНО проводиться не раньше, чем через 3 мес с учетом показателей периферии' • • крови.

Результаты лечения 895г-хлоридом представлены на рис. 1.13.3, 1.13.4.

В случаях метастазирования рака молочной железы в головной мозг возможно проведение облучения с двух противоположных полей разовой дозой 2 Гр, суммарной - 50 Гр. Облучение головного мозга проводится на фоне гормональной, сосудистой и противосудорожной терапии (рис. 1.13.5, 1.13.6).

Дистанционная лучевая терапия эффективна также при развитии компрессии спинного мозга, связанной с метастазированием в спинной мозг или переходом опухоли из тела позвонка.

Проведение дистанционной лучевой терапии возможно при компрессии любого отдела спинного мозга с использованием излучений линейных ускорителей и гамматерапевтических аппаратов. Облучение проводят линейными полями, разовая доза - 2-3-5 Гр, суммарная доза 40-50 Гр. Облучение ежедневное или через день на фоне сосудистой и гормональной терапии.

Современная лучевая терапия должна быть неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы.

## Литература

1. *Важенин А.В., Волегова Н.Ю., Брежнева Л.Э. и др.* Радиохирургическое органосохранное лечение РМЖ / / Вопр. онкол. - 1995.-Т. 41, № 2. - С. 100.

2. *Кондратьев А.П.* Новое влечении костных метастазов // Вопр. онкол., 1999. -Т. 7, № 10. - С. 462-464.

3. *Летягин В.П., Голдобенко Г.В.* Эффективность комбинированного и комплексного методов лечения первичного РМЖ / Мед. радиол., радиац. безопасность. - 1994. - № 6. - С. 31-33.

4. *Моисеенко В.М., Семиглавое В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. - 1997.

5. *Семиглавое В.Ф.* Разработка новых подходов к лечению РМЖ / / Вопр. онкол. - 1997. - Т.43,№1.-С. 22-26.

6. *Харченко В.П., Паньшин Г.А., Хмелевский Е.В.* Тридцатилетний опыт применения медицинских ускорителей электронов при РМЖ. - 1998.

7. *Diel I.J., Kaufmatin M. et al.* «Neue Aspekte zur Knochenmetastasierung beim MamkarziomPathogenese, Diagnostik, Therapie». «Gynekol. prak». - 1992. -№ 16. - Р. 717-729.

8. *Martial Victor A.* Cancer. - 1994. - 74, № 1, Suppl. - P. 450-452.

9. *Pergolizz S., Malsano R., Toscano G. et at.* «Long-Term Survival in Supraclavicular lymph Node Metastasis from Breast Cancer as only Site of Disseminated Disease». Pr. of ASCOV 18, 1999. №474.

# Глава 14
# Проблемы фертильности, контрацепции и заместительной менопаузальной терапии у пациенток после лечения рака молочной железы

*А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева*

Существуют различные приоритеты в улучшении качества жизни больных раком молочной железы на ранних и поздних стадиях заболевания. Для больных местнораспространенными и диссеминированными формами рака на первый план выдвигается паллиативное лечение явлений, связанных с опухолевым процессом и ятрогенным действием проводимой терапии. Для больных локализованными формами, с высокими показателями безрецидивной выживаемости, первоначально главным является реабилитация после радикального или консервативного лечения. В дальнейшем жизнь «после рака молочной железы» у женщин различного возрастного периода может поставить вопросы, на первый взгляд, не связанные со злокачественной опухолью, но требующие рассмотрения в свете предшествующего диагноза, а именно:

1. Возможна ли беременность после завершения лечения рака молочной железы?
2. Не увеличивает ли беременность риск развития рецидива рака молочной железы?
3. При сохраненной фертильности (способности к зачатию) после лечения рака молочной железы какой вид контрацепции (противозачатия) может быть рекомендован?
4. С появлением симптомов естественной или искусственной менопаузы у пациенток, получавших лечение по поводу рака молочной железы, какой вид заместительной терапии может быть предложен?

## Беременность после лечения рака молочной железы

Около одной четверти случаев рака молочной железы диагностируется у женщин до наступления менопаузы, т.е. в репродуктивном возрасте. Благодаря ранней диагностике у части больных молодого возраста лечение может быть ограничено только хирургическим вмешательством, что не отразится на фертильности женщины. У больных раком молочной железы ранних стадий с неблагоприятными прогностическими факторами, получающих адъювантную химиотерапию в сочетании или без лучевой терапии, возможно развитие временной или постоянной аменореи (преждевременной менопаузы). Развитие аменореи зависит от возраста женщины, получающей адъювантную химиотерапию. У женщин старше 40 лет аменорея развивается в течение 2-4 мес от начала химиотерапии, у женщин в возрасте от 30 до 39 лет необходима большая кумулятивная доза препаратов для индукции овариальной дисфункции,

нщин моложе 30 лот, несмотря на гопадотоксическое действие цитостатиков, ьный цикл сохраняется. По гонадотоксическому действию химиотерапевтические препараты могут быть подразделены на три группы:

-доказанная гонадотоксичность;
- предположительно гонадотоксичны;
- относительно гонадотоксины.

***Гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов***

*Доказанная гонадотоксичность:*

- циклофосфамид;
- мелфалан;
- эмбихин.

*Неизвестно, но предположительно гонадотоксичны:*

- доксорубицин;
-блеомицин;
- винкаалкалоиды (винкристин, винбластин);
- цисплатин;
- цитозин;
- таксаны.

*Относительно гонадотоксичны:*

- метотрексат;
- 5-фторурацил;
- 6-меркаптопурин.

Не меньшее значение в индукции аменореи имеет кумулятивная доза препаратов. Например, для цисплатина эта доза более 400 мг/м$^2$, для циклофосфамида - более 7500 мг/м$^2$ [ 12]. Однако нельзя точно предсказать, в каком случае наступит аменорея и как длительно. Чем ближе по возрасту пациентка к естественной менопаузе, тем вероятнее у нее развитие постоянной аменореи (преждевременной менопаузы) на фоне адъювантной химиотерапии.

Таким образом, в некоторых клинических ситуациях у молодых пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы ранних стадий и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка. Каков риск рецидива рака молочной железы в этом случае? Во время беременности происходит значительное увеличения уровня эстрогенов и прогестерона, а также изменения иммунного статуса. Ранние работы до 80-х годов демонстрировали неблагоприятный прогноз рака молочной железы в сочетании с беременностью, что во многом объясняется поздней диагностикой заболевания во время беременности. Последующие клинические исследования из Memorial SIoan-Kettering Cancer Center в США [25] не выявили статистических различий в 5- и 10-летней выживаемости среди беременных и небеременных больных раком молочной железы без метастазов в лимфатических узлах, тогда как при метастатических формах прогноз был хуже при сочетании с беременностью. Сообщения, касающиеся беременности после лечения рака молочной железы, немногочисленны и представляют небольшое число наблюдений. В этой связи интересным является анализ Internationa! Breast Cancer Study Group (IBCSG) прогноза у 94 пациенток, забеременевших в интервале в среднем 28 мес после установления диагноза и лечения рака молочной железы в период с 1981 по 1990 г. [19]. Мастэктомия была выполнена 63 пациенткам (63%), адъювантная лучевая терапия проведена 26, адъювантная химиотерапия (CMF) - 55, адъювантная гормонотерапия - только 3, что не было рутин-

ным в тот период. Одну беременность имели 67 пациенток, две - 17, три - 7, четыре - 2, и одна пациентка имела - 7 беременностей. Завершились родами 89 беременностей, остальные - терапевтическими абортами. У 8 из 94 пациенток рецидив заболевания развился во время беременности за 2 мес до родов или аборта, у остальных 27 - после завершения беременности. Одиннадцать больных погибли (4 из 50 с негативными лимфатическими узлами, 7 из 40 - с позитивными); пять из 11 умерших имели рецидив во время беременности. Не было ни одного случая смерти среди больных, забеременевших после 5 лет по окончании лечения. 5-летняя выживаемость составила 92%, 10-летняя - 86%. В группе сравнения из 188 больных раком молочной железы соответствующего возраста и стадии заболевания умерли 35, 5-летняя выживаемость была 85%, 10-летняя - 74%. По мнению исследователей IBCSG, более высокие показатели выживаемости среди пациенток, забеременевших после лечения раннего рака молочной железы, свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния последующих после лечения беременностей на прогноз рака молочной железы. Однако трудно согласиться с авторами статистического исследования, что беременность, кроме того, обладает противоопухолевым эффектом. Скорее можно думать о селекции более здорового контингента пациенток в группе с последующей беременностью.

Хотелось бы упомянуть еще об одной стороне проблемы беременности после лечения у молодых пациенток раком молочной железы. Во-первых, беременность крайне нежелательна в течение первых 6 мес после окончания химиотерапии в связи с тератогенным эффектом цитостатиков, а также в течение первых 3-5 лет после лечения из-за остающегося неясным прогноза рака молочной железы для будущей матери. Кроме того, при решении вопроса о беременности у молодой пациентки желательно провести обследование на наличие мутации генов BRCA1 и BRCA2 ввиду высокого риска передачи потомству наследственной формы рака молочной железы и яичника.

## Контрацепция больных раком молочной железы

Крайне осторожные высказывания о возможной беременности после лечения даже ранних стадий рака молочной железы указывают на необходимость решения другого вопроса у пациенток с сохраненной фертильностью. Какой вид контрацепции предпочтительнее рекомендовать данной категории онкологических пациенток?

В гинекологической практике эффективность контрацептивных средств определяется индексом Перля - число нежелательных беременностей на каждые 100 женщин за 12 мес использования контрацептива. Контрацептивные препараты подразделяются на:

1) средней степени надежности (индекс Перля 5-10):
   - презервативы, диафрагмы, влагалищные таблетки, кремы, гели;
2) относительно надежные (индекс Перля 1-3):
   - внутриматочные спирали, гестагенные гормональные препараты;
3)'надежные (индекс Перля 0,2-0,5):
   - эстроген/гестагенные препараты, стерилизация.

Рассматривая эффективными такие современные методы контрацепции, как гормональные препараты, внутриматочные спирали и стерилизацию, необходимо более подробно остановиться на их приемлемости в отношении больных раком молочной железы.

Согласно международной классификации, гормональные контрацептивы подразделяются по составу на комбинированные и чистые прогестагены. Эстрогеновый

компонент в комбинированных оральных контрацептивах представлен этинилэстрадиолом. Высокодозированные препараты содержат >35 мкг этиинилэстрадиола, низкодозированные - <35 мкг. Прогестагеновый компонент может состоять из норэтинодрела, этинодиола ацетата (прогестины первого поколения), норэтистерона, норгестрела, левоноргестрела (второго поколения), гестодена, дезогестрела, норгестимата (третьего поколения).

***Классификация гормональных контрацептивов***

*Комбинированные (этинилэсшрадиол + прогестаген[1,2,3]):*

- монофазные (логест[3], фемоден[3], силест[3], марвелон[3], мерсилон[3], регулон[3], новинет[3], демулен, диане-35[3], минизистон[2], микрогинон[2], ригевидон[2]);
- трехфазные (триквилар[2], три-регол[2], три-мерси[3]).

*Чистые прогестагены:*

- мини-пили (экслютон);
-депо-препараты (депо-провера, норплант);
- посткоитальные (постинор, мифепристон).

Наиболее широкое применение в настоящее время получили комбинированные оральные контрацептивы. Препараты последнего поколения содержат минимальные дозы этинилэстрадиола (20-25 мкг/сут) и прогестагенов[3] (75-150 мкг/сут). Основной механизм контрацептивного действия комбинированных оральных контрацептивов заключается в:

- блокаде овуляции;
- торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом (предотвращение созревания фолликула);
- исключении овуляторного пика ЛГ;
- увеличении вязкости цервикальной слизи (препятствует продвижению сперматозоидов).

При использовании женщинами современных низкодозированных гормональных контрацептивов показатели их здоровья практически не отличаются от средних в популяции. Однако на основании последнего мета-анализа 300 эпидемиологических исследований эксперты ВОЗ пришли к заключению, что среди пользующихся гормональными контрацептивами в 1,5 раза выше риск инфаркта миокарда, тромбоэмболии и желчекаменной болезни. При изучении риска возникновения онкологических заболеваний выявлен протективный эффект комбинированных контрацептивов в отношении рака эндометрия, а также рака яичника (снижение риска в 1,5-2 раза), при этом и у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 [20]. Наиболее полный анализ относительного риска развития рака молочной железы на фоне приема гормональных контрацептивов был представлен в 1996 г. Collaborative Group Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) на основании 10 когортных и 50 «случай -контроль» исследований, включавших данные о более 50 000 больных раком молочной железы и 100 000 женщин из группы контроля с учетом других факторов риска, характерных для рака молочной железы. По заключению CGHFBC [9], было отмечено незначительное увеличение риска развития рака молочной железы (1,07-1,17) среди женщин, пользующихся и ранее пользовавшихся гормональными контрацептивами, однако он не был коррелирован с длительностью, дозой и типом препарата. При анализе возраста заболевших раком молочной железы отмечено увеличение значения приема контрацептивов среди больных моложе 45 лет, особенно до 35 лет. По данным G. Ursin и соавт. [30], среди носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2 при приеме гормональных контрацептивов более 2 лет до родов риск развития рака молочной железы был также выше 1,0.

Неблагоприятный эффект гормональных контрацептивов в отношении риска развития рака молочной железы может быть связан не только с эстрогенным компонентом, но и прогестиновым, так как в экспериментальной онкологии отмечено усиление митотической активности клеточных элементов молочной железы под воздействием прогестерона. *Таким образом, учитывая и так высокую вероятность развития рака в контралатеральной молочной железе у женщин, перенесших лечение по поводу рака молочной железы, назначение гормональных контрацептивов, как комбинированных, так и чистых прогестагеновых, нежелательно.*

Другим высокоэффективным методом контрацепции является использование внутриматочных средств (ВМС), которые подразделяются на:

- немедикаментозные (изготовленные из инертных пластических материалов),
- медикаментозные (содержащие серебро/ медь или прогестаген).

Механизм действия ВМС заключается в:

- в торможении оплодотворения яйцеклетки,
- в лизисе оплодотворенной яйцеклетки,
- в нарушении имплантации оплодотворенной яйцеклетки вследствие развития субклинических воспалительных процессов,
- в нарушении пролиферативно-секреторных процессов в эндометрии.

Использование ВМС как метода планирования семьи нашло широкое применение особенно в развивающихся странах. Однако почти 20% пациенток вынуждены прекращать использование ВМС в течение первого года из-за побочных проявлений: гиперполименореи, альгодименореи или острых воспалительных заболеваний половых органов. Местное применение контрацептива не увеличивает риска развития онкологических заболеваний, в том числе рака эндометрия, шейки матки [1]. *Пациенткам, получавшим лечение по поводу рака молочной железы, с сохраненной фертильностью могут быть рекомендованы медикаментозные внутриматочные контрацептивы.*

При гинекологических противопоказаниях к внутриматочной контрацепции может быть предложена более радикальная форма контрацепции - *трубная стерилизация гистероскопическим или лапароскопическим доступом.* При лапароскопическом доступе стерилизации с пациенткой может быть обсужден вопрос о выполнении одномоментно двусторонней овариэктомии с целью профилактики рецидива рака молочной железы и первичного рака яичника.

## Менопауза у больных раком молочной железы

Пациентки, перенесшие лечение по поводу рака молочной железы, могут предъявлять жалобы, связанные с наступлением естественной или искусственной менопаузы.

Естественная менопауза является физиологическим процессом, как следствие постепенного снижения и прекращения секреции яичниками эстрадиола (Е,) к 50-летнему возрасту. Уровень эстрадиола снижается (< 80 пмоль/л), а концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышается. Эстрадиол замещается эстроном (Е,), менее активным эстрогеном, продуктом конверсии андростендиона в жировой ткани. При возрастном «выключении» функции яичников у 60-80% женщин в пери- и постменопаузе могут развиться различные клинические проявления эстроген-дефицитного состояния или так называемые климактерические расстройства, существенно влияющие на качество жизни. По времени развития

и характеру клинических проявлений климактерические расстройства делятся На ранние, средневременные и поздние.

***Климактерические расстройства***

*Ранние симптомы:*

а) вазомоторные - приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение;

б) эмоционально-вегетативные - раздражительность, сонливость. Слабость, беспокойство, забывчивость, депрессия, невнимательность, снижение либидо.

*Средневременные (спустя 2-3 года после менопаузы):*

а) урогенитальные - сухость во влагалище, боль при сексуальных отношениях, зуд и жжение, цисталгии, недержание мочи;

б) кожа и ее придатки - сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос.

*Поздние (спустя 5 и более лет после менопаузы):*

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз);
- остеопороз;
- болезнь Альцгеймера.

Клинические симптомы искусственной менопаузы не имеют существенных отличий, однако они развиваются быстрее и носят более агрессивный характер. Причиной преждевременной менопаузы у больных раком молочной железы, как уже отмечалось, может быть химиотерапия, овариэктомия, а также гормонотерапия агонистами гонадотропинов.

Для коррекции климактерических расстройств, с целью ликвидации ранних симптомов и профилактики средневременных и поздних осложнений, в настоящее время в цивилизованных странах широко рекомендуется заместительная гормонотерапия (ЗГТ), как вариант патогенетической терапии эстроген-дефицитного состояния в женском организме.

В отличие от гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, в препаратах ЗГТ используются менее активные эстрогены, так называемые «натуральные», эстрадиол-17Ь, эстрадиола валерат (2 мг/сут), эстриол (0,5-2 мг/сут), а также конъюгированные эстрогены (0,625 мг/сут). Прогестагеновый компонент представлен производными прогестерона - медроксипрогестерна ацетатом, дирогестероном (5-10 мг/сут), ципротерона ацетатом (1-2 мг/сут) - или производными 19-норстероидов - норэтистерона ацетатом (0,7-1 мг/сут), норгестрелом (0,15 мг/сут), левоноргестрелом (0,15 мг/сут).

Препараты ЗГТ делятся на три основных типа: эстрогенные, эстроген/гестагенные, эстроген/андрогенные, прогестагены.

***Классификация препаратов заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в профилактике и лечении климактерических расстройств***

*Эстрогены (монотерапия):*

- премарин, прогинова, эстрофем, овестин (таблетки),
- овестин (влагалищные свечи, мази),
- климара (пластырь), дивигель (гель).

*Комбинация эстрогенов с прогестагенами (таблетки):*

- дивина, дивитрен, климен, климонорм, циклопрогинова, фемостон, трисеквенс (в циклическом режиме),
- клиогест, индивина, фемостон-конти (в непрерывном режиме).

*Комбинация эстрогенов с андрогенами:*
- гинодиан-депо (инъекционный).
*Прогестагены (таблетки):*
- тиболон (ливиал).

Назначение эстрогенной ЗГТ и комбинированной ЗГТ в течение уже первых трех месяцев ликвидирует ранние климактерические симптомы. Длительное применение препаратов ЗГТ в течение нескольких лет предупреждает развитие остеопороза, повышая плотность костной ткани, тем самым, предотвращая переломы позвоночника, шейки бедра у женщин пожилого возраста. Положительный эффект длительной эстрогенной и эстроген/гестагенной ЗГТ на сердечно-сосудистую систему объясняется повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и понижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, обладающих атерогенным свойством. На ЗГТ возлагаются надежды в улучшении когнитивных функций и снижении риска развития болезни Альцгеймера за счет воздействия эстрогенов на а- и Ь- эстрогенные рецепторы мозга. Однако длительная ЗГТ таит в себе две опасности: возможное развитие тромбоэмболических осложнений и онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы и, в меньшей мере, рак эндометрия. Благодаря комбинации эстрогенов с гестагенами в препаратах ЗГТ (так называемые «защищенные эстрогены»), риск развития рака эндометрия снижается практически до популяционного уровня. Большинство случаев рака эндометрия, выявленного на фоне ЗГТ, было высокодифференцированными аденокарциномами IA стадии [26]. Кроме того, в двух крупномасштабных эпидемиологических исследованиях выявлено снижение относительного риска колоректального рака до 0,5 на фоне ЗГТ [ 17, 23].

Позитивный эффект ЗГТ для здоровья женщины, к сожалению, нивелируется увеличением относительного риска развития рака молочной железы при длительном приеме (5 лет и более) эстрогенных и эстроген/гестагенных препаратов. Последний реанализ 51-го эпидемиологического исследования, включавший 52 000 больных раком молочной железы и 108 000 здоровых женщин, определил этот риск в 1,31 при длительности ЗГТ более 5 лет (Early Breast..,1997).

Поэтому дискуссионным является вопрос о назначении ЗГТ пациенткам после лечения рака молочной железы. К сегодняшнему дню опубликовано 11 исследований по ЗГТ пациенткам после лечения рака молочной железы, только в 4 из них представлены соответствующие контрольные группы. В таблице представлены дизайн и результаты исследований.

Метаанализ данных исследований, включавших 669 пациенток, не выявил увеличения относительного риска развития рецидива рака молочной железы, который составил 0,82 при средней длительности приема препаратов в 30 мес. Однако, как справедливо отмечают N. Col и соавт. [6], интерпретация столь оптимистичных заключений затруднительна ввиду разнородности и немногочисленности представленных групп пациенток, получавших вначале лечение по поводу рака молочной железы, а затем ЗГТ. В ожидании результатов проводимых в настоящее время рандомизированных исследований [22, 33], учитывая гипотетический риск развития рецидива рака молочной железы на фоне приема эстрогенных и эстроген/гестагенных препаратов, *назначение ЗГТ не показано больным, перенесшим лечение по поводу рака молочной железы независимо от стадии заболевания и длительности клинической ремиссии.*

Альтернативой эстрогенным и эстроген/гестагенным препаратам ЗГТ являются антиэстрогены, которые в настоящее время длительно назначаются с адъювантной целью больным раком молочной железы не только постменопаузального, но и молодого

возраста. Одновременно, обладая эстрогеноподобными свойствами, тамоксифен защищает женщин после наступления естественной или преждевременной менопаузы от развития остеопороза, препятствуя снижению минеральной плотности костной ткани (18,21]. Однако одним из значимых побочных эстрогеноподобных осложнений тамоксифена при приеме более 5 лет является увеличение в 4 раза риска развития рака эндометрия, особенно у женщин с избыточной массой тела [3, 28, 31 ]. В отличие от тамоксифена селективный модулятор эстрогеновых рецепторов ралоксифен является антагонистом эстрогенов в тканях репродуктивной системы, тем самым, помимо противоопухолевого эффекта в отношении рака молочной железы, он не стимулирует пролиферации в эндометрии. В то же время в костной ткани и сердечно-сосудистой системе ралоксифен выступает в роли агониста эстрогенов, снижая резорбцию костной ткани и уровня атерогенных липопротеидов в крови. В настоящее время в США ралоксифен одобрен для профилактики постменопаузального остеопороза. В двойном слепом рандомизированном исследовании среди более 12 000 женщин постменопаузального возраста отмечено снижение риска развития рака молочной железы без увеличения риска развития рака эндометрия при 2-летнем приеме ралоксифена с целью профилактики остеопороза [10]. Одним из неблагоприятных побочных проявлений антиэстрогенов могут быть тромбоэмболические осложнения, а также сухость во влагалище, вазомоторные симптомы.

Альтернативой ЗГТ и антиэстрогенов для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза у больных раком молочной железы являются негормональные препараты, увеличивающие плотность костной ткани: бисфосфанаты, кальцитонин, препараты кальция (кальций $D_3$, кальций-форте) и витамин D.

*Таблица 1.14.1*

Исследования по ЗГТ больным, получавшим лечение по поводу рака молочной железы [6]

| Исследование | Число больных | Средний возраст (годы) | Стадия заболевания | Лимфатические узлы | | Среднее время (мес) | | | Число рецидивов | Относительный риск рецидивов |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | позитивные | негативные | до ЗГТ | ЗГТ | Наблюдения | | |
| Eden,1995 [15] | 90 | 47 | – | **72** | **18** | **60** | **18** | 24 | **6** | **0,40** |
| Beckmann,1998 [2] | 64 | – | T1-4 | **44** | **20** | **0** | **15** | **32** | **6** | 0,67 |
| Ursic-Vrscaj, 1999 [29] | 21 | **47** | I-III | **14** | **7** | 62 | 28 | **28** | **4** | **1,6** |
| Vassilopoulou-Sellin,1999 [32] | 39 | 45 | T1-2 | **21** | **15** | 114 | **40** | **40** | **1** | |
| Wile,1993 [34] | 23 | 51 | 0-Ш | **15** | **1** | 26 | 35,2 | 35,2 | **3** | **1,5** |
| Powls,1993 [27] | 35 | 51 | T1-3 | **12** | **10** | **31** | 14,6 | 14,6 | **2** | **1,0** |
| DiSaia,1996 [13] | 71 | 50 | 0-Ш | 58 | **13** | 23,8 | **27** | 35,2 | **7** | **1,17** |
| 0ecker,1996 [11] | 45 | 52 | TO-4 | **39** | 22 | 44,4 | 26,4 | 26,4 | **5** | 1,25 |
| Peters,1996 [24] | 42 | – | 0-И | **40** | **0** | **57** | **37** | **37** | **0** | **0,11** |
| Bluming,1999 [4] | 132 | – | T0-1 | 160 | **29** | **59** | **41** | **41** | **12** | **1,09** |
| Espie,1999 [16] | 107 | 45 | TO-4 | **72** | 48 | **96** | 28,8 | 28,8 | **5** | 0.63 |
| ВСЕГО | 669 | 49 | | 547 | **183** | 56 | **30** | 33 | **51** | 0,82 |

Бисфосфанаты широко используются в паллиативном лечении больных раком молочной железы с костными метастазами. Различают три класса бисфосфанатов:

I поколение - дидронел, клодронат, этидронат;

II поколение - алендронат, памидронат, тилудронат;

III поколение - ибандронат, резиндронат, золедронат.

В Европе у неонкологических больных для лечения остеопороза используется клодронат (бонефос) 400 мг/сут ежедневно в течение 2 нед, затем 10-дневный перерыв, в течение которого назначаются препараты кальция и витамин D. В последние 3-4 года изучается эффективность препарата второго поколения алендроната (фосамакс) 10 мг/сут, который активнее этидроната и клодраната. В последние годы интенсивно изучается третье поколение бисфосфанатов (ибандронат и золодронат). Чаще всего побочные реакции на бисфосфанаты отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта (12-20%), что требует соблюдения приема препаратов (за 30 мин до еды, запивая стаканом воды).

Кальцитонин - гормон, секретируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Наибольшее распространение для лечения остеопороза получил кальцитонин лосося - миакальцик (внутримышечно и интраназально). Суточная доза препарата может колебаться от 50 до 200 МЕ 2-3-месячными курсами в течение нескольких лет.

Кроме того, в лечении климактерических расстройств используются фитопрепараты: фитоэстрогены и фитогормоны. Фитоэстроген остеохин (синтетическое производное природных флавоноидов) по 200 мг х 3/сут применяется для лечения постменопаузального остеопороза. В России наибольшее распространение для лечения психовазомоторных расстройств получили фитогормоны, представленные экстрактами из корневищ цимицифуги (климадинон 1таблетка х 2/сут или 30 капель/сут, климактоплан 1таблетка х 3/сут, ременс). При неэффективности лечения фитогормонами «приливов» у больных раком молочной железы могут быть использованы малые дозы прогестинов (мегестрол ацетат по 20 мг/сут). При нежелании приема гормонального препарата могут быть рекомендованы транквилизаторы (грандаксин), антидепрессанты (ципрамил).

Таким образом, поскольку для лечения и профилактики расстройств, связанных с менопаузой, пациенткам после лечения рака молочной железы нежелательно назначение эстрогенной или эстроген/гестагенной заместительной терапии существует целый ряд альтернативных методов лечения.

***Альтернативные ЗГТ методы профилактики и лечения климактерических расстройств у пациенток с диагнозом рак молочной железы***

*Вазомоторные симптомы:*

- низкие дозы прогестинов (мегейс, дюфастон, провера);
- фитогормоны (климадинон, климактоплан, ременс);
- транквилизаторы (грандаксин);
- антидепрессанты (ципрамил).

*Урогенитальные симптомы:*

- эстриол (овестин) в виде влагалищных свечей, мазей.

*Сердечно-сосудистые заболевания:*

- фитоэстрогены;
- статины (липостат).

*Остеопороза:*

- физические упражнения, плавание;
- питание продуктами, богатыми кальцием (молоко, творог, сыр, некоторые овощи, фрукты, рыба);

- препараты кальция: кальция карбонат, цитрат, фосфат, лактат, глюконат (кальций-Ц, «Никомед», кальций-форте «Сандоз»);
- витамин D (альфа $Д_3$ «Тева»);
- фитоэстрогены;
- бисфосфанаты (бонефос, фосамакс);
- кальцитонин (миакальцик);
- иприфлавон (остеохин);
- антиэстрогены (тамоксифен, торемифен, ралоксифен).

В этой статье мы попытались дать ответы на вопросы, которые нередко ставит «жизнь после рака молочной железы» у женщин любого возраста; но мы понимаем, что многие решения могут быть спорными, и каждая конкретная клиническая ситуация требует строго индивидуального подхода, часто компромиссного.

## Литература


1. *Бохман Я.В., Сафронникова Н.Р.* Онкологические аспекты гормональной и внутриматочной контрацепции// Злокачественные опухоли и беременность/ Под ред. Напалкова Н. П., Бохмана Я.В., Вагнера Р.И. - Л., 1981. С. 61-76.
2. *Beckmann M.W., Mohrmann T., Kuschel B. et al.* Hormonersatztherapie (HRT) nach mammakarzinomenkrankung-ergebnisse einer - studie beobachtungs // Gebertsh u Frauenheilk. - 1998.-Bd. 58.-P. 196-196.
3. *Berstein L., Deapen D., Cerhan J.R. et al.* Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and Endometrial Cancer//J. Natl. Cancer Inst. - 1999. - Vol. 91. - P. 1654-1662.
4. *Bluming A.Z., Waisman J.R., Dosik G.M. et al.* Hormone replacement therapy (HRT) in women with previously treated primary breast cancer //Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 18.-P. 124a.
5. *Cauley J.A., Seeley D.G., Ensrud K. et al.* Estrogen replacement therapy and fractures in older women//Ann. Intern. Med. - 1995.-Vol. 122.-P. 9-16.
6. *Col N.F., HirotaL.K., OrrR.K. et al.* Hormone Replacement Therapy after Breast Cancer: A Systemic Review and Quantitative Assessment of Risk// J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 2357-2363.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Further results //Contraception. - 1996. - Vol. 54 (Suppl. 3). - P. 1-106.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies // Lancet. - 1996. - Vol.347.-P. 1713-1727.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer // Lancet. - 1997. - Vol. 350. - P. 1047-1059.
10. *Cummings S.R., Norton L., Eckert* 5. *et al.* Raloxifene reduces the risk of cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in postmenopausal women: two year findings from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) / / Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 17. - P. 2a.
11. *Decker D., Cox T., Burdakin J. et al.* Hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer survivors // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 15. - P. 136.
12. *Delbeke L., Punjabi U'., Peelers K.* Prevention of infertility possible in women: is infertility before and during cancer treatment preventable? / / Ann. Oncol. - 2001. - Vol. - P. 175-178.
13. *Di Saia P.J., Grosen, Kurosakl T. et al.* Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study//Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1996. -Vol. 174. - P. 1494-1498.

14. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer // Lancet. - 1997, - Vol. 350. - P. 1047-1059.

15. *Eden J.A., Bush T., Nand S., Wren B.G.* A case-controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer // Menopause. - 1995. - Vol. 2. - P. 67-72.

16. *EspieM., GorinsA., Perret F. etal.* Hormone replacement therapy (HRT) in patients(pts) treated for breast cancer: Analysis of a cohort of 120 patients // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1999.-Vol. 19,-P. 586a.

17. *Fernandez E., La Vecchia C, Braga C. et al.* Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer / / Cancer Epidemiol. Biornarkers Prev. - 1998, - Vol. 7. - P. 329-333.

18. *Fonander T., Rutqvist L.E., Sjoberg H.E.* Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Effect on bone mineral density in postmenopausal women / / J . Clin. Oncol. - 1990. - Vol.8.-P. 1019-1024.

19. *GelberS., CoatesA.S., GoldhirshA. et al.* Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer / / J . Clin. Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 1671-1675.

20. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. - Lion: IARS, 1999. - Vol. 72. - P. 660 s.

21. *Love R.R., Barden H.S., Mazess R.B. et al.* Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after five years // Arch. Intern. Med. - 1994. - Vol. 154. - P. 2585-2588.

22. *Marsden J., Baum M., Whitehead M.I. et al.* A randomized trial of HRT in women with history of Breast cancer: A feasibility study // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1997. -Vol. 76. - P. 22.

23. *Persson I., Yuen J., Bergkvist L.* Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy - Long-term follow-up of a Swedish cohort // Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 67. - P. 327-332.

24. *Peters G.N., Jones S.E.* Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: A time for change? // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1996. -Vol. 15. - P . 121.

25. *PetrekJ.A.* Breast cancer and pregnancy // Harris J.R., Morrow M., LippmanM.E. etal. eds. Diseas of the Breast. - Philad.: Lippincott-Raven Publishers, 1996. - P. 883-892.

26. *Pike, M.C., Peters, R.K., Cozen W.* Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer / / J. Nat. Cancer Inst. - 1997. - Vol. 89. - P. 1110-1116.

27. *Powles T.P., Casey S., O.Brien M., Hlcklsh T.* Hormone replacement after breast cancer //Lancet. - 1993. - Vol. 42. - P. 60-61.

28. *SascoAJ., Chaplain G.,Amoros E., Saez S.* Endometrial cancer: effect of tamoxifen and castration by radiotherapy / Epidemiology. - 1996. - Vol. 7. - P. 9-13.

29. *Urslc-Vrscaj M., Bebar S.* A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment // Europ. J. Surg. Oncol. - 1999. - Vol. 25 - P. 1909-1913.

30. *Ursin G., Hendersen, B.E., Halle R. W. et al.* Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BrCAl/BrCA2 mutations more than in other women? // Cancer Res. - 1997. - Vol. 57 - P. 3678-3681.

31. *Van Leeuwen F.E., Benraadt ]., Coebergh J.W. et al.* Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer / / Lancet. - 1994. - Vol. 343. - P. 448-452.

32. *Vassllopoulou-Sellin R., Asmar L., Hortobagyl G.N'. et al.* Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: Clinical outcome of 319 women followed prospectively / / J . Clin. Oncol,- 1999.-Vol. 17,-P. 1482-1487.

33. *Vassllopoulou-Sellin R., Theriault /?., Klein M.J.* Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. Proc. 32nd Annual Meeting Amer // Soc. Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 15. - P. 50.

34. *Wile A.G., Opfell R.W.,Maglleth D.A.* Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer survivors / / Amer. J. Surg. - 1993. - Vol. 165. - P. 372-375.

# Чать II
# РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

# Глава 1
# Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг)

***В. В. Мартынюк***

## Терминология

Анатомически ***толстая кишка*** подразделяется на ободочную и прямую, граница между которыми проходит в 20-22 см от анального канала.

***Ободочная кишка*** включает в себя:

- *слепую;*
- *восходящую ободочную;*
- *печеночный изгиб;*
- *поперечную ободочную;*
- *селезеночный изгиб;*
- *нисходящую ободочную;*
- *сигмовидную кишку.*

Термин «колоректальный рак» используется для определения опухолей толстой кишки, т.е. ободочной и прямой.

## Заболеваемость

Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости в мире колоректальный рак в настоящее время занимает четвертое место. Ежегодно на нашей планете регистрируется около 600 тысяч вновь заболевших этой формой рака, при этом не менее 130 000 из которых приходится на США [10].

Развитые страны несут огромные экономические потери в связи с высокой заболеваемостью раком толстой кишки. По данным D. Schrag и J. Weeks (1999), в США стоимость лечения больных колоректальный раком занимает в настоящее время второе место, составляя 6,5 миллиарда долларов в год, не намного уступая стоимости лечения больных раком молочной железы - 6,6 миллиарда долларов в год [16].

В России, как и во многих европейских странах и странах Северной Америки, заболеваемость раком ободочной кишки в последние годы неуклонно возрастает, давно превысив аналогичные показатели рака прямой кишки.

В 1997 г. в структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак ободочной кишки в России занял пятое место, составив 5,5%. При этом у мужчин эта форма рака составила 4,6% (четвертое место), у женщин - 6,5% (также четвертое место).

"Грубый» показатель заболеваемости населения России опухолями ободочной кишки составил 16,2 на 100 тысяч населения. Максимальные уровни этого показателя отмечены в Санкт-Петербурге (33,6) и Москве (30,3). Всего в 1997 г. было зарегистрировано 23 865 новых случаев заболевания, из которых только 69,2% морфологически

верифицированы. Лишь у 19% больных рак был диагностирован в I—II стадиях. Большая часть новообразований ободочной кишки (41,4%) выявлены в III стадии. У каждого третьего больного с впервые в жизни установленным диагнозом рака ободочной кишки выявлены отдаленные метастазы. Только 1,5% *опухолей выявлены при профилактических осмотрах.*

При этом стандартизованный показатель заболеваемости мужчин по России вырос с 1989 г. на 14,7%, женщин - на 18%. Следует подчеркнуть, что рост показателей заболеваемости как мужчин, так и женщин обусловлен, прежде всего, повышением уровня заболеваемости лиц старше 60 лет (75,8% новообразований ободочной кишки у женщин и 71,5% - у мужчин).

Весьма показательной является динамика заболеваемости раком ободочной кишки в Санкт-Петербурге. В структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки в 1996 г. занял четвертое место, уступив «пальму первенства» таким «китам» онкологической патологии, как рак желудка, рак легкого и рак молочной железы. При этом и у мужчин, и у женщин заболеваемость раком ободочной кишки заняла в 1996 г. третье место, составив соответственно 7,5 и 9,7%.

Следует также отметить, что в Санкт-Петербурге с 1980 по 1987 г. заболеваемость раком ободочной кишки у мужчин возросла на 91,4%, у женщин - на 62,5%.

## Смертность

Рак ободочной кишки является одной из наиболее частых причин смерти от рака. Так, в США ежегодно умирают 55 000 больных от рака ободочной и прямой кишки. Смертность среди американцев при этой локализации рака занимает в наши дни второе место, уступая только смертности от рака легкого.

*В структуре смертности от злокачественных новообразований в России за 1997 г. рак ободочной кишки занял четвертое место (6% ).* При этом среди причин смерти у мужчин эта патология занимает пятое место (4,4%), среди женщин - четвертое (8%).

В структуре онкологической смертности в Санкт-Петербурге за 1996 г. рак ободочной кишки занял третье место, составив 7,8% среди мужчин и 12,7% среди женщин. При этом следует подчеркнуть, что за последние 15 лет *стандартизованный показатель смертности от рака ободочной кишки в городе возрос более чем на 30%* и составил в 1996 г. у мужчин 17,8%, у женщин - 13,9%.

***Выживаемость*** является традиционным показателем, используемым в онкологии для оценки эффективности лечения. Как и при других солидных опухолях, выживаемость при раке ободочной кишки, в первую очередь, зависит от стадии, в которой выявлена опухоль. Показатели 5- и 10-летней выживаемости у больных раком ободочной кишки, с учетом стадии вовремя первичного лечения, представлены в табл. 2.1.1.

Из таблицы очевидно, что раннее выявление опухоли сопровождается 15-кратным увеличением показателей выживаемости. Следует подчеркнуть, что симптомы при раннем раке ободочной кишки у подавляющего числа пациентов обычно отсутствуют. Клинические проявления заболевания имеют место при развитых, а нередко и распространенных карциномах. *Поэтому* ранние опухоли могут быть выявлены случайно или при регулярном профилактическом обследовании или так называемом скрининге.

Как видно ниже, опухоли ободочной кишки составляют более 2/3 всех случаев колоректального рака, причем в 37% случаев опухоли локализуются в проксимальных отделах кишки и поэтому вызывают определенные трудности для выявления.

**Распределение рака толстой кишки в различных сегментах:**

| Сегменты толстой кишки | Частота возникновения рака |
|---|---|
| - Слепая и восходящая ободочная кишка | 27% |
| - Поперечная ободочная кишка | 10% |
| - Нисходящая и сигмовидная ободочная кишка | 36% |
| - Пряная кишка и анус | 19% |
| - Другие локализации | 8% |

*Таблица 2.1.1*

**Выживаемость при раке толстой кишки**

| Стадия заболевания | 5-летняя выживаемость (%) | 10-летняя выживаемость (%) |
|---|---|---|
| Duke's A и B | 80 | 74 |
| Duke's C | 46 | 36 |
| Duke's D | 5,4 | 5 |

## Факторы риска

Принято считать, что риск развития колоректального рака в европейской популяции составляет 4-5%, это означает, что в течение жизни 1 из 20 человек заболевает раком этой локализации.

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

- Возраст пациентов старше 50 лет.
- Особенности питания.
- Генетические синдромы:
- диффузный семейный полипоз;
- синдром Гарднера-Тернера;
- синдром Пейтца-Джигерса;
- болезнь Тюрка.
- Предшествующие заболевания:
- наличие аденом ободочной кишки;
- наличие язвенного колита;
- болезнь Крона ободочной кишки;
- ранее перенесенный рак ободочной кишки;
- ранее перенесенный рак женских гениталий или молочной железы.
- Наличие в анамнезе колоректального рака у кровных родственников.

***Возраст*** в настоящее время рассматривается как одно из основных факторов риска развития рака ободочной кишки. Уже после 40 лет среди формально здорового населения возрастает количество аденом и новообразований толстой кишки. У лиц старше 40 лет аденомы развиваются в 5—10%, причем с возрастом частота их нарастает и в 50-59 лет достигает 35%.

После 50 лет риск развития колоректального рака удваивается в каждую последующую декаду жизни. Так, лица старше 50 лет составляют лишь 37% населения Великобритании, в то время как на эту группу приходится 95% от общего числа заболевших раком толстой кишки. В настоящее время практически все программы скрининга колоректального рака предусматривают обязательное обследование населения старше 50 лет, даже при отсутствии жалоб на дисфункцию кишечника.

*Особенности питания* рассматриваются как фактор риска развития и одновременно профилактики рака этой локализации. Ниже представлены диетические факторы, связанные с повышенным и пониженным риском возникновения рака ободочной кишки.

*Повышают риск:*

- Избыточное употребление жиров;
- Избыточное питание;
- Употребление алкоголя;
- Употребление пищи с ограниченным содержанием клетчатки.

*Понижают риск:*

- Употребление пищи с повышенным содержанием клетчатки;
- Витамин D;
- Кальций;
- Ацетилсалициловая кислота.

## Генетические синдромы

*Диффузный семейный полипоз* представляет собой наиболее важный и наиболее частый из факторов развития рака ободочной кишки. Это заболевание передается по аутосомно-доминантному признаку и нередко поражает нескольких членов семьи. Полипы чаще всего начинают расти и клинически проявляться после 10-летнего возраста и могут поражать не только ободочную кишку, но и весь желудочно-кишечный тракт. Количество полипов в ободочной кишке при диффузном полипозе варьирует от нескольких сотен до нескольких тысяч.

Дифузный семейный полипоз толстой кишки принято рассматривать как *облигатный предрак,* который, если его не лечить, в 100% случаев превращается в рак. Озлокачествление полипов при диффузном полипозе наиболее часто наблюдается в возрасте от 20 до 40 лет, т.е. раньше, чем развитие рака de novo без предсуществующего полипоза.

Радикальное лечение диффузного полипоза может быть проведено только хирургически. Выполняется удаление пораженной полипами толстой кишки с сохранением по возможности тех ее сегментов, которые могут быть санированы эндоскопически и за которыми в последующем можно проводить постоянное наблюдение. Родственники по прямой линии больных диффузным семейным полипозом также подлежат тщательному обследованию с применением фиброколоноскопии.

Среди больных диффузным полипозом принято выделять несколько синдромов, сочетающихся либо с другой онкологической патологией, либо иными клиническими признаками этого заболевания. Так, *синдром Гарднера-Тернера* включает наличие полипоза ободочной и прямой кишки в сочетании с доброкачественными опухолями костей, мягких тканей и кожи. *Синдром Пейтца-Джигерса* характеризуется полипозом всего желудочно-кишечного тракта с пигментацией губ и щек. *Болезнь Тюрка* проявляется диффузным полипозом толстой кишки и опухолями центральной нервной системы. Указанный синдром передается по аутосомно-рецессивному признаку.

Несмотря на то, что риск развития колоректального рака при указанных синдромах ниже, чем при диффузном семейном полипозе, он в несколько раз выше, чем в общей популяции. Поэтому такие больные подлежат ежегодному обследованию с проведением им колоноскопии. Для активного выявления пациентов с указанными синдромами при их обследовании следует обращать внимание на наличие опухолей кожи

и мягких тканей (фибром, липом, лейомиом, нейрофибром), остеом, пигментации кожи лица и губ, изменений формы пальцев в виде «барабанных палочек». Перечисленные признаки могут свидетельствовать о наличии одного из указанных синдромов с полипозом толстой кишки и являются показанием для углубленного обследования подобных пациентов.

По современным представлениям лица, имеющие высокий риск развития рака толстой кишки, обусловленный наследственными факторами, должны подвергаться генетическому консультированию и проведению тщательного скрининга в возрасте после 35 лет [12].

В последние годы, в результате генетических исследований из группы спорадически развивающихся раков толстой кишки выделен *наследственный неполипозный рак ободочной кишки,* который составляет около 10% процентов среди всех раков толстой кишки. Указанная патология нередко сопровождается развитием других локализаций опухолей. Эта форма рака распознается далеко не всегда из-за отсутствия отчетливых клинических маркеров, в первую очередь таких, как множественные полипы [18].

## Предшествующие заболевания

*Наличие аденом ободочной кишки* является одним из самых существенных факторов риска развития рака. Аденомы (полипы) являются весьма распространенной патологией слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то обстоятельство, что в экспериментальных условиях показана возможность развития рака толстой кишки на фоне неизменной слизистой оболочки [5], подавляющее число авторов полагают, что рак ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом [1,6, 12, 15]. Выявление таких пациентов позволяет относить их в группу повышенного риска развития рака толстой кишки. *Необходимость хирургического удаления аденоматозных полипов ободочной кишки с целью профилактики рака в настоящее время общепризнана.*

Одиночные полипы обычно протекают без патогномоничных симптомов и выявляются чаще всего случайно при обследовании толстой кишки в связи с дисфункцией кишечника. Исследование частоты полипов толстой кишки у лиц, не предъявляющих жалоб со стороны кишечника, показывает, что при жизни полипы этой локализации не обнаруживаются у 30% пациентов. При этом следует отметить, что с увеличением возраста увеличивается количество полипов, располагающихся в проксимальных сегментах ободочной кишки, т.е. в поперечной ободочной, восходящей и слепой кишке. Нередко имеет место сочетание полипов толстой кишки и карцином. Подавляющее число полипов ободочной кишки протекает практически бессимптомно.

Причины развития аденом толстой кишки к настоящему времени окончательно не выяснены. Многие исследователи указывают на возможную роль так называемого «западного» рациона питания, содержащего большое количество белка и животных жиров и недостаточно грубой волокнистой растительной клетчатки.

Принято считать, что наиболее существенным фактором в развитии рака толстой кишки является образование веществ, обладающих повреждающим воздействием на слизистую оболочку кишки. Установлено, что избыточное содержание животного жира повышает содержание желчных кислот в кишечнике, которые рассматриваются как потенциально канцерогенные вещества из-за их структурного сходства с полициклическими углеводородами. Последние, как известно, являются промоторами канцерогенеза.

Многие годы обсуждается вопрос о возможности и частоте озлокачествления аденом ободочной кишки. Большинство исследователей полагают, что полипы толстой

кишки, особенно множественные, являются предраковым заболеванием и большая часть карцином проходит стадию железистого полипа (рис. 2.2.1).

В пользу возможности озлокачествления аденом говорит следующее:

- пациенты, имеющие аденомы ободочной кишки, подвержены более высокому риску развития этой локализации рака;
- аденомы и карциномы ободочной кишки нередко располагаются в одних и тех же ее сегментах;
- аденомы ободочной кишки встречаются в более молодом возрасте, чем рак этой локализации, и это позволяет предполагать, что аденомы предшествуют развитию карцином;
- в странах, в которых рак ободочной кишки встречается часто, отмечается также высокая частота аденом ободочной кишки. И наоборот, низкая частота рака ободочной кишки во многих странах сочетается с низкой частотой аденом.

Степень эпителиальной дисплазии в аденоме обычно позитивно коррелирует с ее размерами. Нередко в аденоме можно видеть небольшие фокусы карциномы, которые располагаются исключительно в пределах аденомы, не распространяясь на окружающую слизистую оболочку кишки.

Наиболее частыми типами полипов толстой кишки являются:

- аденоматозные полипы или аденомы;
- ювенильные полипы;
- гиперпластические полипы.

*Аденоматозные полипы* представляют наибольшую опасность с точки зрения возможности малигнизации. По морфологическому строению различают три основные группы аденом: *тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы (виллезные опухоли)* (рис. 2.2.2). Малигнизация аденом нарастает с увеличением в них ворсинчатого компонента. Так, при тубулярных аденомах индекс малигнизации равен 5%, при тубулярно-ворсинчатых - 23 %, а при ворсинчатых - 41 %. Риск развития злокачественной трансформации в аденоме тесно связан также с ее размерами. Изучение зависимости частоты развития рака в толстой кишке от размеров и морфологического строения аденом позволило получить следующие данные, представленные в табл. 2.2.2.

Указанные формы аденом представляют последовательные этапы развития, последним из которых является рак. Переход тубулярных аденом в тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые происходит постепенно за определенный период, составляющий в среднем 3-4 года для каждой формы полипа. Для малигнизации также необходимо время, равное в среднем 2-3 годам [6]. Таким образом, *трансформация тубулярной аденомы в рак может продолжаться от 10 до 15 лет.*

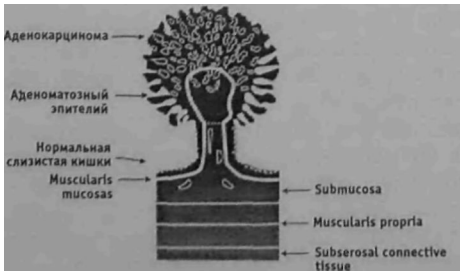



**Рис. 2.2.1. Аденома ободочной кишки (тип: на ножке)**

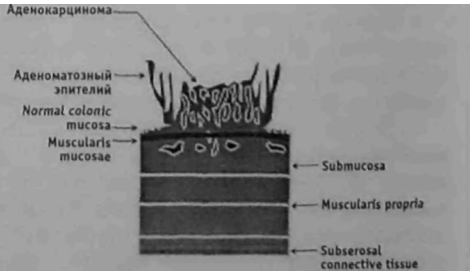



**Рис. 2.2.2. Ворсинчатая аденома ободочной кишки (: оорсинчатая аденома)**

*Таблица 'J.U.'J*

Зависимость частоты развития рака ободочной кишки от размеров и морфологического строения аденом

| Размер полипа | Морфологическое строение аденомы | | |
|---|---|---|---|
| | Тубулярная аденома (%) | Тубулярно-ворсинчатая аденома (%) | Ворсинчатая аденома (%) |
| < 1 см | 1 | 4 | 10 |
| **i-г ам** | 10 | 7 | 10 |
| > 2 см | 35 | 46 | 53 |

*Ювенильные полипы,* в отличие от аденоматозных, не имеют выраженной тенденции к озлокачествлению. Для ювенильных полипов характерно:

- превалирование процессов секреции слизи в толстой кишке
- менее выраженная, по сравнению с аденоматозными полипами, пролиферация.

Большая часть *гиперпластических полипов* имеет небольшие размеры (менее 0,5 см)- Отношение к ним в настоящее время неоднозначное. Часть исследователей не рассматривают их как предопухолевое заболевание ободочной кишки, рекомендуют воздерживаться от хирургической операции и ограничиться наблюдением [4, 6]. Вместе с тем тщательное гистологическое исследование гиперпластических полипов ободочной кишки позволяет в 60-70% случаев выявить элементы тубулярных аденом и рассматривать их как предаденоматозные. Это является основанием для других исследователей рекомендовать активную тактику их удаления. Гиперпластические полипы, расположенные в дистальных отделах толстой кишки, рассматривают так же, как маркеры аденоматозных полипов, расположенных проксимальнее. По данным специальных исследований, подобная ситуация имеет место у 30% больных, страдающих гиперпластическими полипами, и ее следует учитывать в клинической практике при выявлении и лечении аденом ободочной кишки [7].

В группу лиц повышенного риска развития рака ободочной кишки включаются пациенты, страдающие *язвенным колитом.* Злокачественные опухоли у них отмечаются в 8-10 раз чаще, чем у пациентов с другими формами колита (за исключением болезни Крона) и в 20-30 раз чаще, чем в общей популяции. Следует также подчеркнуть, что рак ободочной кишки на фоне язвенного колита развивается в более молодом возрасте, чем улиц, не имеющих этой патологии. Риск развития опухолевой трансформации увеличивается не столько с возрастом пациента, сколько с длительностью существования колита. Если в первые 10 лет наличия язвенного колита рак ободочной кишки отмечается в 1-6% наблюдений, то при 20-30-летнем его существовании возрастает до 10-35%. Для развития рака ободочной кишки на фоне язвенного колита большое значение имеет также его распространенность. При тотальных формах карциномы ободочной кишки отмечаются в 17-19%, при этом опухоли чаще развиваются в поперечной ободочной и правых отделах толстой кишки.

Распознавание колоректального рака, развивающегося на фоне язвенного колита, осложняется тем обстоятельством, что клинически опухоль протекает под маской колита и не проявляется патогномоничными симптомами. Наиболее эффективным методом диагностики подобных раков, по мнению большинства клиницистов, является проведение колоноскопии и выполнение множественных биопсий слизистой оболочки толстой кишки. Такой подход с проведением ежегодной колоноскопии позволяет распознавать у пациентов, страдающих язвенным колитом, ранние карциномы в 30% случаев [ 1 ]. Основным морфологическим маркером развития рака толстой кишки при язвенном колите является кишечная дисплазия, которая развивается вокруг воспалительного очага. В последующем, при усилении дисплазии, происходит малигнизация эпителия.

*Болезнь Крона ободочной кишки* (гранулематозный колит) по современным оценкам также рассматривается как фактор риска развития рака. Хотя возникновение новообразований наблюдается не так часто, как на фоне язвенного колита, частота кишечной дисплазии и озлокачествления слизистой оболочки при этой патологии в несколько десятков раз выше, чем среди общей популяции. При этом риск развития рака толстой кишки возрастает с увеличением срока существования болезни Крона. Как и при язвенном колите, у пациентов болезнью Крона опухоли развиваются в более молодом возрасте, нередко локализуются в проксимальных отделах ободочной кишки и носят множественный характер. Развитие рака при болезни Крона связывают с иммунным дефицитом и хроническим воспалением слизистой оболочки толстой кишки. Пациенты с болезнью Крона нуждаются в таком же ежегодно колоноскопическом скрининге, как и при язвенном колите, с выполнением у них множественных биопсий слизистой оболочки.

*Ранее перенесенные опухоли толстой кишки,* женских гениталий и молочной железы, а также наличие карцином этих локализаций в семейном анамнезе по современным представлениям также являются факторами риска возникновения рака ободочной кишки. Эти факторы выявляются у 23% всех больных раком толстой кишки. Увеличение частоты колоректального рака среди лиц, имеющих опухоли репродуктивных органов, а также наличие в слизистой оболочке толстой кишки рецепторов эстрогенов и прогестерона позволяет относить опухоли ободочной кишки к группе гормонально-зависимых опухолей. Из этого, однако, не следует, что для лечения может быть рекомендована гормонотерапия. Следует также отметить, что у женщин, регулярно применяющих гормональные средства контрацепции, в два раза уменьшается частота рака толстой кишки. Это обстоятельство позволяет некоторым авторам считать возможным назначение эстрогенов в группе постменопаузальных женщин для уменьшения риска развития колоректального рака [ 13]. Это предложение нуждается в подтверждении в условиях популяционных исследований.

## Раннее выявление, или скрининг

*Раннее выявление*, или скрининг, рака ободочной кишки, проводится с помощью гемоккультного теста и эндоскопических методов обследования:

***Гемоккультный тест.*** Исследование кала на скрытую кровь (гемоккультный тест) является одним из методов скрининга. Основным достоинством этого метода является дешевизна и простота. Основанием для проведения указанного теста является то, что железистые аденомы и рак ободочной кишки в той или иной степени кровоточат. При проведении скрининга среди формально здорового населения от 2 до 6% обследованных имеют положительный гемоккульт-тест. При последующем обследовании лиц, имеющих положительный тест на наличие скрытой крови в кале, рак ободочной кишки выявляется в 5-10%, а железистые аденомы - в 20-40% случаев. Следует подчеркнуть, что проведение гемоккультного теста имеет ряд ограничений. В нормальных условиях постоянная потеря крови из кишечника составляет 2 мл ежедневно. Для того, чтобы тест был надежно положительным, необходима ежедневная потеря крови не менее 20 мл.

*Таким образом, в 50-75% случаев тест бывает ложноположительным. Неглавным недостатком этого метода является низкая специфичность, чтоозначает следующее: частота ложноотрицательных результатов этого теста при наличии рака может достигать 50%, а при аденомах ободочной кишки - 70% наблюдений.*

Необходимо также отметить, что опухоли и полипы менее 1-2 см в диам также весьма трудно выявляются с помощью этого теста. Кроме того, покачано, что опухоли, расположенные в левых отделах ободочной кишки, выявляются с помощью гемооккультного теста более легко, чем образования, расположенные в правой половине ободочной кишки. Опухоли, кровоточащие непостоянно, также могут давать ложноотрицательные результаты при проведении этого теста в связи с прерывистым поступлением крови в просвет кишечника. *По этим причинам для получения более достоверных результатов при проведении гемоккульт-теста рекомендуется:*

- проведение не менее 2 мазков в течение трех дней;
- исключение из диеты говядины и овощей, обладающих высокой перкосидазной активностью (редис, хрен, цветная и обыкновенная капуста, томаты, огурцы, грибы, артишоки);
- исключение препаратов, содержащих железо;
- исключение высоких доз аскорбиновой кислоты (ложноотрицательный результат).

Несмотря на эти ограничения и недостатки, в ряде исследований показано, что определение скрытого кровотечения с помощью гемоккультного теста способно выявлять как аденомы, так и злокачественные новообразования кишечника у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб на дисфункцию кишечника. К настоящему времени в США проведено более десяти контролируемых рандомизированных исследований, которые продемонстрировали влияние этого метода скрининга на снижение заболеваемости и смертности при раке толстой кишки. *Смертность от рака ободочной кишки при проведении ежегодного скрининга с использованием гемоккультного теста может быть снижена на 30%* **[8].**

Обследование лиц после положительных гемоккульт-тестов (в том числе при ложноположительных результатах) значительно повышает частоту выявления аденом и опухолей толстой кишки на ранних стадиях.

Необходимо учитывать и экономическую сторону некоторых методов скрининга рака ободочной кишки. Так, если тотальная колоноскопия толстой кишки стоит $ 1300, сигмоидоскопия - $325, то проведение гемоккульт-теста - всего лишь $15.

В настоящее время Американское противораковое общество и Американская ассоциация врачей рекомендуют использовать этот тест у лиц старше 50 лет, не имеющих факторов риска развития рака толстой кишки, и у лиц старше 40 лет с наличием факторов риска.

***СИГМОИДОСКОПИЯ И КОЛОНОСКОПИЯ.*** Обоснованием этого метода является положение, что рак в толстой кишке развивается чаще всего на фоне аденом, а также то обстоятельство, что значительная часть опухолей и аденом в сигмовидной кишке доступны при проведении сигмоидоскопии. При использовании современных гибких сигмоидоскопов длиной 60 см удается выявить 55% аденом и карцином сигмовидной и прямой кишки, развивающихся de novo. Чувствительность этого метода составляет 85%.

Как показали исследования, сигмоидоскопия может быть использована как метод скрининга. Так, было установлено, что с помощью этого метода удается выявить одну карциному на 450 человек, подвергавшихся скринингу. При этом 80% раков было выявлено в стадиях Dukes's A и B, а 15-летняя выживаемость составила 90% [9].

В настоящее время Американская ассоциация врачей рекомендует проведение сигмоидоскопии каждые 3-5 лет, начиная с 50-летнего возраста у лиц, не предъявляющих жалоб на дисфункцию кишечника.

Очевидно, однако, что при использовании сигмоидоскопии удается осмотреть только часть толстой кишки. Остальные отделы могут быть обследованы при тотальной колоноскопии либо при рентгенологическом исследовании толстой кишки с двойным контрастированием. Колоноскопия и рентгенологическое исследование толстой кишки являются более предпочтительными и точными методами скрининга, чем гемоккульт-тест и сигмоидоскопия. Однако возможность использования этих методик для широкого скрининга является сомнительной из-за их большей сложности и высокой стоимости. Поэтому многие специалисты рекомендуют ограничиться применением указанных методов в первую очередь среди лиц, имеющих высокий риск развития рака и аденом ободочной кишки и в возрасте старше 50 лет.

Различные методы скрининга рекомендуется проводить с разной периодичностью в зависимости от степени риска среди групп населения. Так, среди лиц старше 50 лет и не имеющих факторов риска развития колоректального рака, считается достаточным проведение гемоккульт-теста 1 раз в год. Выполнение сигмоидоскопии гибким сигмоидоскопом в этой группе рекомендуется каждые 3-5 лет. Рентгенологическое исследование толстой кишки с двойным контрастированием следует производить каждые 5-10 лет, либо каждые 10 лет выполнять колоноскопию. Скрининг среди лиц с факторами риска следует начинать в более раннем возрасте, и он должен быть основан на учете индивидуального риска развития рака. Группы населения, имеющие высокий риск развития рака, например, при наследственном неполипозном колоректальном раке или семейном диффузном полипозе, должны подвергаться генетическому консультированию для выявления других локализаций карцином и проведению более интенсивного скрининга, начиная с 35-40-летнего возраста. Сигмоидоскопия либо колоноскопия подобным пациентам должна выполняться ежегодно [12]. Эти рекомендации для проведения скрининга разработаны Американской академией семейных врачей [8].

В нашей стране до последнего времени большой популярностью для раннего выявления рака пользуется идея формирования так называемых «групп риска». В основе ее лежит представление о том, что с помощью специальных вопросников или компьютерных программ возможно выделение части популяции, в которой будет выявляться большинство опухолей. При формировании подобных групп учитывается наличие или отсутствие известных факторов риска, которые по замыслу исследователей позволят ограничиться обследованием, например, 20% населения и при этом выявлять не менее 80% всех раков. Проблема, однако, состоит в том, что до настоящего времени неизвестны факторы риска, которые обладали бы подобным относительным риском (они должны увеличивать вероятность развития заболевания в 100 раз и более). Наиболее значимые из известных факторов увеличивают этот показатель не более чем в 5-10 раз. Это означает, что пока неизвестны более значимые факторы риска, скринингу с целью раннего выявления рака ободочной кишки должно подвергаться все население. При этом частота обследования определяется с учетом наличия известных факторов.

В настоящее время активно ведется поиск различных молекулярных и компьютерных технологий скрининга, которые могут явиться альтернативой колоноскопии и рентгенологического исследования кишки после их внедрения в клиническую практику [11). Примером может быть компьютерная томографическая и магнитно-резонансная колонография, с помощью которых получают двух- или трехмерное изображение ободочной кишки. Широкое применение этих методик для проведения скрининга пока еще сдерживается их высокой стоимостью [17].

**Литература**

1. *Волков Д.П.* Риск колоректалыюго рака у больных с патологией органов желу;;' кишечного тракта // Вопр. онкол. - 1991. - № 1. - С. 3-10.

2. Злокачественные новообразования в России в 1997 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. - М., 1999. - 288 с.

3. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге в 1996 году (заболеваемость, смертность, летальность, выживаемость) // Под ред. проф. В.М. Мерабишвили. - СПб., 1999.

4. *Мельников Р.А., Ковалев В.А., Правосудов И.В.* Полипы и ректолстой кишки // Хирургия. - № 5 . - С . 101-102.

5. *Пожарисский КМ.* «Спорные» неясные вопросы морфогенеза рака толстой и прямой кишки. / / Арх. патологии. - 1978. - Вып. № 5. - С. 76-84.

6. *Федоров В.Д.* О лечебной практике при полипах толстой кишки / / Хирургия. - 1987. - № 1 . - С . 82-86.

7. *Achkar E., Carey W.* Small polyps found during fiberoptic sigmoidoscopy in asymptomatic patients / / Ann. Intern. Med. - 1988. - Vol. 109. - P. 880-883.

8. *Bertario L.* Reducing colorectal cancer mortality by repeated faecal occult blood test: a nested case-control study / / Eur. J. Cancer. - 1999. - Vol. 35. - P. 973-977.

9. *Eddy DM.* Screening for colorectal cancer // Ann. Intern. Med. - 1990. - Vol. 113.- P. 373-384.

10. *Helm J. F., Sandler R.S.* Colorectal cancer screening// Med. Clin. North Am. - 1999. - Vol. 83.-P. 1403-1422.

11. *Levin T.R.* Colorectal screening: new opportunities // Surg. Oncol. Clin. N.Am. - 1999. - Vol.8.-P. 673-691.

12. *MarkowitzAJ., WinawerS.J.* Screening and surveillance for colorectal cancer // Semin. Oncol. - Vol. 26. - P. 485-498.

13. *Paganini-Hill A.* Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in eldery women. - Dis. Colon Rectum. - 1999. - Vol. 42. - P. 1300-1305.

14. *Pozharisski KM., Chepik OF.* The oncological characteristics of colonic polyps in humans in view of morphogenesis of experimental intestinal tumors // Tumor Res. - 1978. - Vol. 13.- P. 40-56.

15. *Read T.E., Kodner I.J.* Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection / / Am. Fam. Physician. - 1999. - Vol. 59. - P. 3083-3093.

16. *Schrag D., Weeks J.* Costs and cost-effectiveness of colorectal cancer prevention and therapy // Semin. Oncol. - 1999. - Vol. 26. - P. 561-568.

17. *Sonnenberg A., Delco F., Bauerfeind P.* Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? // Am. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol. 94. - P. 2268-2274.

18. Todor V., Chirila D.,Tompa S. Familian colorectal cancer: The Lynch syndrome // Chirurgia (Bucur). - 1998. - Vol. 93. - P. 427-432.

# Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки

***В.В. Пророков, А.Г. Малихов, В.И. Кныш***

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. вновь выявленных случаев рака толстой кишки; накопленный контингент составляет более 3,5 млн. человек. В США смертность от рака толстой кишки в 3,9 раз выше, чем от рака желудка (данные за 1995 г.). В то же время в США рак ободочной кишки встречается в 2 раза чаще, чем рак прямой кишки, при этом количество случаев ежегодно увеличивается. С 1998 г. в США рак толстой кишки вышел на 1-е место и на 2-е место в Европе после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин.

В России в настоящее время рак толстой кишки занимает 3-е место [2]. При этом частота рака ободочной кишки составляет 11,6 у мужчин и 9,2 у женщин на 100 тыс. взрослого населения. Заболеваемость раком прямой кишки соответственно составила среди мужчин 11,0 и среди женщин 7,1 на 100 тыс. взрослого населения. В Москве за последние 15 лет рак толстой кишки возрос с 10,2 до 17,2 на 100 тыс. взрослого населения (1992).

Наиболее часто рак прямой кишки выявляется у лиц старше 50 лет с постепенным снижением уровня заболеваемости в группах населения в возрасте после 75 лет. За последние 3 года в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН больные раком прямой кишки преимущественно выявлялись в III—IV стадии заболевания. Эти данные представлены в табл. 2.2.1.

Как видно из таблицы, имеется тенденция к увеличению числа больных с III—IV стадиями заболевания. Прогноз при лечении больных с этими стадиями остается неутешительным. По большим статистическим данным, 5-летняя выживаемость на всю группу первично зарегистрированных больных раком толстой кишки остается на уровне 30%.

Клиническая картина рака прямой кишки находится в прямой зависимости от локализации первичной опухоли и, как правило, проявляется теми осложнениями, которые возникают при опухолевом процессе. Одним из основных и ведущих симптомов рака прямой кишки являются кровянистые выделения, которые наблюдаются у 70 - 90% всех больных. Причем, в отличие от рака ободочной кишки, кровь бывает как старая - темная, так и свежая - алая, характерная для геморроя. Однако геморроем, поданным

*Таблица 23.1*

**Распределение больных по стадиям**

| Год | Стадии заболевания, в % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | I | II | III | IV |
| 1999 | 2,0 | 11,2 | 51,0 | 35,8 |
| 2000 | 2,1 | 11,8 | 52,8 | 33,3 |
| 2001 | 3,9 | 7,8 | 60,6 | 27,7 |

Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, страдает около 15% всего взрослого населения. По нашим данным, более чем у 85% впервые обратившихся больных с симптомами кровянистых выделений из прямой кишки, первоначально был поставлено диагноз геморроя. Такие симптомы рака прямой кишки, как ложные позывы на низ (тенезмы), боль в заднем проходе или в малом тазу, анемия - являются проявлениями заболевания в более поздних стадиях ее развития. Анемия в начальных стадиях рака прямой кишки, как правило, не развивается. С наличием кровянистых выделений, как правило, редко обращаются к врачу. Да и при обращении к врачу снижение концентрации гемоглобина в крови зачастую врачами расценивается как проявление геморроя. Это обстоятельство привело к мысли об исследовании так называемой «скрытой крови» в кале пациента.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости изыскания путей и способов раннего выявления рака и предраковых заболеваний толстой кишки. Целесообразность проведения профилактических осмотров на предмет выявления заболеваний толстой кишки не вызывает сомнения. Однако при их проведении врач сталкивается с рядом трудностей и, в первую очередь, с нежеланием практически здорового человека подвергаться таким процедурам, как ректоскопия, колоноскопия и т.д. Именно поэтому необходима разработка организационно легко выполнимого исследования. Таким является в настоящее время тест кала на скрытую кровь.

В начале 60-х годов был разработан, а с 1977 г. введен в широкую клиническую практику метод выявления скрытой крови в кале пациента. Данный метод основан на известной гваяколовой реакции, модернизирован Грегором и назван «гемоккульт-тест».

В 1980 г. мы провели исследование с целью изучения эффективности этого теста при профилактическом обследовании производственных контингентов. Исследование проведено среди 3104 лиц, было возвращено 2167 конвертов (70%). Преимущественно обследованию были подвергнуты лица старше 45 лет (более 90%). Результаты обследования населения с положительным или сомнительным гемоккульт-тестом представлены в табл. 2.2.2.

Анализируя эти данные, можно отметить, что при положительной реакции гемоккульт-теста источник скрытого кровотечения не был выявлен лишь у 18% пациентов. Полипы и рак диагностированы у 68,9% обследованных пациентов при положительном результате. У 3 больных, у которых был выявлен рак, опухоли локализовались на 8, 12 и 36 см от ануса.

Анализируя итоги работы с гемоккульт-тестом, следует сказать, что чтение результатов определения скрытой крови в кале требует определенного навыка. Именно в этом мы видим причину того, что у 94,9% обследуемых при сомнительном результате патологии в толстой кишке выявлено не было. Вероятнее всего, большая часть этих анализов была просто отрицательная.

*Тпбжца 2.2.2*

**Результаты обследования населения с положительным или сомнительным гемоккульт-тестом**

| Характер патологического процесса | Реакция положительная | | Реакция сомнительная | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Рак | **3** | **4,9** | **-** | **-** |
| Полипы | **39** | 64,0 | **8** | **3,4** |
| Колит | **8** | **13,1** | 4 | **1,7** |
| Патологии не обнаружено | **11** | **18,0** | 225 | **94,9** |

Поданным литературы, за последние 10 лет большинство исследователей считают, что на сегодняшний день гемоккульт-тест является, по сути, не только единственным скрининговым тестом для колоректального рака, но и способом снижения показателей смертности от этого заболевания [4, 8, 121.

На 3-й международной конференции в Дублине (Ирландия, 2001) программные доклады были посвящены скринингу колоректального рака - гемоккульт-тесту II. Этот тест широко используется в Европе и США, а также странах Юго-Восточной Азии и Японии. В странах Западной Европы была создана программа скрининговых исследований колоректального рака. На конференции были приведены итоги этой программы. При сравнении показатели смертности от колоректального рака между исследуемой и контрольной группами выявлено, что в тестируемой группе она на 14-18% ниже, чем в контрольной. Проведение скрининга колоректального рака должно осуществляться не менее одного раза в 2 года с использованием нерегидратированного гемоккульт-теста, который в литературе обозначается как гемоккульт-тест II. Авторы считают, что в настоящее время это единственный тест, который может быть распространен на популяционном уровне среди взрослых лиц в возрасте от 50 до 74 лет при отсутствии симптомов, указывающих на патологию со стороны толстой кишки. Эти положения были одобрены Европейским комитетом по борьбе со злокачественными опухолями. Согласие пациентов на это исследование должно быть не менее чем 50%; при этом колоноскопию необходимо провести у каждого пациента с положительным гемоккульт-тестом.

При первичном скрининге колоректального рака число положительных ответов с гемоккульт-тестом II без соблюдения диеты составляет 2%, при последующем скрининге - 1-1,5%. Специфичность теста составляет 98%, чувствительность-50-60%. Европейский комитет по борьбе со злокачественными опухолями считает, что позитивная прогностическая ценность скрининга колоректального рака с использованием гемоккульт-теста II составляет 10% для рака и 30-40% для аденом толстой кишки.

В настоящее время продолжается разработка новых более чувствительных тестов для определения скрытой крови в кале с целью своевременной диагностики рака прямой кишки.

При анализе данных литературы, касающихся стоимости скрининга колоректального рака с использованием гемоккульт-теста с последующей сигмо- или колоноскопией, одни авторы считают, что скрининг нужно проводить только среди групп высокого риска, чтобы уменьшить стоимость исследования [51. Другие авторы [4] полагают, что выявление одного пациента, заболевшего раком толстой кишки, обходится бюджету не дороже одного выявления рака молочной железы, где также широко используется скрининг (периодический осмотр, маммография и т.д.).

Таким образом, и в проведенных нами исследованиях, и по данным литературы показано, что гемоккульт-тест является эффективным способом выявления опухолей толстой кишки при профилактических осмотрах населения. P. Deyhle [7] полагает, что поскольку рак толстой кишки развивается преимущественно из полипов, которые также можно выявлять с помощью гемоккульт-теста, то этот метод можно рассматривать не только как способ раннего выявления рака, но и как способ профилактики. Выявление и лечение полипов толстой кишки является важным профилактическим мероприятием в снижении рака прямой и ободочной кишки.

Другим направлением скрининга и ранней диагностики злокачественных неоплазий прямой кишки является исследование опухолевых маркеров. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) начал применяться с 1965 г. (Mould и Freadman). Первоначально считали, что РЭА секретируется эмбриональными клетками только желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем было установлено, что его повышение (более 6 мк

наблюдается также при злокачественных опухолях молочной железы, матки, легкого и др. Нами было проведено изучение эффективности этого теста у здоровых лип и у больных раком толстой кишки с различными стадиями заболевания. Эти данные представлены в табл. 2.2.3.

Как видно из табл. 2.2.3, уровень РЭА был повышен у 38,4% больных с полипами (тубуловиллезные аденомы с разной степенью дифференцировки). По мере нарастания анаплазии клеток и увеличения размеров опухоли наблюдается повышение уровня антигена в плазме крови. Наиболее высокий уровень РЭА оказался у всех больных с метастазами в печень - 193,4±30,42. Различия уровня антигена при различной степени распространения опухолевого процесса статистически достоверны с вероятностью $p<0,05$. При исследовании больных раком толстой кишки с выраженным метастатическим процессом в печени уровень антигена в крови составлял от 1105 до 5393,5 мкг/л.

Нами было проведено исследование улице положительным гемоккульт-тестом и определением у них РЭА в крови. Из 11 пациентов с положительным тестом на скрытую кровь и повышенным уровнем РЭА в плазме крови была выявлена следующая патология: у 2 больных — рак толстой кишки, у 4 - аденомы, у 2 - колит, у 2 - хронический холецистопанкреатит и у 1 больного в анамнезе был хронический миелолейкоз.

Таким образом, клинический анализ показал четкую корреляцию между уровнем РЭА и результатом пробы на скрытую кровь с помощью гемоккульт-теста. Вместе с этим нами отмечено, что однократное определение РЭА имеет низкую информативность в плане выявления злокачественных опухолей толстой кишки. В настоящее время общепризнанным фактом является то, что использование РЭА имеет большее значение в диагностике у лиц в группе повышенного риска развития рака толстой кишки, в прогнозировании рецидивов после радикального лечения колоректального рака, а также в оценке эффективности лечения больных с этой патологией.

Диагностика рака прямой кишки в принципе не представляет каких-либо трудностей. Как справедливо отметил P. Deyhle [7], если врач или просто медицинский работник или сам больной подумают об опухолевой патологии, то в 30% случаев обеспечено безусловное установление диагноза, тем более рака прямой кишки. Рак прямой кишки - это визуализируемая опухоль и порой достаточно только пальцевого обследования прямой кишки, что позволяет в значительном проценте случаев установить диагноз. Использование ректоскопии позволяет полностью подтвердить или отвергнуть предполагаемый диагноз. Это простые истины, но, зачастую пренебрегая этими двумя

*Таблица 2.2.3*

**Концентрация РЭА в плазме крови здоровых и больных раком толстой кишки с различными стадиями заболевания**

| Группы обследованных | Число обследованных | Концентрация РЭА, мкг/л | Количество больных с повышенным уровнем РЭА, в % |
|---|---|---|---|
| Здоровые | 106 | 6,4±0,7 | - |
| Полипы толстой кишки | 22 | 13,9±2,8 | 38,4 |
| I—II стадия T1-2N0M0 | 39 | 27,1±9,02 | **52,4** |
| III стадия T3-4N0-1M0 | **212** | 32,1±6,24 | 68,5 |
| IVA стадия T4N0-1M0 | 23 | 52,8±17,5 | 88,9 |
| IVB стадия T3-4N0-1M1 | **49** | 193,4±30,42 | 100,0 |
| Рецидив рака прямой кишки | 174 | 99,9±9,29 | **92,5** |

методами обследования больных раком прямой кишки, первичный диагноз устанавливается в запущенной стадии.

В последнее время значительный интерес вызывают последние разработки отечественных и зарубежных исследователей, позволяющие проведение генетического скрининга колоректального рака. Клетки колоректального рака выделяются с калом, обеспечивая потенциальную возможность раннего выявления заболевания неинвазивной методикой. Метод основывается на выявлении мутантных генов TP53, BAT26, K-RAS в выделенной из кала и умноженной с помощью полимеразной цепной реакции (PCR) ДНК клеток колоректальных опухолей. Данная методика находится в стадии разработки, однако при достижении приемлемой чувствительности и специфичности, а также стоимости, перспективы ее весьма многообещающи.

Таким образом, в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости колоректальным раком. Диагностика раннего заболевания остается неудовлетворительной - у большинства больных при первичном обращении регистрируется III—IV стадия развития опухолевого процесса. Это обусловлено частыми диагностическими ошибками на первых этапах обследования, неполным и длительным обследованием и рядом других причин. Для улучшения диагностики онкологических больных необходимо, помимо общегосударственных усилий (организация смотровых кабинетов и обеспечение их соответствующей аппаратурой, укомплектованность врачами специалистами и т.д.), также проведение целенаправленных скрининговых мероприятий.

В диагностике онкологических больных вообще и рака прямой кишки, в частности, в зависимости от клинической формы и стадии течения имеется вполне определенная клиническая картина. Для улучшения качества диагностики необходима дальнейшая научная разработка критериев, позволяющих формировать группу повышенного риска. Внедрение в клиническую практику массовых обследований, анализа кала на скрытую кровь, последующее углубленное обследование с применением рентгенологических и эндоскопических методов.

Несомненно, успех современной диагностики рака прямой кишки в основном зависит от безобидного, на первый взгляд, факта, что при первичном обращении больных к терапевтам, хирургам, гинекологам и урологам необходимо обязательное проведение требуемого исследования, особенно в тех случаях, когда у больного имеются соответствующие жалобы (наличие крови в кале). Исследование кала на скрытую кровь у здоровых лиц старше 50 лет должно производиться не реже одного раза в 2 года. Онкологическая настороженность как врача, к которому обращается больной, так и самого пациента, позволяет у трети потенциально больных раком прямой кишки своевременно установить диагноз.

Создание национальной комплексной программы по диагностике и специализированному лечению колоректального рака позволит добиться больших успехов в борьбе с этим недугом. В этом направлении мы видим пути улучшения ранней диагностики рака прямой кишки и уменьшения числа больных с запущенными стадиями заболевания.

## Литература

I. *Ткачева ГЛ., Пророков В.В., Чинарева И.В., Щабаров В.Л.* Использование тестов на скрытую кровь и раково-эмбрионального антигена при профилактическом обследовании населения//Хирургия.- 1987. - № 9. - С. 16-20.

2. *Трапезников Н.Н., Аксель ЕМ.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). - М., 2001.

3. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. -Vienna, 1999.

4. *Caruso U., Venatro A., Jinnta S. et at.* Costi el effecacia dello screening del cancro del colon-recto// Mut. oncol., - 1993. - Vol. 13, №4. - P. 166-168.

5. *Chang Frederic C, Lackson Thomas M., Lackson Charles R.* Hemoccult screening for colorectal cancer/ / Amer. J. Surg. - 1988. - Vol. 156. №6. - P. 457-459.

6. *Chau James.* Immunodiagnostic of colon cancer// Cancer Bull. - 1988. - Vol. 40, №4. - P. 213-217.

7. *Deyhle P.* Dickdarm Karzinom// Schweiz. Apoth. Ztg. - 1975. - Vol. 113. - P. 491-508.

8. *Faivre /., Tazi M.A.* Fecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality; a case control study/ / Brit. J. Cancer. - 1999. - Vol. 79. - P.680-683.

9. *Jean Faivre.* Screening for colorectal cancer: who, when, how? 3 International conference, June 7-9, 2001. - Dublin (Ireland), 2001. - P. 13.

10. *Neuent Alfred J.* Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal cancer: a critical review/ / Salvador Gastroenterology. - 1998. - Vol. 95, №2. - P. 492-499.

11. *Seung Myung Dong, Giovanni Traverso et al.* Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets// J. Nat. Cancer Inst. - 2001. -Vol. 93, №11.

12. *Valori Roland M.* Evidence of a reduction in colorectal cancer mortality// Lancet. - 1997. - Vol. 349, №9049. - P. 400-401.

# Глава 3
# Место и роль расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии в лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки

*П.В. Царьков, Т.Н. Воробьев, Т.С. Одарюк*

Лимфогенное метастазирование является одной из причин того, что вероятность развития рецидива после операций по поводу рака прямой кишки весьма высока. Поэтому в хирургии рака прямой кишки система лимфооттока всегда рассматривалась как одна из главных мишеней, воздействие на которую могло бы улучшить отдаленные результаты.

Основные зоны регионарного метастазирования рака прямой кишки были определены Miles еще в 1908 г. Он показал, что распространение опухолевого процесса происходит в трех направлениях: восходящем, латеральном и нисходящем. Восходящее метастазирование охватывает параректальные, верхние ректальные и нижние брыжеечные узлы, латеральное распространение затрагивает средние ректальные, запирательные, внутренние подвздошные и общие подвздошные узлы, при нисходящем распространении поражаются паховые лимфатические узлы. Интересно, что модель метастазирования по трем направлениям лежит в основе японской классификации поражения лимфатических узлов метастазами - наиболее полной и подробной классификации на сегодняшний день. В зависимости от анатомического положения пораженного узла, в этой классификации выделяют 3 стадии восходящего метастазирования:

N1 - поражаются лимфатические узлы вдоль верхней прямокишечной артерии или аноректальные узлы Герота (параректальные);

N2 - поражаются лимфатические узлы по ходу основного ствола нижней брыжеечной артерии (промежуточные);

N3 - поражаются лимфатические узлы, расположенные в месте отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты (главные или апикальные).

Частота их поражения представлена в табл. 2.3.1.

Аналогично, при латеральном распространении символом N1 обозначается поражение лимфатических узлов вокруг верхней и средней прямокишечной артерии - тех же, что и для восходящего метастазирования, N2 - лимфатических узлов по ходу внутренней подвздошной артерии и N3 - лимфатических узлов в запирательном пространстве. Частота их поражения представлена в табл. 2.3.2.

Основным достоинством этой классификации степени поражения лимфатического аппарата прямой кишки является то, что, в отличие от общепринятой классификации UICC (Union International Contra la Cancrum), при определении индекса N ориентируются не на количество пораженных лимфатических узлов, а на степень удаленности пораженного лимфатического узла от первичной опухоли. Выделен ряд закономерностей метастазирования рака прямой кишки в зависимости от отдела, в котором локализуется опухоль. Считается, что при раке верхнеампулярного отдела чаще всего

*Таблица 2.3,* ***1***

**Частота поражения различных групп лимфатических узлов при восходящем метастазировании**

| Автор, год | Частота метастатического поражения узлов, % | | |
|---|---|---|---|
| | N1 | N2 | N3 |
| Takahashi T. et al„ 1997 [15] | **22,8** | 17,5 | **3,8** |
| Hida J. et al., 1997 [7] | **51,7** | 18,5 | **7,1** |

*Таблица 23.2*

**Частота поражения различных групп лимфатических узлов при латеральном метастазировании**

| Автор, год | Частота метастатического поражения узлов, % | | |
|---|---|---|---|
| | N1 | N2 | N3 |
| Takahashi T. et al., 1997 [15] | 22,8 | **5,7** | **5,2** |
| Hida J. etal., 1997 [7] | 51,7 | **8,8** | **3,3** |

метастазами поражаются лимфатические узлы вдоль верхней прямокишечной, нижней брыжеечной артерий и аорты, при раке нижне- и среднеампулярного отделов - подвздошные лимфатические узлы и узлы малого таза, а при анальных раках - паховые лимфатические узлы. Связано это с особенностями лимфатического дренажа прямой кишки. В 1925 г. F.Villemin и соавт., изучая лимфатический аппарат прямой кишки методом инъекции красителей, пришли к выводу, что прямая кишка имеет две различные лимфатические сети, границей между которыми является средняя заслонка Houston (или же другое ее название - складка Kohlrausch's). Латеральные и нисходящие лимфатические коллекторы отвечают за лимфоотток только от отделов, расположенных книзу от этой границы (т.е. средне- и нижнеампулярного отделов), тогда как восходящий коллектор отвечает за лимфоотток от всех отделов прямой кишки.

Тем не менее, учитывая вариабельность анатомии лимфатического аппарата прямой кишки, довольно часто (до 80%) вышеупомянутые закономерности не соблюдаются, т.е. может не быть строго ориентированного регионарного метастазирования рака прямой кишки. При раке нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки обнаруживаются метастазы в лимфатические узлы по ходу верхней прямокишечной артерии (в 9,4 и 14,3% соответственно), при раке же верхнеампулярного отдела в 19% наблюдений метастазы выявляются вдоль подвздошных сосудов.

Y. Moriya, исследуя группу из 139 больных, показал, что по восходящему пути метастазирование идет в 61 % наблюдений, по восходящему и латеральному путям - в 30% и только латерально - в 8%. По данным J. Hida и соавт., на долю латерального метастазирования приходится 11,1%. По нисходящему пути рак прямой кишки метастазирует крайне редко - в 1—2% случаев, когда при распространенном опухолевом процессе нарушается антеградный лимфоотток.

На сегодняшний день состояние лимфатических узлов является одним из наиболее важных прогностических признаков при раке прямой кишки. По разным оценкам, частота поражения лимфатических узлов у больных раком прямой кишки составляет от 24,6 до 59%, а пятилетняя выживаемость у больных с регионарными метастазами составляет 42,7%, в то время как при отсутствии метастазов - 70,8%.

## Типы лимфаденэктомий

Первичный рак прямой кишки характеризуется тем, что опухоль остается длительное время локализованной и относительно медленно растет по сравнению с другими

опухолями пищеварительного тракта. Локализованный и медленный рост характерен также и для метастазов в лимфатические узлы. Исходя из этой биологической особенности рака прямой кишки, было сделано предположение о том, что, увеличив объем лимфаденэктомии, можно достичь снижения количества рецидивов.

Прежде всего, необходимо сказать, что подразумевается подпонятием «увеличение объема лимфаденэктомии», поскольку именно терминологическая путаница зачастую обусловливает значительное расхождение в результатах у разных авторов. Для обозначения более полного удаления лимфатических коллекторов был предложен целый ряд терминов: «расширенная лимфаденэктомия», «аорто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия>>, «аортоподвздошная лимфаденэктомия с селективной тазовой лимфодиссекцией», «латеральная лимфодиссекция». Все это свидетельствует о том, что расширенная лимфаденэктомия не представляет собой единую стандартную методику, а является группой методов. Аорто-подвздошная лимфаденэктомия, является неотъемлемой частью большинства методик и направлена на предотвращение метастазирования по восходящему пути, выполняется большинством хирургов сходным образом: производится высокая перевязка нижней брыжеечной артерии (у места отхождения от аорты), после чего отсепаровывается париетальная фасция с клетчаткой и лимфатическими сосудами от аорты, нижней полой вены и общих подвздошных сосудов. А вот вопрос о способах удаления латеральных лимфатических коллекторов до сих пор является не решенным. Исторически сложившиеся школы западных и японских хирургов придерживаются двух противоположных точек зрения: если в Японии расширенная лимфаденэктомия с латеральной лимфодиссекцией активно практикуется вот уже несколько десятилетий, то в Европе и США от нее практически отказались.

Впервые расширенная лимфаденэктомия была описана Kuru в 1942 г. [2]. Латеральная лимфодиссекция, согласно его методике, включала в себя удаление лимфатических узлов по ходу средней прямокишечной артерии, внутренних и наружных подвздошных артерий, а также пересечение запирательной артерии и удаление лимфатических узлов из области запирательного отверстия. В 50-60-е годы появившийся интерес к расширенной лимфаденэктомии достаточно быстро стих. Результаты исследований, проведенных в 50-х - начале 60-х годов, не показали статистически значимой разницы в пятилетней выживаемости между группами больных, которым производилась стандартная и расширенная лимфаденэктомия. Причин этому несколько.

Во-первых, это связано с недооценкой латерального пути метастазирования. Если рассматривать рак прямой кишки в целом, то в латеральном направлении метастазирует сравнительно немного - 10-12% всех опухолей прямой кишки. Но если опухоль локализуется в нижнеампулярном отделе и соответствует уровню инвазии Т3-4, то вероятность появления метастазов в латеральном направлении возрастает до 24%. О важности латерального пути метастазирования для раков средне- и нижнеампулярного отделов говорилось еще в работах F. Villimin. Кроме того, косвенным признаком важности латерального пути метастазирования является также то, что при повторных операциях по поводу локального рецидива пораженные латеральные лимфатические узлы обнаруживают почти в половине наблюдений.

Вновь интерес к расширенной лимфаденэктомии появился в 80-е годы, когда Heald и соавт. предложили выполнение тотальной мезоректумэктомии, т.е. удаление совокупности тканей и органов, находящихся в пределах фасциальной оболочки прямой кишки, включающей в себя пара ректальную клетчатку, сосуды и лимфатические узлы. Несмотря на более чем положительные результаты (менее 5% местных рецидивов), большинство колоректальных хирургов не смогли их воспроизвести, в связи с чем вновь

появился интерес к использованию более расширенных методов лимфаденэктомии в хирургическом лечении рака прямой кишки.

Необходимо сказать о том, что включает в себя понятие «расширение лимфаденэктомии». T. Takahashi предложил выделять несколько вариантов лимфаденэктомии: ограниченная лимфаденэктомия, стандартная лимфаденэктомия и расширенная лимфаденэктомия. Группы лимфатических узлов, удаляемые при различных типах лимфаденэктомии, представлены в табл. 2.3.3. Однако такое деление не является общепринятым. Тотальной мезоректумэктомии соответствует ограниченная лимфаденэктомия в классификации T. Takahashi. Кроме того, было предложено производить высокую перевязку нижней брыжеечной артерии у места ее отхождения от аорты и удалять лимфатические узлы по ходу подвздошных сосудов. T. Takahashi рассматривает эту процедуру как стандартную лимфаденэктомию. Расширенная лимфаденэктомия включает в себя тотальную мезоректумэктомию, высокую перевязку нижней брыжеечной артерии, а также латеральную лимфодиссекцию, при которой удаляются узлы по ходу подвздошных сосудов и в запирательном пространстве.

По мнению японских хирургов, ограниченная лимфаденэктомия показана при ранних стадиях рака прямой кишки, стандартная - при распространенном раке верхних, а расширенная - при распространенном раке нижних отделов. Большинство авторов сходятся во мнении, что расширенная лимфаденэктомия мало влияет на показатели пятилетней выживаемости у больных с раком в стадии Dukes A. Данные по влиянию расширенной лимфаденэктомии на пятилетнюю выживаемость у пациентов с раком стадии Dukes B и Dukes C представлены в табл. 2.3.4 и 2.3.5.

Из приведенных публикаций видно, что данные по влиянию расширенной лимфаденэктомии на пятилетнюю выживаемость весьма противоречивы. Некоторые авторы показывают, что расширенная лимфаденэктомия увеличивает пятилетнюю выживаемость, другие считают, что она не оказывает никакого влияния или даже снижает пятилетнюю выживаемость. Вероятнее всего, это связано с несовершенством методик определения стадии опухолевого процесса, о которых упоминалось выше. По мнению R. Glass и соавт. [6], также высока доля субъективизма при выборе пациента для расширенной лимфаденэктомии, в результате чего ей подвергаются пациенты с более поздней стадией заболевания чаще, чем пациенты с более ранней стадией, которым выполняется традиционная лимфодиссекция. В этом кроется еще одна из причин того, что данная операция не дает ожидаемого увеличения выживаемости. Кроме того, необходимо отметить, что

*Таблица 2.3.3*

**Группы лимфатических узлов, удаляемые при различных типах лимфаденэктомии**

| Лимфаденэктомия | Восходящий путь лимфооттока | Латеральный путь лимфооттока |
|---|---|---|
| Ограниченная | **N1, N2** | **N1** |
| Стандартная | **N1, N2, N3** | **N1, N2** |
| Расширенная | **N1, N2, N3** | **N1, N2, N3** |

*Таблица 23.4*

**Пятилетняя выживаемость у больных с раком Dukes B**

| Автор, год | Стандартная лимфаденэктомия (%) | Расширенная лимфаденэктомия (%) |
|---|---|---|
| Takahashi T. et at., 1974-1983 [15] | 84,1 | 80,6 |
| Koyama Y. et al. 1984 [9] | 62,7 | **83,2** |
| Takahashi T. et al., 1984-1988 [15] | 100 | **87** |
| Hojo K. et al., 1989 [8] | **74** | 88 |
| Moriya Y„ 1997 [13] | **-** | |

*Таблица 23.5*
Пятилетняя выживаемость у больных с раком Dukes C

| Автор, год | Стандартная лимфаденэктомия (%) | Расширенная лимфаденэктомия (%) |
|---|---|---|
| Takahashi T. et al., 1974-1983 [15] | 64,7 | 51,1 |
| Koyama Y. et al. 1984 [9] | 30,8 | 52,5 |
| Takahashi T. et al., 1984-1988 [15] | 70,5 | 55,3 |
| Hojo K. et al., 1989 [8] | 43 | 61 |
| Moriya Y., 1997 [13] | - | 55 |

сложилось два диаметрально противоположных мнения по вопросу о расширении лимфаденэктомии при операциях по поводу рака прямой кишки. Западные хирурги считают, что эффект этой процедуры весьма сомнителен и редко выполняют ее, в то же время японские хирурги полагают, что расширенная лимфодиссекция высокоэффективна и должна рутинно выполняться при операциях по поводу рака прямой кишки.

## Осложнения расширенной лимфаденэктомии

Влияние расширенной лимфаденэктомии на непосредственные результаты лечения недостаточно полно отражено в литературе. Некоторые авторы отмечают несколько большую продолжительность операции и кровопотерю. По мнению других, существенных различий по количеству послеоперационных осложнений между пациентами, подвергшимися расширенной и традиционной лимфаденэктомии, нет.

Тем не менее, общепризнано, что основными недостатками расширенной лимфаденэктомии являются нарушения мочевой и половой функций [3, 10]. K. Hojo и соавт. установили, что мочевая дисфункция на протяжении первого года возникает у 8% пациентов после обычной сфинктеросохраняющей резекции и у 10% - после стандартной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В то же время это осложнение наблюдается у 45 и 40% пациентов соответственно после дополнения этих операций расширенной лимфаденэктомией [8]. По данным F. Michelassi и соавт., нарушения мочевой функции после расширенной лимфаденэктомии встречаются гораздо реже - в 18% наблюдений [11]. Нарушение половой функции возникает, по разным данным, при стандартных операциях в 40-59%, а при операциях, сопровождающихся расширенной лимфаденэктомией, в 50-100% наблюдений.

В последних работах описывается техника сохранения автономных нервов (nerve-sparing surgery) с целью предотвращения развития мочевой и половой дисфункций. Предлагается несколько вариантов этой методики:

1) полное сохранение автономных нервов;
2) полное сохранение тазовых нервов;
3) частичное сохранение тазовых нервов.

По мнению Y. Moriya и соавт. полное сохранение автономных нервов целесообразно применять при распространенной опухоли, соответствующей T2, полное сохранение тазовых нервов - при T3, а частичное сохранение тазовых нервов - при T3 с поражением регионарных лимфатических узлов.

При операциях с полным сохранением автономных нервов невозможно полное иссечение тканей, окружающих нижнебрыжеечное, преаортальное и верхнее гипогастральное сплетения, а также гипогастральный нерв и тазовое сплетение. В результате этого лимфатические узлы, расположенные у корня нижней брыжеечной артерии, парааортальные, бифуркационные, срединные крестцовые и общие подвздошные, а также

лимфатические узлы, расположенные в месте отхождения средней прямокишечной артерии, не могут быть удалены полностью. H. Yamakoshi, исследовав ткани, окружающие автономные нервы, показал, что среднее число неудаленных лимфатических узлов при сохранении автономных нервов составляет 11. При этом наиболее часто лимфатические узлы остаются в тканях нижнего брыжеечного (70,4%) и парааортального (66,7%) сплетений, несколько реже - в тканях левого и правого тазовых сплетений (39,1 и 36% соответственно). Метастазы в неудаленные лимфатические узлы удалось обнаружить в 14,3% случаев. Логично предположить, что число рецидивов при применении методики сохранения автономных нервов должно вырасти, поскольку этот метод уменьшает радикальность операции. В противовес этой точке зрения существует мнение о том, что число рецидивов при использовании методики сохранения автономных нервов по сравнению с расширенной лимфаденэктомией не только не увеличивается, но даже снижается.

Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов значительно ухудшает прогноз для больного. Сравнение традиционных и современных методов определения лимфатических узлов показывает, что до 55% пораженных метастазами лимфатических узлов остаются не выявленными. Наименьшим последствием этого является неправильная оценка стадии заболевания. Более существенно то, что использование традиционной техники удаления прямой кишки ведет к оставлению части пораженных лимфатических узлов, а значит, к ухудшению отдаленных результатов у каждого четвертого оперированного. Это диктует необходимость внедрения в арсенал онкопроктологов методов различных видов лимфаденэктомий, несмотря на высокий процент дизурических и половых расстройств после таких вмешательств. Только такой подход может в дальнейшем способствовать предупреждению местных рецидивов и отдаленных метастазов, обеспечивая как можно более полное удаление путей лимфооттока от прямой кишки.

Несмотря на кажущуюся целесообразность выполнения латеральной лимфодиссекции у больных нижнеампулярным раком, такая операция не получила широкого распространения.

Причин подобного негативного отношения несколько:

1. Противоречивые данные о показателях 5-летней выживаемости после выполнения такого рода вмешательств. Однако в ряде случаев (особенно при включении в исследование только больных с распространенностью опухоли Dukes B и Dukes C) было показано увеличение показателей 5-летней выживаемости по сравнению со стандартной лимфаденэктомией (С-ЛАЭ). Следует отметить, что все исследования носили ретроспективный характер (табл. 2.3.6).

2. Усложнение и удлинение времени вмешательства наряду с увеличением кровопотери и объема перелитой крови, без увеличения госпитальной летальности по сравнению со стандартной хирургией (табл. 2.3.7).

3. Высокая частота мочеполовых расстройств, которые отмечаются всеми авторами (табл. 2.3.8).

4. Наконец, для западных хирургов - трудности выполнения латеральной лимфодиссекции у пациентов с избыточной массой тела среди лиц европеоидной расы.

С 1999 г. в ГНЦ колопроктологии начато проспективное рандомизированное исследование.

Критериями включения больных в исследование служили:

- аденогенные раки прямой кишки, локализующиеся в нижнеампулярном отделе прямой кишки и выходящие за пределы кишечной стенки (стадия первичной опухоли T3-4);
- отсутствие первично-множественных опухолей;

*Таблица 23.6*

Показатели 5-летней выживаемости после выполнения расширенной ЛАЭ по сравнению со стандартной ЛАЭ

| Автор, год | Число пациентов | | Характер исследования | 5-летняя выживаемость | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | С-ЛАЭ | Р-ЛАЭ | | С-ЛАЭ | Р-ЛАЭ | |
| Bacon H. и соавт., 1958 [1] | - | 80 | NP/NR | 55 | 60 | NS* |
| Enker W. и соавт., 1979 [5] | - | 216 | NP/NR | - | 65,5 | NS |
| Koyama Y. и соавт., 1984 [9J | 218 | 163 | NP/NR | 63,7<br>30,8 | 83,2<br>52,5 | 0,01<br>0,02 |
| Moriya Y. и соавт., 1989 [12] | 102 | 102 | NP/NR | 83<br>43,7 | 86,7<br>68 | NS<br>NS |
| Hajo K. и соавт., 1989 [8] | 245 | 192 | NP/NR | 74,2<br>43,2 | 88,1<br>61,3 | 0,05<br>0,05 |

* N5 - разница статистически недостоверна

*Таблица 23.7*

Частота осложнений и летальность после выполнения расширенной и стандартной ЛАЭ

| Автор, **год** | Число пациентов | | Осложнения (%) | | | Летальность (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | стандартная хирургия | лимфаден-эктомия | С-ЛАЭ | Р-ЛАЭ | Р | С-ЛАЭ | Р-ЛАЭ | Р |
| Bacon H. и соавт., 1958 [1] | - | 80 | - | - | - | - | 3,1 | - |
| Steams M., Deddish M., 1959 [14] | 442 | 122 | - | - | - | - | 2,5 | - |
| Enker W. и соавт., 1979 [5] | - | 216 | - | 9,7 | - | - | 6,4 | - |
| Koyama Y. и соавт., 1984 [9] | 218 | 163 | - | - | - | - | 1,4 | - |
| Glass L. и соавт., 1985 [6] | 2266 | 75 | 86 | 69 | NS | - | 2,7 | - |
| Enker *Vl.* и соавт., 1986 [4] | 220 | 192 | - | - | - | 2,3 | 1,6 | NS |
| Moriya Y. и соавт., 1989 [12] | 102 | 232 | - | - | - | 2,9 | 0,4 | NS |
| Hojo K. и соавт., 1989 [8] | 245 | 192 | 16,9*<br>8,2§<br>4,1+ | 22,8*<br>6,8§<br>4,2+ | NS<br>NS<br>NS | 1,2 | 2,1 | NS |
| Michelassi F. и соавт., 1992 [11] | 10 | 17 | 40+ | **47,1**\| | NS | 0,0 | 0,0 | NS |

* - несостоятельность анастомоза, § - воспаление в полости малого таза, + - нарушение кишечной проходимости, +- ранние послеоперационные.

*Таблица 23.S*

Частота развития мочеполовых расстройств после стандартных и расширенных вмешательств

| Автор, **год** | Частота развития мочеполовых расстройств (%) | |
|---|---|---|
| | стандартные операции | расширенные опетации |
| Sugihara K., 1996 | 11,1 | 78,2 |
| Saito, 1999 | 23,0 | 55,6 |
| Hida J„ 1998 [7] | - | 67,5 |
| Mori T., 1998 | 20 | 75 |
| Hojo K, 1989 [8] | 8,8 | 39,4 |

- отсутствие данных, указывающих на наличие отдаленных и апикальных метастазов.

Критерии исключения больных из исследования.

А. На дооперационном этапе:

- пациенты с отдаленными метастазами опухоли;
- пациенты с грубыми психическими расстройствами;
- пациенты с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации;
- пациенты с другим злокачественным заболеванием;
- пациенты, которым была проведена химио- и/или лучевая терапия.

Б. По данным интраоперационной ревизии:

- пациенты с отдаленными метастазами опухоли, подтвержденными морфологически;
- пациенты с метастазами в регионарные лимфатические узлы, подтвержденными морфологически.

Рандомизация больных производилась после интраоперационной ревизии органов брюшной полости и малого таза. У 7 пациентов после выполнения интраоперационного УЗИ парааортальной и запирательных областей были выявлены метастатически пораженные апикальные лимфатические узлы, что послужило основанием для отказа от рандомизации этих больных и выполнения лимфаденэктомии в расширенном объеме по показаниям. Данные пациенты в анализ непосредственных результатов включены не были. После проведения рандомизации контрольную группу составили 20 больных (ЛАЭ), основную - 20 (ТМЕ).

Группы были сопоставимы по полу, характеру выполненного оперативного вмешательства и распространенности первичной опухоли (табл. 2.3.9). В качестве оценки массы тела определялся индекс, который был рассчитан у всех пациентов до операции по формуле ИМТ=масса тела/рост$^2$. Оценка показателей производилась как: менее 25 кг/м$^2$ - желательная масса тела, 25-30 кг/м$^2$ - избыточная масса тела, 30-35 кг/м$^2$ - ожирение, более 35 кг/м$^2$ - выраженное ожирение (табл. 2.3.10). Приведенные в табл. 2.3.10 данные свидетельствуют о возможности выполнения расширенной лимфодиссекции пациентам не только с избыточной массой тела, но и с ожирением.

Другим сдерживающим фактором к выполнению этого рода оперативного вмешательства является ожидаемая высокая интраоперационная кровопотеря и увеличение

*Таблица 2.3.9*

**Распределение больных**

| | ЛАЭ | ТМЕ | P |
|---|---|---|---|
| Пол (муж/жен) | 8/12 | 12/8 | 0,2059 |
| Возраст, лет | 52,5±10,8 | 53,4±9,9 | 0,1067 |
| T3/T4 | 13/7 | 9/11 | 0,5186 |
| M0 | 20 | 20 | - |
| R0 | 20 | 20 | - |

*Таблица 2.3.10*

**Распределение больных в зависимости от ИМТ**

| Менее 25 кг/м$^2$ | | 25-30 кг/м$^2$ | | 30-35 кг/м$^2$ | |
|---|---|---|---|---|---|
| ЛАЭ | ТМЕ | ЛАЭ | ТМЕ | ЛАЭ | ТМЕ |
| 12 (60,0%) | 9 (45%) | 4 (20,0%) | 8 (40%) | 4 (20%) | 3 (15%) |

длительности оперативного вмешательства. В основном это связано с выполнением латерального этапа лимфодиссекции в связи с отсутствием методологически разработанных подходов к данной области. В настоящее время в литературе описано два доступа к области запирательного пространства - по ходу подвздошных сосудов и паравезикальный доступ.

Доступ к запирательному пространству, осуществляемый по ходу внутренних подвздошных сосудов, заключается в следующем. После удаления клетчатки до уровня верхней пузырной артерии последняя поднимается и отводится в медиальном направлении. Доступ к области запирательного пространства осуществляется медиальнее внутренних подвздошных сосудов. Использование этого способа позволяет производить достаточно точный визуальный контроль над мелкими сосудами лишь до уровня отхождения верхней пузырной артерии. Дальнейшая лимфаденэктомия по ходу внутренних подвздошных сосудов затруднительна в связи с ограниченной видимостью и высоким риском кровотечения из art. cystica inf., запирательных, маточных, влагалищных и других ветвей внутренних подвздошных сосудов. Выделение клетчатки из запирательного пространства также происходит в условиях ограниченной видимости и манипулирования. При этом, в случае развития кровотечения, осуществление гемостаза технически затруднено из-за близости расположения крупных сосудов и ограниченной видимости. Следствием остановки кровотечения методом прошивания в подобных условиях становится развитие неврологических расстройств в послеоперационном периоде в связи с возможным захватом в гемостатический шов запирательного или седалищного нерва.

Паравезикальный доступ был предложен T. Mori. После удаления подвздошной группы лимфатических узлов до уровня отхождения верхней пузырной артерии производится дополнительный разрез тазовой брюшины в паравезикальной области. При этом доступ к области запирательного пространства осуществляется между наружными (латерально) и внутренними (медиально) подвздошными сосудами. Выполнение этого приема позволяет обеспечить подход к запирательному пространству на уровне его дистальной трети и тем самым производить четкий визуальный контроль над дистальными ветвями внутренних подвздошных сосудов и нервами. После удаления жировой ткани из дистальной части запирательного пространства продолжается лимфодиссекция в проксимальном направлении либо со стороны паравезикального доступа, либо по ходу внутренней подвздошной артерии. Однако недостатком такого доступа является ограниченная видимость и технические сложности при удалении жировой ткани из проксимальной части запирательного пространства в области проекции запирательного нерва и клетчатки, располагающейся под наружной подвздошной артерией и веной.

Учитывая отрицательные и положительные моменты при использовании каждого из представленных доступов, в ГНЦколопроктологии был разработан новый доступ к области запирательного пространства. После удаления подвздошной группы лимфатических узлов до уровня отхождения верхней пузырной артерии производится разрез тазовой брюшины в паравезикальной области над проекцией наружных подвздошных сосудов. Выделяется мочеточник до области его впадения в мочевой пузырь. Мочеточник отводится в медиальном направлении. Идентифицируются подвздошные сосуды. Производится выделение наружной подвздошной артерии и вены от фасции, покрывающей гл. iliopsoas до уровня отхождения нижней надчревной артерии. При этом выделение происходит практически в бессосудистой зоне - коагулируются лишь мелкие ветви, идущие к m. iliopsoas. Далее наружные подвздошные сосуды отводятся в медиальном направлении. Таким образом, доступ к проксимальной части запирательного пространства осуществляется между наружными подвздошными сосудами (медиально)

и подвздошно-поясппчпоп мышщей (латерально). Это позволяет производить выделение клетчатки из запирательного пространства сразу в области проекции проксимальной трети запирательного нерва и бифуркации общей подвздошной артерии и вены. При этом существенно упрощается этап скелетизации наружных подвздошных сосудов и удаления узлов с латеральной стенки запирательного пространства из-за обеспечения достаточного визуального контроля и возможности подхода со всех сторон. Далее производится удаление жировой ткани из проксимальной трети запирательного пространства с иссечением клетчатки из области проксимальной трети запирательного нерва. После выполнения этого этапа наружные подвздошные сосуды отводятся в латеральном направлении. Тем самым обеспечивается доступ к средней и дистальной трети запирательного пространства.

Применение нового доступа обладает преимуществами паравезикального подхода и дополнительно позволяет производить адекватное удаление клетчатки из области проксимальной трети запирательного нерва, позади наружных подвздошных сосудов и в области бифуркации общих подвздошных сосудов, снижая риск развития интраоперационного кровотечения и позволяя снизить длительность оперативного вмешательства (табл. 2.3.11). Хотя разницы в показателях между группами с использованием ANOVA-теста получено не было, имеется тенденция к уменьшению интраоперационной кровопотери при использовании разработанного доступа. Неврологические нарушения, связанные с ятрогенной интраоперационной травматизацией нервных стволов (седалищного и запирательного), не были выявлены ни у одного больного.

Наиболее отчетливо преимущества данного оперативного доступа проявляются при выполнении повторных оперативных вмешательств по поводу рецидива рака прямой кишки в лимфатических узлах области запирательного пространства. В связи со слабыми диагностическими возможностями и длительным бессимптомным течением рецидивы в данной области диагностируются при достаточно больших их размерах. При этом в опухолевый процесс вовлекаются внутренняя подвздошная артерия вплоть до уровня бифуркации и подвздошные вены. Наиболее выраженное кровотечение при удалении новообразований данной локализации возникает из дистальных ветвей внутренней подвздошной вены, т.е. из каудальной трети запирательного пространства. Применение доступа по ходу подвздошных сосудов без фрагментации опухоли невозможно в связи с отсутствием четкой анатомической верификации сосудов. Использование только паравезикального разреза сопряжено с высоким риском развития кровотечения из наружной подвздошной артерии, так как нет четкой визуализации латеральной границы опухолевого узла. Только применение паравезикального доступа с отведением наружной подвздошной артерии позволяет добиться радикализма операции при относительно небольшом риске интраоперационного кровотечения.

*Таблица 23.11*

**Длительность оперативного вмешательства и кровопотеря в зависимости от используемого доступа к запирательному пространству**

| | По ходу сосудов | Паравезикальный | С отведением сосудов |
|---|---|---|---|
| Всего | **7** | 9 | **4** |
| Кровопотеря | 857,1±457,7<br>400-1600 | 505,6±272,1<br>300-1200 | 387,5±103,1<br>300-500 |
| Длительность | 94,29±38,23<br>50-150 | 91,11±20,28<br>60-120 | 120,0±16,3<br>100-140 |
| Травматизация соматических нервов | 1 | 0 | 0 |

**ЧАСТЬ II**
**РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ**

В условиях ГНЦ колопроктологии выполнено два оперативных вмешательства, связанных с иссечением рецидива рака прямой кишки в области запирательного пространства с резекцией внутренних подвздошных сосудов, в 1 случае - с резекцией наружной подвздошной вены. Во всех случаях был применен предложенный доступ. Интраоперационная кровопотеря составила 300 и 400 мл соответственно.

Другим не менее важным сдерживающим моментом выполнения расширенной лимфодиссекции служит высокая частота развития послеоперационных урогенитальных осложнений. С целью сохранения вегетативной нервной системы полости малого таза, особенно при тазовой лимфодиссекции, было предложено выполнение нервосохраняющих операций (НСО). Однако до настоящего времени не разработана как классификация различных видов НСО, так и показания и противопоказания к их выполнению.

В условиях ГНЦК было прооперировано 12 больных без применения метода НСО, и 6с ее выполнением (табл. 2.3.12). После выполнения расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомии без сохранения вегетативной иннервации самостоятельное мочеиспускание восстановлено у 13 пациентов. При этом во всех наблюдениях отсутствовали прежние позывы на мочеиспускание. Трем больным в течение 1 мес после операции, несмотря на проводимую медикаментозную терапию и электростимуляцию мочевого пузыря, самостоятельное мочеиспускание восстановить не удалось. Это послужило показанием к постановке эпицистостомического катетера.

У всех больных после выполнения операции с сохранением вегетативной иннервации было восстановлено самостоятельное мочеиспускание в сроки от 2 до 4 дней после операции, т.е. сразу после первого удаления трансуретрального катетера. При этом у всех больных были сохранены прежние позывы на мочеиспускание. Половая функция была оценена у мужчин с сохраненной половой активностью до оперативного вмешательства, частота которых составила 4 пациента в группе без выполнения НСО и 2 пациента в группе с сохранением вегетативной нервной системы полости малого таза (табл. 2.3.13). Отсутствие эрекции и эякуляции было выявлено у всех (100%) мужчин в первой группе. Во второй группе у обоих пациентов в ранние сроки после операции было зарегистрировано полное восстановление эрекции, хотя один из них отмечал отсутствие эякуляции.

*Таблица 2.3.12*
**Частота мочевых расстройств в зависимости от типа выполняемой операции**

| | Без НСО | С НСО | |
|---|---|---|---|
| | | односторонняя | двусторонняя |
| Всего больных | 14 | 4 | **9** |
| Восстановлено мочеиспускание | 11 | 4 | **9** |
| Стойкая атония мочевого пузыря | 3 | 0 | **0** |
| Сохранение позывов на мочеиспускание | 0 | **13** | |

***Таблица 23.13***
**Частота половых расстройств в зависимости от типа выполняемой операции**

| **Показатель** | **Без НСО** | С **НСО** |
|---|---|---|
| Всего больных | 14 | 13 |
| Из них мужчин с сохраненной половой функцией до операции | 4 | 2 |
| В послеоперационном периоде: эрекция | 0 | 2 |
| эякуляция | 0 | 1 |

*Таблица 23,14*
**Распределение метастатически пораженных лимфатических узлов в зависимости от их локализации**

| Локализация | Основная группа | Контрольная группа |
|---|---|---|
| № | 10/20 (50%) | 10/20(50%) |
| Средняя прямокишечная | 8/20 (40%) | 10/20 (50%) |
| Верхняя прямокишечная ветви | 2/20 (10%) | 5/20 (25%) |
| Верхняя прямокишечная ствол | 0 | 2/20 (10%) |
| Нижняя брыжеечная | 0 | 1/20 (5%) |
| Подвздошные | 1/20 (5%) | ? |
| Запирательные | 3/20 (15%) | ? |

*Таблица 2.3.15*
**Общая частота поражения апикальных лимфатических узлов**

| Поражение | ЛАЭ (20 наблюдений) | | ТМЕ (20 наблюдений) | |
|---|---|---|---|---|
| | Латеральный | Восходящий | Латеральный | Восходящий |
| Метастазы в N3 узлы, окраска гемотоксилином-эозином | 3 (15%) | 0 | ? | 1 (5%) |
| Метастазы в N3 узлы, иммуногисто-химическая окраска | 1 - сочетанное | | 7 | 2 |
| Общая частота поражения | 5 (25%) | 1 (5%) | - | 3 (15%) |

Полученные обнадеживающие результаты после сохранения вегетативной иннервации органов полости малого таза свидетельствуют о необходимости широкого использования данной техники при выполнении расширенных оперативных вмешательств на органах малого таза. Однако малая выборка больных и недостаточная разработка показаний к выполнению различных способов НСО побуждает нас к дальнейшему продолжению данного рода исследований.

Исследование удаленного препарата производилось с помощью метода химического клиринга. Общее количество выявленных лимфатических узлов составило 639 в группе со стандартной и 1083 - в группе с расширенной ЛАЭ. В среднем обнаруживали 31,95±9,78 (10-48) в группе со С-ЛАЭ и 51,15±20,55 (25-89) в группе с Р-ЛАЭ ($t=4,362$, $p<0,001$). Количество метастатически пораженных лимфатических узлов составило 56 (11,4%) в группе со С-ЛАЭ и 29 (2,7%) в группе с Р-ЛАЭ. Количество метастатически пораженных лимфатических узлов по латеральному направлению составило 7/1083 (0,64%). Однако только на основании данных цифр нельзя оценивать целесообразность выполнения латеральной лимфодиссекции. Поражение лимфатического аппарата было выявлено у 10/20 (50%) больных в основной группе и такого же числа пациентов в контрольной группе. Распределение метастатически пораженных лимфатических узлов в зависимости от их локализации представлено в табл. 2.3.14.

У 3 пациентов из основной группы после проведения патоморфологического исследования удаленного препарата в области запирательного пространства были выявлены метастатически пораженные лимфатические узлы. Поражения апикальных лимфатических узлов по восходящему пути отмечено не было. В контрольной группе у одного больного был выявлен метастаз в лимфатический узел из области отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты. Всем пациентам, у которых не было микроскопически выявлено поражение апикальных лимфатических узлов, проводилось их иммуногистохимическое исследование. После проведения исследования дополнительно

у одного пациента был выявлен метастаз по латеральному пути и у одного имелось сочетанное поражение восходящего и латерального пути.

Таким образом, частота метастазирования по латеральному пути для больных, перенесших расширенную аорто-подвздошно-тазовую лимфаденэктомию, составила 25% и была выше, чем поражение восходящего пути лимфооттока (табл. 2.3.15).

## Литература

1. *Bacon H., Dlrbas F., Myers T., Ponce de Leon F.* Extensive lymphadenectomy and high ligation of the inferior mesenteric artery for carcinoma of the left colon and rectum // Dis. Colon. Rectum. - 1958. - Vol. 1. - P. 457-465.

2. *Biltingham B.P.* Extended lymphadenectomy for rectal cancer: cure vs quality of life // Int. Surg. - 1994. -Vol. 79, №1. - P. 11-22.

3. *Di Matteo G., Mascagni D., Peparini N., Di Matteo F.M.* Lymphadenectomy and nerve sparing technique in radical surgery of rectal cancer (editorial) // Ann. Hal. Chir. - 1996. -Vol.41, N 5. - P.593-602.

4. *Enker W., Pilpshen S., Hellweil M. et al.* An bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer // Ann. Surg. - 1986. - Vol. 203. - P. 426-433.

5. *Enker W., Urban L., Block G.* Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection // Ann. Surg. - 1979. -Vol. 190. - P. 350-360.

6. *Glass /?., Ritchie J., Thompson H.,Mann C.* The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdominoiliac lymphadenectomy // Brit. J. Surg. - 1985.-Vol. 72.-P. 599-601.

7. *Hlda ]., Yasutomi M., Fujimoto K. et al.* Analysis of regional lymph node metastases from rectal carcinoma by the clearing method. Justification of the use of sigmoid in J-pouch construction after low anterior resection // Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39, №11. - P. 1282-1285.

8. *Hojo K., Sawada T., Moriya Y.* An analysis of survival, voiding, and sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum compared with conventional lymphadenectomy // Dis. Colon Rectum. - 1989. - Vol. 32. - P. 128.

9. *Koyama Y., Moriya Y., Hojo K.* Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum: significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence// Jpn. J. Clin. Oncol. - 1984. - Vol 14. - P. 623-632. Цит. по Block G.E., Michellasi F. Pelvic lymphadenectomy with resection of the rectum // Wanebo H.J. Colorectal cancer. - St. Louis, Missouri: Mosby Year Book Inc Inc., 1993. - P. 263-273.

10. *Leveckis J., Boucher N.R., Parys B.T. et al.* Bladder and erectile dysfunction before and after rectal surgery for cancer // Brit. J. Urol. - 1995. - Vol. 41, № 6. - P. 752-756.

11. *Michelassi F., Block G.* Morbidity and mortality of wide pelvic lymphadenectomy for rectal adenocarcinoma // Dis. Colon. Rectum.- 1992. - Vol. 35. - P. 1143-1147.

12. *Moriya Y'., Hojo K., Sawada T., Koyama Y.* Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection // Dis. Colon. Rectum. - 1989. - Vol.32.-P. 307-315.

13. *Moriya Y., Sugihara K., Akasu T., Fujita S.* Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer // World J. Surg. - 1997. - Vol. 85, №1.-P. 728-732.

14. *Steams M., Deddish M.* Five-year results of abdomi-nopelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum // Dis. Colon. Rectum. - 1959. - Vol. 2. - P. 169-172.

15. *Takahashi T., Veno M., Azekura K., Ota H.* The lymphatic spread of rectal cancer and effect of dissection: Japanese contribution and experience // Soreide O., Norstein J. Rectal cancer surgery. - Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997, - P. 164-180.

# Глава 4
# Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки

*Ю.Л. Шелыгин, Г.И. Воробьев, С.А. Фролов, К.В. Лощинин, О.И. Сушков*

Малоинвазивные технологии были внедрены в колоректальную хирургию вскоре после успешного применения лапароскопической холецистэктомии. При этом столь же убедительно были продемонстрированы преимущества малоинвазивных методов во время выполнения таких вмешательств, как ректопексия [17], формирование стомы [50], реконструктивно-восстановительные вмешательства после операции Гартмана [32], т.е. при операциях, не связанных с удалением или резекцией толстой кишки.

Некоторое отрицательное влияние на ожидаемые преимущества лапароскопических операций наблюдается при необходимости выполнения минилапаротомных разрезов для удаления резецированной толстой кишки. Вместе с тем, многочисленные сравнительные исследования свидетельствуют, что лапароскопические резекции толстой кишки сопровождаются менее выраженным болевым синдромом, меньшей кровопотерей, более быстрым восстановлением деятельности кишечника, снижением степени иммунной супрессии и уменьшением продолжительности пребывания в стационаре [3, 5, 23, 25, 28, 35, 38, 44, 59, 65, 66].

Несмотря на многочисленные сомнения в оправданности применения лапароскопических технологий в лечении злокачественных заболеваний, малоинвазивные методы постепенно внедряются при вмешательствах по поводу рака толстой кишки. Так, из 1185 лапароскопических операций, включенных к 1996 г. в Laparoscopic Bowel Surgery Registry и выполненных 80 колоректальными хирургами США, 504 были произведены по поводу рака толстой кишки [69]. При этом сравнительно редко лапароскопические методы применяются при злокачественных новообразованиях прямой кишки. Так, S.D. Wexner, проводя в 1995 г. опрос 1520 членов Американской ассоциации колопроктологов, установил, что 50% из них применяют лапароскопические технологии и лишь 27% из этого числа выполняют вмешательства на прямой кишке [71]. J.W. Fleshman и соавт. за период времени с 1992 по 1997 гг. в трех крупных университетских клиниках Северной Америки накопили опыт выполнения 42 лапароскопических экстирпаций прямой кишки по поводу рака [23]. Крайне важно подчеркнуть, что в проводимое National Cancer Institute [54] проспективное рандомизированное исследование не включаются больные раком прямой кишки. Вместе с тем, J.R. Ramos [61 ] в 2000 г. опубликовал результаты 72 лапароскопических операций по поводу рака прямой кишки, из них 18 пациентам была выполнена экстирпация прямой кишки. Всего в Бразильский лапароскопический колоректальный раковый регистр к 1999 г. включены сведения о 604 пациентах (215 раком ободочной кишки, 389-раком прямой кишки и 16-раком анального канала) [62]. Подавляющее большинство больных раком прямой кишки перенесло переднюю резекцию прямой кишки. Следует отметить, что в настоящее время в литературе накоплен довольно значительный опыт выполнения лапароскопических передних резекций по поводу рака [1, 2, 4, 5, 26, 34, 63]. Важно подчеркнуть, что при работе с литературой обращает на себя внимание то, что большинство публикаций

основано на коллективном, с участием нескольких клиник, опыте выполнения лапароскопических вмешательств по поводу рака прямой кишки. При этом нередко отсутствуют единые стандарты для выполнения как лапароскопических, так и открытых вмешательств на прямой кишке. В связи с этим определенный интерес могут представлять результаты проведенного нами сравнительного исследования непосредственных и отдаленных результатов передних резекций.

## Материалы и методы

Настоящее сравнительное проспективное исследование основано на анализе результатов лечения 158 больных раком прямой кишки, перенесших радикальные передние резекции прямой кишки за период с 1995 по 2002 гг. Больные были разделены на две группы. В первую, основную, группу включены 80 (50,6%) пациентов, которым предпринималась попытка выполнения лапароскопического оперативного вмешательства. Вторая, контрольная, группа состояла из 78 (49,4%) больных, перенесших традиционные «открытые» операции.

При сравнении больных по полу и возрасту мы не выявили достоверных различий между двумя группами. В основной группе было 35 (44%) мужчин и 45 (56%) женщин в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст - 55,6±7,6 года). В контрольную группу вошли 24 (31%) мужчины и 54 (69%) женщины в возрасте от 25 до 75 лет (средний возраст - 56,2 ±4,3 года). У всех пациентов опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки.

У большинства больных в обеих группах опухоль инфильтрировала все слои кишечной стенки и врастала в окружающую клетчатку (57,6 и 64,0% соответственно). Примерно с одинаковой частотой выявлялись метастазы в регионарных лимфатических узлах (26,3% при лапароскопических и 29,4% при традиционных операциях) (табл. 2.4.1).

## Результаты

Из 158 пациентов раком прямой кишки у 80 (50,6%) предприняты попытки выполнения оперативного вмешательства с помощью лапароскопических технологий. Полностью лапароскопическим способом оперативное вмешательство выполнено у 64 (80,0%) больных. В 16 (20,0%) наблюдениях мы были вынуждены завершить операцию

*Таблица 2.4.1*

Распространенность первичной опухоли у больных, перенесших лапароскопически ассистируемые и открытые передние резекции

| Распространенность первичной опухоли | Лапароскопические операции (п«80)* | Традиционные операции (п=78)* |
|---|---|---|
| T1-2N0M0 | 13 (16,3%) | 10 (12,8%) |
| T3N0M0 | 21 (26,3%) | 18 (23,1%) |
| T4N0M0 | 25 (31,3%) | 27 (34,6%) |
| T1-4N1-2M0 | 17 (21,3%) | 20 (25,6%) |
| T1-4N3M0 | 4 (5,0 %) | 3 (3,8%) |

* p > 0,05 различия между показателями недостоверны.

открытым способом. Основными причинами конверсии являлись местное ра< нение опухоли у 7 (43,8%) из 16 больных, интраоперационные осложнения - в 6 (37,5%) наблюдениях и в 3 (18,7%) случаях причиной отказа от лапароскоп; кого вмешательства послужил выраженный спаечный процесс в брюшной полости после ранее перенесенных оперативных вмешательств (табл. 2.4.2). Изучая частоту конверсии, мы установили, что чаще всего приходилось переходить к открытому способу оперирования в период освоения техники лапароскопических вмешательств. Так, с 1995 по 1998 гг. частота конверсии составила 26,3%, а с 1999 по 2001 гг. - 5,2% (рис. 2.4.1).

Проведя сравнительный анализ результатов лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств, мы не выявили статистически достоверного снижения интраоперационной кровопотери. Так, интраоперационная кровопотеря в группе больных, перенесших лапароскопические операции, составила 257,5±28,2 мл по сравнению с 335,9± 54,9 мл у пациентов, перенесших традиционные вмешательства.

Также не произошло значительного увеличения продолжительности лапароскопических передних резекций (214,3±53,6 мин при лапароскопических операциях и 208,7± 70,8 мин при традиционных вмешательствах). В группе пациентов, перенесших лапароскопические операции, отмечается значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома. При этом практически вдвое снижается потребность пациентов в наркотических анальгетиках (63,3 ± 1,5 и 105,0±2,2 мг соответственно). Меньшая интраоперационная травма при лапароскопических оперативных вмешательствах приводит к более раннему восстановлению функции кишечника и соответственно более быстрой послеоперационной реабилитации пациентов. При лапароскопических вмешательствах перистальтика кишечника восстанавливается уже через 31,7± 1,2 часа по сравнению с 59,4± 1,7 часа при традиционных вмешательствах. Это позволило значительно раньше перевести пациентов на полное энтеральное питание (55,4± 1,2 часа и 82,1 ±1,2 часа соответственно).

Внедрение новой технологии выполнения оперативных вмешательств не привело к увеличению числа и изменению характера послеоперационных осложнений. Так, после лапароскопических вмешательств осложнения отмечены у 6 (9,4%) из 64 пациентов и в 20 (25,6%) из 78 наблюдений после традиционных операций. При анализе характера послеоперационных осложнений установлено, что уменьшение их числа в лапароскопической

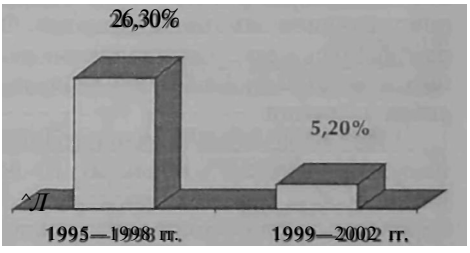



Рис. 2.4.1. Изменение частоты конверсии лапароскопических операций в различные периоды времени.

*Таблица 2.-I.2*

Причины конверсии лапароскопических оперативных вмешательств

| Причина конверсии | Число наблюдений | |
|---|---|---|
| | Абс. | % |
| Местное распространение опухоли | 7 | 43,8 |
| Интраоперационные осложнения | б | 37,5 |
| Спаечный процесс в брюшной полости | 3 | 18,7 |
| Всего | 16 | 100 |

группе произошло за счет снижения частоты развития атонии мочевого пузыря и пареза желудочно-кишечного тракта, что также обусловлено малой инвазивностью и прецизионностью лапароскопической технологии и, бесспорно, относится к ее преимуществам. Так, дизурические явления отмечены лишь у 1 (1,6%) из 64 пациентов, перенесших лапароскопические вмешательства, и у 5 (6,4%) из 78 больных после традиционных передних резекций. Соответственно, частота пареза желудочно-кишечного тракта составила 1,6 и 6,4%. Частота развития и характер других послеоперационных осложнений достоверно не отличались в сравниваемых группах. Все осложнения были ликвидированы консервативными мероприятиями. Летальный исход отмечен в 1 (1,3%) наблюдении, после традиционной операции, от массивной тромбоэмболии легочной артерии.

Следует отметить, что применение лапароскопических технологий не привело к существенному сокращению продолжительности стационарного лечения. Послеоперационный койко-день составил 10,8±3,5дня в основной группе и 12,2±4,5дня в контрольной группе. На наш взгляд, этот факт связан не только со стремлением всесторонне и объективно изучить особенности течения послеоперационного периода у больных, перенесших лапароскопические оперативные вмешательства, но и, в основном, с характером оперативных вмешательств.

При анализе параметров, характеризующих соблюдение онкологических принципов радикальной резекции прямой кишки, мы не выявили достоверных различий при лапароскопическом и традиционном способах выполнения операций (табл. 2.4.3). При этом длина удаляемого сегмента кишки в среднем составила 18,2±4,3 см при лапароскопических вмешательствах и 20,4±4,4 см при традиционном способе операции. Одинаковыми были и проксимальная, и дистальная границы резекций, и составляли 11,2±2,1 см от верхнего полюса опухоли и 4,4±1,7 см от нижнего полюса опухоли при лапароскопических операциях и 11,3±5,7 см и 4,2± 1,4 см соответственно при традиционных вмешательствах. Объемы резекции пораженного органа также не различались и по числу удаляемых регионарных лимфатических узлов, насчитывающих в среднем 37,1 ±4,8 при лапароскопических и 38,9±7,5 при традиционных способах операции.

Из 142 радикально оперированных пациентов в сроки от 6 мес до 5 лет прослежена судьба 115 (72,8%) больных. Из 64 радикально оперированных лапароскопическим способом больных прослежена судьба 48 (75,0%) человек, а из 78 пациентов, перенесших традиционные операции, - 67 (85,9%) человек. Рецидивы заболевания и отдаленные метастазы выявлены в 6 (12,5%) наблюдениях в основной группе и в 9 (13,4%) - в контрольной (табл. 2.4.4). Следует отметить, что в контрольной группе был 1 пациент, у которого одновременно выявлены и местный рецидив заболевания,

*Таблица 2.43*

**Средние показатели объемов и границ резекций прямой кишки у больных, перенесших лапароскопические и традиционные оперативные вмешательства**

| Параметры | Основная группа (п=64) * | Контрольная группа (п»78) * |
|---|---|---|
| Длина удаленной кишки | 18,2±4,3 | **20,4±4,4** |
| Проксимальная граница резекции | 11,2*2,1 | **П,3±5,7** |
| Дистальная граница резекции | 4,4±1,7 | 4.2±1,4 |
| Число удаленных лимфатических узлов | 37,1±4,8 | 38,9±7,5 |

* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

и отдаленные метастазы. Сроки выявления рецидивов заболевания и отдаленных метастазов колебались от 6 до 46 мес.

Чаще всего рецидивы и отдаленные метастазы как в основной, так и в контрольной группе возникали в течение первых двух лет с момента операции. Статистически достоверных различий по срокам возврата заболевания между группами также не установлено. Основными факторами, влияющими на частоту возникновения рецидивов и отдаленных метастазов, являются глубина инфильтрации опухолью кишечной стенки и степень поражения регионарных лимфатических узлов (табл. 2.4.5).

Лишь в двух наблюдениях, по одному после лапароскопической и традиционной операций, выявлены отдаленные метастазы при ограничении опухоли пределами мышечных слоев кишечной стенки. В остальных наблюдениях как в основной так и в контрольной группе рецидивы и отдаленные метастазы возникли у пациентов, имевших опухоль, прораставшую все слои стенки кишки и враставшую в окружающую клетчатку. Также существенно возрастает опасность рецидива заболевания при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Повторные оперативные вмешательства по поводу возврата заболевания выполнены лишь у 2 (13,3%) из 15 пациентов. У одной пациентки через 8 мес после традиционной передней резекции с рецидивом в области анастомоза и метастазами в яичники выполнена брюшно-промежностная экстирпация с ампутацией матки с придатками. Еще у одной пациентки в контрольной группе через 14 мес произведена двусторонняя тубовариэктомия с удалением большого сальника по поводу его метастатического поражения. В остальных наблюдениях в связи с распространенностью рецидива заболевания проводилось лучевое или химиотерапевтическое лечение и симптоматическая терапия.

Трехлетние результаты прослежены у 36 (56,3%) из 64 больных, перенесших лапароскопические операции, и у 39 (50%) из 78 пациентов, перенесших традиционные

*Таблица 2.4.4*

**Частота возврата заболевания при радикальных оперативных вмешательствах в основной и контрольной группах**

| Поражение | Основная группа (n=48)* | Контрольная группа (n=67)* |
|---|---|---|
| Рецидивы заболевания | **3 (6,3%)** | 2 (3,0%) |
| Отдаленные метастазы | **3 (6,3%)** | **8** (11,9%) |

* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

*Таблица 2.4.5*

**Зависимость частоты возврата заболевания от распространенности первичной опухоли**

| Распространенность первичной опухоли | Основная группа (n=48)* | | | Контрольная группа (n=67)* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Число больных | Рецидивы | МТС | Число больных | Рецидивы | МТС |
| T1-2N0M0 | 10 | - | - | 7 | - | - |
| T3N0M0 | 16 | - | 1 (6,3%) | 16 | - | 1 (6,5%) |
| T4N0M0 | 12 | 1 (8,3%) | 2 (16,7%) | 22 | 1 (4,5%) | 4 (18,2%) |
| T1-4N1-2M0 | 10 | 2 (20,0%) | - | 20 | 1 (5,0%) | 3 (15,0%) |
| T1-4N3M0 | - | - | - | 2 | - | - |

* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

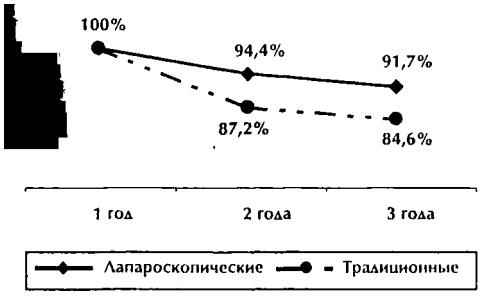
операции (рис. 2.4.2, 2.4.3). Из 36 больных после лапароскопической передней резекции по настоящее время живы 33 (91,7%) человека, при этом без признаков возврата заболевания - 31 (86,1 %). Погибли 3 (8,3%) пациента от прогрессии основного заболевания в сроки от 20 до 32 мес после операции. Средняя продолжительность их жизни составила 25,3±6,1 мес. Из 39 больных, перенесших традиционные оперативные вмешательства, 3 года после операции живы 33 (84,6%) пациента, без признаков прогрессии заболевания - 30 (76,9%) человек. На протяжении трех лет умерли 6 (15,4%) больных в сроки от 18 до 26 мес. Средняя продолжительность их жизни составила 23,3±2,8 мес. При сравнительном анализе выживаемости больных в основной и контрольной группах достоверных различий не выявлено.

На протяжении пяти лет прослежена судьба 21 (32,8%) из 64 пациентов, перенесших лапароскопические вмешательства. Из них живы 15 (71,4%) больных, умерли 6 пациентов от прогрессии основного заболевания в сроки от 20 до 58 мес, в среднем через 37,5± 15,6 мес. Из 22 (28,2%) больных, перенесших открытые передние резекции более 5 лет назад, живы 14 (63,6%) пациентов, умерли 8 человек в сроки от 18 до 45 мес, в среднем через 28,8+10,3 мес.

Основным фактором, оказывающим влияние как на трехлетнюю, так и на пятилетнюю выживаемость больных, является глубина инвазии опухолью кишечной стенки и степень поражения регионарных лимфатических узлов (табл. 2.4.6, 2.4.7). Из представленных таблиц следует, что по мере увеличения глубины инвазии опухолью стенки кишки и степени поражения регионарных лимфатических узлов прогрессивно снижается выживаемость пациентов независимо от способа оперативного вмешательства.

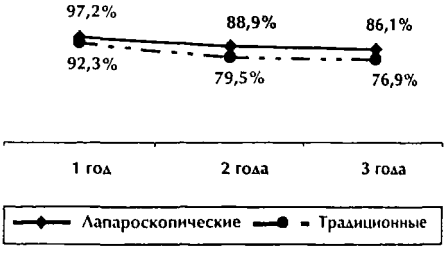
## Обсуждение

Следует отметить, что у подавляющего большинства наблюдаемых нами больных были выполнены лапароскопически ассистированные операции. Лапароскопически производилось пересечение нижнебрыжеечных сосудов, пересечение брыжейки сигмовидной кишки, мобилизация прямой кишки с мезоректумэктомией. Через минилапаротомный разрез производилось пересечение прямой кишки ниже опухоли, удаление операционного препарата и формирование колоректального анастомоза с применением




* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

**Рис. 2.4.2. Трехлетняя выживаемость больных, перенесших лапароскопические и традиционные операции по поводу рака прямой кишки.**




* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

**Рис. 2.4.3. Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных, перенесших лапароскопические и традиционные операции по поводу рака прямой кишки.**

*Таблица 2.4А*

**Трехлетняя выживаемость больных, перенесших лапароскопические и открытые передние резекции', в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

| Распространенность первичной опухоли | Лапароскопические вмешательства (п=36)* | | Открытые вмешательства (п-39)* | |
|---|---|---|---|---|
| | Общее число больных | Число больных, проживших более 3 лет | Общее число больных | Число больных, проживших более 3 лет |
| T1-2N0M0 | **8** | 8 (100%) | **1** | 1 (100%) |
| T3N0M0 | 14 | 13 (92,9%) | **9** | 8 (88,9%) |
| T4N0M0 | 10 | 10 (100%) | 14 | 11 (78,6%) |
| T1-4N1-2M0 | **4** | 2 (50,0%) | **14** | 12 (85,7%) |
| T1-4N3M0 | **-** | **-** | **1** | **1 (100%)** |

* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

*Таблица 2.4.7*

**Пятилетняя выживаемость больных, перенесших лапароскопические и открытые передние резекции, в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

| Распространенность первичной опухоли | Лапароскопические вмешательства (п=2б)* | | Открытые вмешательства (п=22)* | |
|---|---|---|---|---|
| | п | Выживаемость | Общее число больных | Число больных, проживших более 5 лет |
| T1-2N0M0 | **4** | **4 (100%)** | **1** | **1 (100%)** |
| T3N0M0 | **5** | **4 (80,0%)** | **7** | **6 (85,7%)** |
| T4N0M0 | **8** | **5 (62,5%)** | **5** | **1 (20,0%)** |
| T1-4N1-2M0 | **4** | **2 (50,0%)** | **9** | **6 (66,7%)** |
| T1-4N3M0 | **-** | **-** | **-** | **-** |

* p > 0,05 различия между группами недостоверны.

одноразовых сшивающих аппаратов. На ранних этапах освоения лапароскопических технологий мы стремились к пересечению прямой кишки с помощью сшивающих аппаратов endo-GIA, но убедились, что даже применение ротикуляторов связано с большими техническими трудностями и, в конечном итоге, не позволяют пересечь прямую кишку под прямым углом. В равной мере существенно удобнее формировать аппаратный колоректальный анастомоз под прямым визуальным контролем через минилапаротомный разрез. Следовательно, под лапароскопическими вмешательствами следует подразумевать операции, при которых производится полная мобилизация резецируемого органа с пересечением питающих сосудов, удалением операционного препарата с применением малоинвазивных технологий, как через троакар, так и через дополнительный минилапаротомный разрез с формированием интракорпорального анастомоза. Если же минилапаротомия производится не только для удаления операционного препарата, но и для завершения вмешательства, включая пересечение кишки, следует вести речь об лапароскопически ассистируемых операциях. Под «конверсией» следует понимать вмешательства, при которых переход к открытой хирургии осуществлен ранее запланированных сроков [3]. По данным литературы, частота конверсии составляет от 4,18 до 77,0% (табл. 2.4.8).

*Таблица 2.4.8*
Частота конверсии (по данным литературы)

| Автор | Год публикации | Число оперированных больных | Частота конверсии (%) |
|---|---|---|---|
| Baltantine G.H. [8] | 1995 | 652 | 77,0 |
| FleshmanJ.W. [22] | 1996 | 372 | 15,6 |
| Franklin M.E. [25] | 1996 | 191 | 4,18 |
| Bennett C.L. [9] | 1997 | 1194 | 25,0 |
| Kockerting F. [42] | 1998 | 500 | 7,0 |
| Hartley 3.E. [34] | 2000 | 61 | 33,0 |
| Schiedeck T.H.K. [63] | 2000 | 399 | 6,3 |
| Stocchi L. [66] | 2000 | 42 | 14,3 |
| Hong D. [38] | 2001 | 98 | 12,5 |
| Marusch F. [51] | 2001 | 1658 | 5,2 |

Необходимость перехода к открытой хирургии, по нашим данным, возникла у 20% пациентов. При этом мы установили, что во многом этот показатель зависит от накопленного опыта. Так, в период освоения техники лапароскопических вмешательств частота конверсии составляла 26,3%, а в последнее время - 5,2%. Такие же закономерности были установлены S.A. Lord и соавт. [48]. Так, на начальных этапах частота конверсии составляла 32%, а в последующем снизилась до 8%. Следует отметить, что в двух проводимых в настоящее время рандомизированных исследованиях частота конверсии составляет около 16% [44, 65].

Необходимо отметить, что накопление опыта, а также совершенствование инструментария приводит к постепенному снижению продолжительности лапароскопических вмешательств. Так, в период освоения технологий средняя продолжительность передней резекции составляла 244±71 минут, а в последнее время - 198±50 минут. J.D. Wishner и соавт. установили, что значительное сокращение средней продолжительности лапароскопических операций происходит после накопления личного опыта выполнения первых 35-50 вмешательств [72]. Вместе с тем, мы не отметили существенного снижения объема кровопотери при лапароскопических вмешательствах (271,5 и 335,9 мл соответственно), как это отмечается в большинстве контролируемых исследований (табл. 2.4.9).

Так же, как и большинство исследователей, мы отметили снижение выраженности болевого синдрома после лапароскопических вмешательств и соответственно уменьшение потребности в применении обезболивающих препаратов (табл. 2.4.10). В равной мере после малоинвазивных вмешательств на толстой кишке отмечалось более раннее восстановление функции кишечника (табл. 2.4.11).

Уровень осложнений при лапароскопических вмешательствах на толстой кишке, по данным литературы, варьирует от 4,2 до 28,5% [2, 5, 9, 10, 18, 22, 23]. В нашем исследовании лапароскопически ассистируемые передние резекции прямой кишки сопровождались меньшей частотой развития послеоперационных осложнений по сравнению с «открытыми» операциями (9,4 и 25,6% соответственно). Прежде всего, это происходило за счет уменьшения частоты развития атонии мочевого пузыря и пареза желудочно-кишечного тракта.

Многие авторы описывают осложнения, непосредственно связанные с использованием малоинвазивных технологий и пневмоперитонеума, таких как подкожная эмфизема, тромбоз воротной вены, пункция сосудов и органов брюшной полости [! 5, 16, 18].

*Таблица 2 4 ')*
**Объем кровопотери при лапароскопических и открытых вмешательствах (по данным литературы)**

| Автор | Год публикации | Средний объем кровопотери | |
|---|---|---|---|
| | | при лапароскопических операциях (мл) | при открытых операциях (мл) |
| Lacy A.M. [44] | 1995 | 107 | 217 |
| Ramos 3. [59] | 1995 | **160** | 450 |
| Franklin M.E. [25] | 1996 | **150** | **370** |
| Stage J.G. [65] | 1997 | 275 | **300** |

*Таблица 2.4.10*
**Продолжительность применения анальгетиков после лапароскопических и открытых вмешательств (по данным литературы)**

| Автор | Год публикации | Средняя продолжительность применения анальгетиков | |
|---|---|---|---|
| | | после лапароскопических операций (дни) | после открытых операций (дни) |
| Ramos J. [59] | 1995 | **2,7** | **5,8** |
| Bokey E.L. [11] | 1996 | **4,4** | **4,9** |
| Stocchi L. [66] | 2000 | **2,7** | **4,8** |
| Hong D. [38] | 2001 | **2,7** | **3,2** |

*Таблица 2.4.11*
**Средние сроки восстановления функции кишечника после лапароскопических и типичных операций на толстой кишке (по данным литературы)**

| Автор | Год публикации | Средние сроки восстановления функции кишечника | |
|---|---|---|---|
| | | после лапароскопических вмешательств (дни) | после открытых вмешательств (дни) |
| Hoffman G.C. [39] | 1994 | **2** | **4,0** |
| Ramos J. M. [59] | 1995 | 1,9 | **4,7** |
| Khalili T.M. [41] | 1998 | **3,9** | **4,9** |
| Fleshman J.W. [23] | 1999 | **3,6** | **5,4** |
| Stocchi L. [66] | 2000 | **3,9** | 5,9 |
| Hartley J.E. [35] | 2001 | **3,0** | **4,0** |
| Hong D. [38] | 2001 | **3,0** | **4,1** |

В наших наблюдениях ни в одном случае не было осложнений, непосредственно связанных с применением лапароскопических технологий. Кроме того, использование лапароскопической техники позволяет избежать таких осложнений, как эвентрация, спаечная кишечная непроходимость, что было обусловлено меньшей интраоперационной травмой органов брюшной полости и отсутствием широкого лапаротомного разреза на передней брюшной стенке.

Полученные нами результаты подтверждают данные большинства сравнительных исследований об отсутствии статистически достоверных различий в границах резекции и числе удаленных лимфатических узлов у больных, перенесших лапароскопические и открытые вмешательства по поводу колоректального рака (табл. 2.4.12). Имеющиеся различия в числе лимфатических узлов в приведенных работах, вероятнее всего, обусловлены используемыми методами обнаружения узлов в удаленных

*Таблица 2.4.12*
Среднее число удаленных лимфатических узлов у больных, перенесших лапароскопические и открытые операции (по данным литературы)

| Автор | Год публикации | Среднее число лимфатических узлов | |
|---|---|---|---|
| | | При лапароскопической операции | При открытой операции |
| Bokey E.L. [11] | 1996 | 17,0 | 16,0 |
| Franklin M.E. [25] | 1996 | 15,6 | 13,8 |
| Van Ye T.M. [68] | 1997 | 10,5 | 7,6 |
| Fleshman J.W. [23] | 1999 | 9,7 | 7,9 |
| Oelgado S. [19] | 2001 | 11,4 | 10,6 |
| Hartley J.E. [35] | 2001 | 6,0 | 7,0 |
| Hong D. [38] | 2001 | 6,9 | 6,7 |

операционных препаратах. Для облегчения поиска лимфатических узлов мы подвергаем препарат химической обработке. В среднем в препарате после стандартной передней резекции, включающей мезоректумэктомию, определяется около 37 лимфатических узлов независимо от способа оперативного вмешательства (лапароскопический или открытый).

Одним из основных аргументов противников применения лапароскопических технологий у больных со злокачественными заболеваниями служит возникновение метастазов в местах введения троакаров. Впервые метастаз в области троакарного отверстия после выполнения диагностической лапароскопии был описан в 1978 г. [20]. Первые сообщения о возникновении «троакарных» метастазов после лапароскопических вмешательств на толстой кишке были опубликованы в 1993 г. [6,27,70]. К 1995 г. S.D. Wexner и S.M. Cohen обнаружили в литературе 20 публикаций о «троакарных» метастазах, частота которых колебалась от 1,5 до 21,0%, и авторы высказали пессимистическое предположение, что это может быть «лишь верхушкой айсберга» [71]. Однако такое предположение не получило подтверждения в дальнейшем. Так, J.R. Ramos приводит данные регистров 6 стран, включающих сведения о 3034 больных, перенесших лапароскопические вмешательства по поводу колоректального рака [61]. «Троакарные» метастазы возникли у 42 (1,38%) больных и их частота колебалась от 0,49 до 3,9%.

Нам в литературе удалось обнаружить описание 34 «троакарных» метастазов на 3193 лапароскопические операции, что составило 1,06% (табл. 2.4.13). Следует отметить, что ни у одного из наблюдаемых нами больных не отмечено возникновения метастазов в местах введения троакаров, а также в области минилапаротомных разрезов. На наш взгляд, этому способствовали применяемые меры профилактики, включающие: фиксацию троакаров кисетными швами для предотвращения десуфляции газа; отсутствие контакта лапароскопического инструмента и опухоли; тщательная изоляция раны при удалении операционного препарата; промывание брюшной полости и ран с тщательным удалением жидкости; герметичное послойное ушивание всех ран.

Основным показателем онкологической эффективности лапароскопических операций являются отдаленные результаты лечения. По данным литературы, в большинстве клиник пока нет достаточного числа длительных наблюдений за больными, оперированными лапароскопически по поводу рака толстой кишки. Так, хирургическая группа Norfolk опубликовала результаты лечения 39 больных, прослеженных в течение 24 мес [13]. Возврат заболевания отмечен в 9% наблюдений, от прогрессировать

*Таблица 2.4.13*

**Частота «троакарных» метастазов после лапароскопических операций по поводу колоректального рака (по данным литературы)**

| Автор | Год публикации | Число операций | Число больных с метастазами | Частота метастазов (%) |
|---|---|---|---|---|
| Prasad E. [57] | 1994 | 50 | 2 | 4,0 |
| Berends F. [10] | 1994 | 14 | 3 | 21,0 |
| Boulez J. [12] | 1994 | 86 | 3 | 3,5 |
| Ramos J. [58] | 1994 | 208 | 3 | 1,4 |
| Wexner S. [71] | 1994 | 22 | 1 | 4,5 |
| Gray 0. [33] | 1994 | 22 | 0 | 0 |
| Rngerhut A. [21] | 1995 | 92 | 3 | 3,3 |
| Jaquet P. [40] | 1995 | 445 | 7 | 1,6 |
| Lumley J. [49] | 1996 | 103 | 1 | 1,0 |
| Hoffman G. [37] | 1996 | 39 | 0 | 0 |
| Kwok S. [43] | 1996 | 100 | 1 | 1,0 |
| Fleshman 3. [22] | 1996 | 372 | 4 | 1,1 |
| Franklin M. [25] | 1996 | 191 | 0 | 0 |
| Vukasin P. [69] | 1996 | 480 | 5 | 1,1 |
| Lord S. [48] | 1996 | 76 | 0 | 0 |
| HushcherC. [39] | 1996 | 146 | 0 | 0 |
| Glattli A. [29] | 1996 | 19 | 0 | 0 |
| Buchman P. [14] | 1996 | 35 | 0 | 0 |
| Bokey E. [11] | 1996 | 28 | 0 | 0 |
| Boulez J. [13] | 1997 | 32 | 0 | 0 |
| Stage J. [65] | 1997 | 15 | 0 | 0 |
| Ramos 1 [60] | 1997 | 18 | 0 | 0 |
| Milsom J. [52] | 1998 | 42 | 0 | 0 |
| Hartley J. [34] | 2000 | 61 | 0 | 0 |
| Schiedeck T. [63] | 2000 | 399 | 1 | 0,25 |
| Hong 0. [38] | 2001 | 98 | 0 | 0 |
| Всего | | 3193 | 34 | 1,09 |

опухолевого процесса погибли 6% больных, перенесших лапароскопические операции. Актуариальная трехлетняя выживаемость в этой серии составила 92% среди больных без поражения лимфатических узлов и 79% - с метастатическим поражением лимфатических узлов. По данным J.W. Lumley, в течение 33 мес. наблюдения рецидивы заболевания развились у 6,3% пациентов после лапароскопических операций [49]. M.E. Franklin и соавт., проведя сравнительное изучение 191 больного, еренесшего лапароскопические вмешательства, и 224 - открытые, не выявили су-.ественных различий показателей пятилетней выживаемости [25]. При этом часто-аместных рецидивов после лапароскопических операций была в два раза ниже (12,2 } 22% соответственно). Вместе с тем, из 50 пациентов, оперированных по поводу III ;тадии рака толстой кишки в сроки от 3 до 75 мес, умерли 17 (34%) больных от прогрессии заболевания, при этом трехлетняя выживаемость составила 60,8%, пятиая - 49,1% [26].

A.M. Lacy на основании проспективного сравнительного рандомизированного исследования установил, что в течение 21,4 месяца рецидивы заболевания развились у 6(15%) из 40 больных после лапароскопических операций и у 5(16,1%) из 31 больного после открытых вмешательств [44]. По данным J.E. Hartley и соавт., в течение 42 мес возврат заболевания развился у 16 (28%) из 57 больных после лапароскопических вмешательств и у 11 (21%) из 52 пациентов после традиционных операций [34]. T.H.K. Schiedeck и соавт., проследив 399 больных, оперированных лапароскопически по поводу колоректального рака, выявили местные рецидивы у 1,5% пациентов, а отдаленные метастазы в 6,3% наблюдений [63]. Однако в это исследование были включены лишь пациенты, перенесшие лапароскопические вмешательства.

Результаты проведенного нами сравнительного исследования показали, что частота возврата заболевания, показатели трехлетней и пятилетней выживаемости прежде всего зависят от степени поражения регионарных лимфатических узлов и глубины инфильтрации опухолью кишечной стенки и окружающих тканей. При этом частота возврата заболевания примерно одинакова после как лапароскопических, так и открытых передних резекций.

Таким образом, наш предварительный опыт свидетельствует, что использование лапароскопически ассистируемых вмешательств на прямой кишке по поводу злокачественных новообразований обосновано и целесообразно. Применение лапароскопических технологий приводит к уменьшению числа послеоперационных осложнений, снижению выраженности болевого синдрома и уменьшению потребности в наркотических анальгетиках. Лапароскопические технологии позволяют выполнять вмешательства на прямой кишке с соблюдением всех онкологических принципов, обеспечивая необходимые границы и объемы резекций. Для окончательного суждения о месте и роли лапароскопических вмешательств в хирургии рака прямой кишки необходимо дождаться результатов проводимых в настоящее время многоцентровых проспективных рандомизированных сравнительных исследований.

## Литература


1. *Александров В.Б..Александров К.Р., Разбирай В.Н. и др.* Место электрокоагуляции и Harmonic Scalpel при мобилизации прямой кишки// Эндоскоп, хир. - 2002. - №2. - С. 6.

2. *Алешкина С.М., Андреев А.Л., Петров СИ. и др.* Лапароскопическая хирургия при опухолях прямой и ободочной кишки// Вестн. хир. - 1999. - №5. - С. 65-66.

3. *Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. и др.* Лапароскопические операции при колоректальных заболеваниях// Эндоскоп, хир. - 1996. - №3. - С. 9-14.

4. *Клейн К.В.,Лахин А.В.* Трехлетний опыт использования лапароскопических методов в колопроктологии// Эндоскоп, хир. - 1998. - №1. - С. 23.

5. *Фролов С.А.* Лапароскопические операции на прямой кишке: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - М„ 2000.

6. *Alexander R.J.T., Sagu.es B.C..Mitchell K.C.* Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence//Lancet. - 1993. -Vol. 341. - P. 249.

7. *Baca I., Grzybowski L., Gotzen V., Sckultz C* Laparoscopy-assisted colorectal surgery. Early outcome in benign and malignant diseases -a prospective study of 120 patients// Zentralbe. Chir. - 1997. - Vol. 122. - P. 569-577.

8. *Ballantyne G.H.* Laparoscopic-assisted colorectal surgery: review of results in 752 patients// Gastroenterologist. - 1995. - Vol. 3. - P. 75-89.

9. *Bennett C.L.,StrykerS.J., Fereira M.R. et al.* The learning curve for laparoscopic colorectal surgery. Preliminary results from a prospective analysis of 1194 laparoscopic-assisted co mies// Arch. Surg. - 1997.-Vol. 132. - P. 41-45.

10. *Berends F.J., Kazemier C, Bonjer H.J., Lange J.F.* Subcutaneous metastases afti aroscopic colectomy// Lancet. - 1994. -Vol. 344. - P. 58.

11. *Bokey E.L.,Moore J.W., Chapuis P.H., Newland R.C.* Morbidity and mortality following laparoscopic-assisted right hemicolectomy for cancer// Dis. Colon Rectum.- 1996.-Vol. 39. - P. 24-28.

12. *BoulezJ.* Multicentric analysis of laparoscopic colorectal surgery in FDCL group: 274 cases// Brit. J. Surg. - 1994. - Vol. 81. - P. 27-31.

13. *BoulezJ., Espalieu P.. Fontaumard E., Meeus P.* Laparoscopic colorectal surgery: analysis of 113 cases// Hepatogastroenterology. - 1997. - Vol. 44. - P. 40.

14. *Buchmann P., Christen D,,Moll C. et al.* Tumor cells in peritoneal without during laparoscopic and conventional surgery for colorectal cancer/ / Swiss. Surg. - 1996. - Suppl. 4. - P. 45.

15. *Cohen S.M., WexnerS.D.* Laparoscopic colorectal resection for cancer: the Cleveland Clinic Florida experience/ / Surg. Oncol. - 1993. - Vol. 2. - S35-S42.

16. *Croce E., Azzola M., Russo R. et al.* Laparoscopic colectomy: the absolute need for a standard operative technique// Soc. Laparoendosc. Surg. - 1997. - Vol. 1. - P. 217-224.

17. *Darzi A., Henry M.M., Guillou P.J. et al.* Stapled laparoscopic rectopexy for rectal prolapse// Surg. Endosc. - 1995. - Vol. 9. - P. 301-303.

18. *Dean P.A., Beart R.W., Nelson H., et al.* Laparoscopic-assisted segmental colectomy: early Mayo Clinic experience//Mayo Clin. Proc. - 1994. -Vol.69. - P. 834-840.

19. *DelgadoS., LacyA.,FilellaX. et al.* Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer. Randomized study// Dis.Colon Rectum. - 2001. -Vol. 44. - P. 638-646.

20. *Dobronte Z., Wiltman T., Karascony G.* Rapid development of malignant metastases in the abdominal wall after laparoscopy// Endoscopy. - 1978. - Vol. 10. - P. 127-130.

21. *Fingerhut A.* Laparoscopic-assisted colonic resection: the French experience// Laparoscopic Colorectal Surgery. R. Jager, S.D. Wexner, eds. - New York: Churchill Livingstone, 1995. - Vol. P. 253-257.

22. *Fleshman J.W., Nelson H., Peters W.R. et al.* Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer: retrospective analysis of 372 patients treated by Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) study group/ / Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39. - P. 53-58.

23. Fleshman J.W., Wexner S.D., Anvari M. et al. Laparoscopic vs. Open abdominoperineal resection for cancer/ / Dis. Colon Rectum. - 1999. - Vol. 42. - P. 930-939.

24. *Franklin M.E.J, Rosenthal D., Norem R.F.* Prospective evaluation of laparoscopic colon resection versus open colon resection for adenocarcinoma// Surg. Endosc. - 1995. - Vol. 9. - P. 811-816.

25. *Franklin M.E., Rosenthal D., Abrego-Medina D. et al.* Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results// Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39. - S35-S46.

26. *Franklin M.E., Kazantsev G.B.,Abrego D.,et al.* Laparoscopic surgery for stage III colon cancer: long-term follow-up/ / Surg. Endosc. 2000. - Vol. 14. - P. 612-616.

27. *Fusco M.A., Paluzzi M. W.* Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon: report of a case// Dis. Colon Rectum,- 1993. - Vol. 36. - P. 858-861.

28. *Gellman L., Salky B., Edye M.* Laparoscopic assisted colectomy/ / Surg. Endosc. - 1996. - Vol. 10.-P. 1041-1044.

29. *Glattli A., Birrer S., Buchmann P. et al.* Technique and results of laparoscopic rectum resection/ / Schweiz Med. Wochenschr. - 1996. - Vol. 79. - P. 85-88.

30. *Go M.N.Y.H.* Laparoscopic colorectal surgery in the Netherlands// Dig. Surg. - 1995. - Vol. 12.-P. 277-279.

31. *Goh Y.C., Eu K.W., Scow-Choen F.* Early postoperative results of a prospective series of laparoscopic vs. open anterior resections for rectosigmoid cancer// Dis. Colon Rectum. - 1997. - Vol. 40. - P. 776-780.

32. *Gorey T.F., O'Connell P.R., Waldron D. et al.* Laparoscopic assisted reversal of Hartmann's procedure// Brit. J. Surg- 1993. - P. Vol.80. - 109.

33. *Gray D., Lee H., Schlinkert R., Beart R.W., Jr.* Adequacy of lymphadenectomy in laparoscopic-assisted colectomy for colorectal cancer: a preliminary report// J. Surg. Oncol. - 1994. - Vol. 57.-P. 8-10.

34. *Hartley I.E., Mehigan DJ.,MacDonald A.W. et all.* Patterns of reccurence and survival after laparoscopic and conventional resections for colorectal carcinoma// Ann. Surg. - 2000. - Vol. 232.-P. 181-186.

35. *Hartley J.E., Mehigan B.J., Qureshi A.E. et al.* Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach// Dis.Colon Rectum. - 2001. - Vol. 44. - P. 315-321.

36. *Hoffman G.C., Baker J. W., Fitchett C.W. et al.* Laparoscopic-assisted colectomy: initial experience// Ann. Surg. - 1994. - Vol. 219. - P. 732-743.

37. *Hoffman G.C., Baker J. W., Doxey J.B. et al.* Minimally invasive surgery for colorectal cancer: initial follow-up// Ann. Surg. - 1996. - Vol. 223. - P. 790-796.

38. *Hong D., Tafet J.,AnvariM.* Laparoscopic vs. open resection for colorectal adenocarcinoma// Dis. Colon Rectum. 2001. - Vol. 44. - P. 10-19.

39. *Huscher C, Silecchia G., Groce E. et al.* Laparoscopic colorectal resection: a multicenter Italian study// Surg. Endosc. - 1996. - Vol. 10. - P. 875-879.

40. *Jacquet P., Averbach A.M., Stephens A.D., Sugarbaker P.H.* Cancer recurrence following laparoscopic colectomy: report of two patients treated with heated intraperitoneal chemotherapy// Dis. Colon Rectum. - 1995. - Vol. 38. - P. 1110-1114.

41. *Khalili T.M., Fleshner P.R., Hiatt J.P.. et al.* Colorectal cancer. Comparison of laparoscopic with open approaches// Dis. Colon Rectum. - 1998. - Vol. 41. - P. 832-838.

42. *Kockerling F'., Reymond M.A., Schneider C. et at.* Prospective multicenter study of the quality of oncological resections in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery for cancer// Dis. Colon Rectum. - 1998. - Vol. 41. - P. 963-970.

43. *Kwok S.P.Y, Lau W.Y., Carey P.D. et al.* Prospective evaluation of laparoscopic-assisted large bowel excision for cancer// Ann. Surg. - 1996. - Vol. 223. - P. 170-176.

44. *Lacy A.M., Garcla-Valdecasas 1.C., Pigue J.M. et al.* Short-term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer// Surg. Endosc. - 1995.-Vol.9.-P. 1101-1105.

45. *Lacy A.M., Garcla-Valdecasas J.C., Delgado S. et al.* Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy/ / Surg. Endosc. - 1997. - Vol. 11. - P. 119-122.

46. *Lacy A.M., Delgado S., Garcia-Valdecasas J.C. et al.* Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy// Surg. Endoscop. - 1998. - Vol. 12. - P. 1039-1042.

47. *Larach S.W., Datankar S.K., Ferraza A., Williamson D.R. et al.* Complications of laparoscopic colorectal surgery: analysis and comparison of early vs. latter experience// Dis. Colon Rectum. - 1997. - Vol. 40. - P. 592-596.

48. *Lord S.A., Larach S. W., Ferrara A. et al.* Laparoscopic resections for colorectal carcinoma: a 3-year experience// Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39. - P. 148-154.

49. *Lumley J.W., Fielding G.A., Rhodes M. et al.* Laparoscopic-assisted colorectal surgery: lessons learned from 240 consecutive patients. Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39. - P. 155-162.

50. *Lyerly H.K.,Mault J.R.* Laparoscopic ileostomy and colostomy// Ann. Surg. - 1994. - Vol.219.-P. 317-322.

51. *Marusch F., Gastinger J., Schneider C. et al.* Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery// Dis. Colon Rectum. 2001. - Vol. 44. - P. 207-216.

52. *MilsomJ.W.,Bohm B., Hammerhofer K.A. et al.* A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report// J. Am. Coll. Surg. - 1998. - Vol. 187. - P. 46-57.

53. *Molenaar C.B., BijnenA.B.,de Ruitter P.* Indications for laparoscopic colorectal surgery. Results from the Medical Center Alkmaar, The Netherlands// Surg. Endosc. - 1998. - Vol. 12. - P. 42-45.

54. *Nelson H., Weeks J.C., Wieand H.S.* Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer/ / J. Nal. Cancer Inst. Monographs. - 1995.-Vol. 19. - P. 51-56.

55. *Petropoulos P., Kiesler P., Chanson C et al.* Laparoscopic colorectal surgery// Dig. Surg. - 1995. - Vol. 12. - P. 271-276.

56. *Phillips E.H., Franklin M., Carroll B J. et al.* Laparoscopic colectomy// Ann. Surg. - 1992. Vol.216.-P. 703-707.

57. *Prasad A., Avery C, Foley R.J.E.* Abdominal wall metastases following laparoscope/ / Br. J.Surg. - 1994.-Vol. 81.-P. 1697-1700.

5S. *Ramos J.M., Gupta S.,Anthone G.J. et at.* Laparoscopic and colon cancer: is the port site at risk? A preliminary report// Arch. Surg. - 1994. - Vol. 129. - P. 897-900.

59. *Ramos J.M., Beart R, W.* Role of laparoscopy in colorectal surgery. A prospective evaluation of 200 cases// Dis. Colon Rectum. - 1995. - Vol. 38. - P. 494-501.

60. *Ramos J., Petrosemolo R.H., Valory E.A. et at.* Abdominoperineal resection: laparoscopic versus conventional/ / Surg. Laparosc. Endosc. - 1997. - Vol. 7. - P. 148-152.

61. *Ramos J.R.* Laparoscopic abdominoperineal resection// New trends in coloproctology. J.A. Reis Neto. - Livraria e Editora Revinter, 2000. - Vol. - P. 457-472.

62. *Regadas F.S.P., Ramos J.R., Souza J.V.S. et at.* Laparoscopic colorectal procedure: a multicenter Brazilian experience// Surg. Laparosc. Endosc. - 1999. - Vol. - P. 395-398.

63. *Schiedeck T.H.K., Schwandner O., Daca I. et al.* Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer. Results of a German Five-Center Study/ / Dis. Colon Rectum. - 2000. - Vol. 43. - P. 1-8.

64. *Schwenk W., Bohm B., Wiff C* Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection// Arch. Surg. - 1999. -Vol. 134.-P. 6-12.

65. *Stage J.G., Schulize S., Moller P. et al.* Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma// Brit. J. Surg. - 1997. -Vol. 84. - P. 391-396.

66. *Stocchi L., Nelson H., Young-Fadok T.M. etal.* Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly. Matched-Control study/ / Dis. Colon Rectum. - 2000. - Vol. 43. - P. 326-332.

67. *Tucker J.G., Ambrose W.L., Orangio G.R. et al.* Laparoscopically assisted bowel surgery: analysis of 114 cases/ / Surg. Endosc. - 1995. - Vol. 9. - P. 297-300.

68. *Van Ye T.M., Cattey R.P., Henry L.G.* Laparoscopically assisted colon resections compare favourably with open technique// Surg. Laparosc. Endosc. - 1994. -Vol. 4. - P. 25-31.

69. *Vukasln P., Ortega H.E., Green F.L. et al.* Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection: results of the American Society of Colon and Rectal Surgeons laparoscopic registry// Dis. Colon Rectum. - 1996. - Vol. 39. - P. 20-23.

70. *Walsh D.C., Wattchow D.A., Wilson T.G.* Subcutaneous metastases after laparoscopic resection of malignancy/ / Aust. N.Z.J. Surg. - 1993. - Vol. 63. - P. 563-565.

*H.Wexner S.D., Cohen S.M.* Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy// Brit. J. Surg. - 1995. - Vol. 82. - P. 295-298.

72. *WishnerJ,D. ,Melick C.F., Ruff in W.K. et al.* Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve// Surg. Endosc. - 1995.-Vol.9.-P. 1179-1183.

# Глава 5
# Качество жизни пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака прямой кишки. Сфинктеросохраняющие операции

*Н.А. Яицкий, СВ. Васильев, З.Д. Чания, В.К. Ковалев, А.С Васильев*

**В** настоящее время проблема лечения рака прямой кишки по-прежнему остается весьма актуальной. Это связано с рядом факторов, среди которых два имеют ведущее значение. Один из них - значительное увеличение заболеваемости и смертности. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости раком прямой кишки во всем мире, в том числе и в нашей стране. Наиболее отчетливо эта тенденция заметна в развитых районах России, в частности в Северо-Западном регионе. Так, заболеваемость раком прямой кишки за 20 лет увеличилась в 3,5 раза и к 1980 г. достигла 8 на 100000 населения [4]. По данным В.М.Мерабишвили [3], произошла структурная перестройка причин смерти от злокачественных опухолей. На третьем месте находится смертность от рака толстой кишки. Весьма тревожные данные, предоставленные Санкт-Петербургским канцер-регистром, приводятся в табл. 2.5.1. Комментарии здесь излишни. При этом 21,7% рака ободочной кишки и 22,5% рака прямой кишки выявляются в IV стадии заболевания, что и отражалось в конечном итоге в высокой смертности от этой патологии. Следует отметить, что рак прямой кишки относится к опухолям визуальной локализации.

Второе обстоятельство касается внедрения в практику эффективных способов оперирования, которые могли бы улучшить отдаленные и функциональные результаты лечения и вернуть пациентов в прежнюю социальную среду. Наряду с принципами онкологической радикальности на первый план выходит проблема сохранения естественного замыкательного аппарата прямой кишки, что, непосредственно отражается на процессах социально-психической адаптации и трудовой реабилитации больных.

В связи с возросшими требованиями пациентов и врачей к уровню и качеству жизни и появлению новых технических возможностей изменяется структура сфинктеросохраняющих операций в лечении рака прямой кишки. Поэтому разработки различных

*Таблица 25.1*

Динамика показателей онкологической заболеваемости населения Санкт-Петербурга (на 100 000)

| Злокачественные новообразования | Годы | | | | % прироста |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1990 | 1995 | 2000 | 2001 | |
| Пищевода | 9,1 | 8,1 | 6,6 | 6,5 | -28,6 |
| Желудка | 50,6 | 15,2 | 40,2 | 39,0 | -22,9 |
| Ободочной кишки | 19,2 | 21,0 | 24,2 | 21,2 | +10,4 |
| Прямой кишки | 19,2 | 21,0 | 24,2 | 21,2 | +10,4 |

оптимальных хирургических вмешательств, которые предполагаю!
ственного замыкательного аппарата прямой кишки и первичт шение кишечной непрерывности, проводятся отечественными и зарубежными хирургами [1,2, 5, 18,20).

Хирургическое вмешательство при раке прямой кишки в настоящее время о< ся основным методом лечения этого тяжелого заболевания. При раке прямой кишки, локализованном в нижнеампулярном и анальном отделах, радикальной операцией является брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по Кеню-Майлсу. Это вмешательство предусматривает удаление запирательного аппарата прямой кишки и формирование постоянной колостомы на передней брюшной стенке без перспектив дальнейшего естественного пассажа каловых масс. Создание искусственного запирательного аппарата или формирование нового сфинктера из близлежащих мышечных структур выполняется достаточно редко, а функциональные результаты далеки от желаемых.

Сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства применяют в лечении рака прямой кишки, если опухоли располагаются на расстоянии 5-6 см и выше от переходной складки анального канала. Онкологическая допустимость этих оперативных вмешательств доказана многочисленными работами хирургов и онкологов [6, 8,11, 14, 17, 20]. Согласно этим работам, вопрос о нижней границе резекции при раке прямой кишки в ситуациях, когда возможны сфинктеросохраняющие операции, решается индивидуально. Однако около 90% больных имеют опухоли, при которых нижняя граница инвазии по кишечной стенке не превышает 1,5 см, так что удаление 2-3 см стенки кишки дистальнее нижнего полюса опухоли оказывается с онкологической позиции достаточным. Таким образом, можно выполнять сфинктеросохраняющие операции при расположении нижнего полюса опухоли на 5 см и выше от анокутанной линии. При этом выживаемость и частота местных рецидивов после сфинктерсберегающих операций практически такая же, как и после брюшно-промежностной экстирпации. Поэтому при опухолях, расположенных в средней трети прямой кишки, рекомендуется производить низкую переднюю резекцию, если опухоль не имеет признаков местного распространения. Стремление к лучшим функциональным результатам при выполнении передней резекции прямой кишки не идет в разрез с принципами онкологического радикализма.

Особо важное значение при выполнении сфинктеросохраняющих оперативных вмешательств имело широкое внедрение в практику онкологии прямой кишки концепции мезоректумэктомии [10, 21]. Исследование основывалось на предположении, что неадекватное удаление клетчатки вокруг прямой кишки дистальнее линии резекции способствует развитию тазового рецидива. Было определено, что опухолевые клетки встречаются в мезоректуме до 4 см ниже уровня опухоли. Поэтому полная мезоректумэктомия должна выполняться ниже уровня резекции на 3-4 см при локализации опухоли в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки. В обзорной статье, посвященной мобилизации прямой кишки, P. Chapius и соавт. [9] утверждают, что техника, используемая для радикальной резекции, должна сопровождаться правильной мобилизацией вдоль анатомических пространств с сохранением гипогастральных нервов и без повреждения перириктальной фасции для снижения риска транссекции опухоли.

Важное значение сохранения гипогастрального сплетения и нервов для улучшения функций тазовых органов было подтверждено Н.А. Яицким и соавт. 2001 г. [7]. Брюшно-промежностные экстирпации, производимые при низко расположенных ампулярных раках, являются калечащими операциями. Брюшно-анальные резекции прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал - функционально более привлекательные операции по сравнению с экстирпациями, однако функция

удержания каловых масс и газов после них обычно страдает. При низких передних резекциях такие нарушения встречаются реже.

В то же время формирование низких колоректальных и наданальных анастомозов (длина культи прямой кишки менее 5 см), получивших широкое распространение после внедрения в хирургическую практику «прямого» колоанального анастомоза по A. Parks и современных сшивающих аппаратов, сопряжено с различными нарушениями акта дефекации [19]:

- частые (до 6 раз в сутки и более) акты дефекации;
- многомоментное, длительное и неполное опорожнение кишечника;
- императивные позывы на дефекацию;
- различной степени выраженности явления анальной инконтиненции.

В мировой литературе этот симптомокомплекс получил название «синдром низкой передней резекции». Ведущим патогенетическим звеном подобных функциональных нарушений является частичное или полное удаление ампулы прямой кишки с утратой её резервуарной функции, а возникновение анальной инконтиненции при этом происходит уже вторично. Очевидно, что подобное состояние значительно ухудшает качество жизни оперированных пациентов.

Испытывая неудовлетворенность функциональными результатами, хирурги разных стран ведут активный поиск путей создания условий для улучшения функций толстой кишки в отдаленные сроки после операции. С целью восстановления резервуарной функции утраченной прямой кишки было предложено создание тазового толстокишечного резервуара из двух петель низведенной кишки в форме латинской буквы J. В 1986 г. F. Lazorthes и R. Pare, независимо друг от друга, сообщили о первом опыте формирования тазового толстокишечного резервуара из двух петель низведенной кишки в форме буквы «J» при брюшно-анальной резекции прямой кишки по поводу рака (рис. 2.5.1) [13,18].

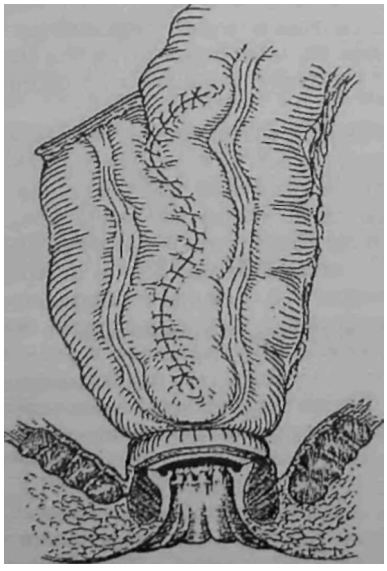


Рис. 2.5.1. общий вид толстокишечного л-резервуара

На протяжении последнего десятилетия отечественными и зарубежными авторами неоднократно сообщалось о преимуществах резервуарного анастомоза над прямым, однако оценки функциональных результатов, особенно в отдаленные сроки после данного вмешательства, противоречивы. Большинство авторов сообщают о восстановлении функции накопления и удержания у этой категории больных, отмечая, что отрицательной стороной созданных резервуаров является возникновение эвакуаторных нарушений, проявляющихся запорами в отдаленном периоде. В этой связи в литературе дискутируется вопрос о длине и соответственно объеме резервуара. Было доказано, что длина резервуара 5 см является оптимальной.

Однако не только размеры имеют значение в функционировании резервуара. Способ формирования неоректум и его форма также оказывают влияние на отдаленные функциональные результаты. Экспери-

ментальные [16], а затем и клинические

данные |15] были представлены в работах о поперечном анастомозе (колопластика) [15,16]. Существенных различий в функциональном отношении с J-резервуаром выявлено не было. То же самое можно сказать и о мини-резервуаре с анастомозом "боки конец» [11].

В конечном итоге, функциональные результаты после резекции прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара, по данным большинства авторов, занимающихся этой проблемой, оказались более предпочтительными по сравнению с функцией прямой кишки у больных, которым был сформирован обычный анастомоз по типу «конец-в-конец». Сформированный толстокишечный резервуар, по сути, представляет собой расширение дистального отдела низведенной кишки. В то же время это образование не только служит накопителем кишечного содержимого, но и характеризуется сложными анатомо-функциональными связями. До настоящего времени остаются неясными многие вопросы этого оперативного вмешательства, а функциональные результаты не всегда удовлетворяют запросам пациента и врача. Эти обстоятельства послужили основанием провести собственное исследование, направленное на изучение непосредственных и отдаленных результатов формирования толстокишечных резервуаров при низких резекциях прямой кишки, а также провести сравнительную их оценку с результатами оперативных вмешательств, завершаемых прямыми анастомозами при опухолях той же локализации.

Материалом для исследования послужили данные о 135 больных опухолевыми заболеваниями нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, которые лечились в клинике кафедры хирургических болезней с курсом колопроктологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 1996 по 2000 гг. Всем больным были выполнены сфинктеросохраняющие оперативные вмешательства. Характер оперативных вмешательств представлен в табл. 2.5.2.

Пациенты, которым была выполнена ПРПК с J-резервуаром и БАР по Парксу с J-резервуаром, составили основную группу. Всего было выполнено 46 подобных операций. В контрольную группу включены 89 больных, которым была выполнена ПРПК с прямым анастомозом. Распределение больных по основным клиническим признакам: пол, возраст, наличие и структура сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах было одинаковым. Распределение больных в зависимости от гистологического строения опухоли представлено в табл. 2.5.3.

Показанием к операции у больных с ворсинчатой аденомой являлись размеры опухоли более 3 см в диаметре и безуспешность предыдущего эндоскопического лечения. Гистологическая структура опухоли прямой кишки оказывала существенное влияние не только на выбор типа оперативного вмешательства, но и на объем удаляемых тканей.

Степень гистологической дифференцировки опухоли является важным фактором прогноза заболевания, который влияет на план лечения. Более двух третей числа всех

*Таблица 2.5.2*

**Распределение больных по характеру оперативного вмешательства**

| Вид операции | Число больных | |
|---|---|---|
| | Абс. | % |
| Передняя резекция прямой кишки с формированием анастомоза «конец-в-конец» | 89 | 65,9 |
| Передняя резекция прямой кишки с формированием J-резервуара | 36 | **26,7** |
| Брюшно-анальная резекция по Парксу с формированием О-резервуара | 10 | 7,4 |

*Таблица 253*
Распределение больных по гистологическому строению опухоли

| Гистологическая структура опухоли | Основная группа (п-46) | | Контрольная группа (п=39) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Ворсинчатая аденома | 5 | 11 | **5** | 6 |
| Железистый рак (аденокарцинома) | 41 | **89** | **84** | 94 |
| Всего | 46 | 100 | **89** | 100 |

опухолей в основной и контрольной группах больных составили аденокарциномы высокой степени дифференцировки (73 и 68% соответственно). Следующими по частоте были умереннодифференцированные аденокарциномы (20 и 24% соответственно). Аденокарциномы низкой степени дифференцировки составили 7% в основной группе и 8% - в контрольной.

По анатомической форме роста большую часть (66%) составили опухоли со смешанной формой роста, в 34% выявлена экзофитная форма.

Для оценки степени распространения опухоли и стадии была использована Международная клиническая классификация TNM в соответствии с ее пятой редакцией (1997 г.). Распределение больных в зависимости от стадии опухоли по TNM представлено в табл. 2.5.4.

В основной и контрольной группах преобладали пациенты, имеющие стадию T3N0M0 - 63,5 и 53,6% соответственно.

В контрольной группе у 13 пациентов (15,5%) были выявлены отдаленные метастазы. Наиболее часто они локализовались в печени (9 наблюдений). В 2 случаях метастазы были обнаружены в большом сальнике, в 1 случае - в брыжейке толстой кишки, у одного пациента на дооперационном этапе метастазы были выявлены в легком.

*Таблица 2.5.4*
Распределение больных в зависимости от стадии опухоли поTNH

| Стадия по **TNM** | Основная группа (п=41) | Контрольная группа (п=84) |
|---|---|---|
| T1N0M0 | **1 (2,4%)** | **-** |
| T2N0M.0 | **9 (21,9%)** | 11 **(13,1%)** |
| T3N0M0 | **26 (63,5%)** | **45 (53,6%)** |
| T3N1M0 | **3 (7,4%)** | **7 (8,3%)** |
| T3N0M1 | **-** | **3 (3,6%)** |
| T3N1M1 | **-** | **3 (3,6%)** |
| T4N0M0 | **1 (2,4%)** | **3 (3,6%)** |
| T4N1M0 | **1 (2,4%)** | **5 (5,9%)** |
| T4N0M1 | **-** | **3 (3,6%)** |
| T4N1M1 | **-** | **4 (4,7%)** |
| Всего | 41 (100%) | **84 (100%)** |

При наличии отдаленных метастазов были выполнены паллиативные оперативные вмешательства, при которых производилось удаление первичной опухоли и метастатического очага.

Дальнейшее лечение больных с отдаленными метастазами проводилось в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и на кафедре хирургической гепатологии СПбГМУ на базе ЦНИРРИ. Такой комплексный подход позволил существенно увеличить продолжительность и качество жизни этих пациентов.

Чрезвычайно важным фактором, определяющим возможность выполнения сфинктерсберегательного вмешательства, является локализация опухоли в прямой кишке. У больных обеих групп опухоль располагалась в средне- и нижнеампулярном отделах прямой кишки. К нижнеампулярному отделу мы относили опухоли, располагавшиеся на высоте до 6 см от анокутанной линии, ксреднеампулярному - от 6 до 10 см, кверхнеампулярному - от 10 до 15 см. В зависимости от локализации нижнего края опухоли в прямой кишке все пациенты были разделены на две группы: а) с локализацией в нижнеампулярном отделе и б) с локализацией в среднеампулярном отделе.

В последние годы, после ряда публикаций отечественных и зарубежных авторов и проведения собственных исследований, нами было установлено, что для достижения онкологической радикальности достаточно отступить от нижнего края опухоли на 2-3 см, при условии адекватного иссечения мезоректальной клетчатки. Это позволило расширить показания к сфинктерсберегающим операциям при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки.

При операциях на прямой кишке в нашей клинике с 1995 г. используются одноразовые циркулярные сшивающие аппараты американской фирмы «Ethicon» и «AutoSuture». Их применение позволило осуществлять предельно низкие передние резекции прямой кишки с формированием первичного анастомоза и сохранением сфинктерного аппарата. Эти операции связаны с утратой ее резервуарной функции, что в ряде случаев сопровождается ухудшением функциональных результатов операций. В связи с этим стали формироваться толстокишечные резервуары.

Динамический контроль за больными в отдаленном послеоперационном периоде проводился по принципам наблюдения за онкологическими больными. Для проведения обследования пациенты регулярно приглашались в клинику. В результате обследования давалась субъективная и объективная оценка качества жизни. Субъективная оценка формировалась на основании анализа анкеты, которую заполняли все обследуемые. Объективная оценка основывалась на результатах аноректальной манометрии на отечественном аппарате «Колодинамик-3», который позволяет проводить исследование резервуарной, замыкательной и эвакуаторной функции, ректороманоскопии, проктографии, ультразвукового исследования, баллонной и солевой проб.

## Непосредственные результаты

Без осложнений послеоперационный период протекал у 37 больных основной группы (80,5%) и у 69 (77,5%) больных контрольной группы.

Осложнения возникли у 9 больных основной группы (19,5%) и 20 больных контрольной группы (22,5%). Различия не достигают статистической значимости ($p>0,05$). Гнойно-септические осложнения возникли у 7 (15,2%) больных основной группы и 21 (23,6%) больного контрольной. Частота несостоятельности колоректального анастомоза в основной группе составила 6,5%, а в контрольной - 13,5%. Различие статистически достоверно ($p<0,05$). Частота возникновения таких осложнений, как спаечная

кишечная непроходимость, атония мочевого пузыря и прочие, в обеих группах существенно не различались.

В основной группе послеоперационной летальности не было; в контрольной группе 2 больных (2,2%) умерли от перитонита.

**Рис. 2.5.2. Выживаемость больных основной и контрольной групп.**

## Отдаленные результаты

Динамика погодовой выживаемости в обеих группах существенно не различалась (рис. 2.5.2.). Пятилетняя выживаемость в основной группе составила 65,3%, в контрольной - 63,5%. Различие статистически незначимо ($p>0,05$).

Изучение отдаленных функциональных результатов у больных исследуемых групп осуществлялось путем анкетирования и аноректальной манометрии в сроки 3, 6, 12 мес после операции. Функциональные результаты больных основной и контрольной групп, по данным анкетного опроса, представлены на рис. 2.5.3 и 2.5.4. В группе больных с резервуарами количество плохих результатов сократилось с 21 % спустя 3 мес до 13% через 12 мес после операции. В то же время количество хороших и удовлетворительных результатов увеличилось с 79 до 87 %. В контрольной группе процессы реабилитации не имели статистически значимых отличий по сравнению с основной группой, однако следует отметить тенденцию к более полноценному восстановлению функций толстой кишки у больных основной группы. Сравнительная оценка функциональных результатов больных контрольной группы, по данным анкетного опроса, в различные сроки после операции представлена на рис. 2.5.4.

Данные анкетирования коррелировали сданными аноректальной манометрии, которую проводили на аппарате отечественного производства «Колодинамик-3».

Изучалась резервуарная функция толстой кишки (ректотонометрия), замыкательная функция удерживающего аппарата (профилометрия). Оценку эвакуаторной функции проводили по способности эвакуации латексного баллона из дистальных отделов толстой кишки и по результатам солевой пробы.

При исследовании резервуарной функции толстой кишки физиологический объем первого позыва к концу первого года после операции у больных основной группы стал

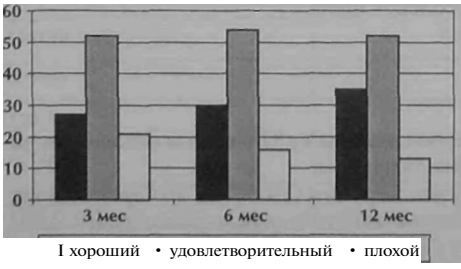



**Рис. 2.5.3. Сравнительная оценка функциональных результатов больных основной группы, по данным анкетного опроса, через 3, б, 12 мес после операции.**

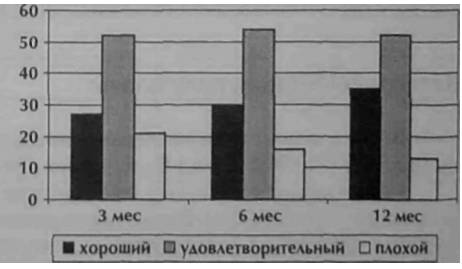



**Рис. 2.5.4. Сравнительная оценка функциональных результатов больных контрольной группы, поданным анкетного опроса, через 3, б, 12 мес после операции.**

незначительно ниже нормы (104±46 мл), тогда как в контрольной группе даже к 12 месяцам этот же показатель был более чем в 2 раза ниже нормы (68±23 мл).

Показатели резервуарно-накопительной способности низведенной кишки в различные сроки после операции представлены в табл. 2.5.5.

Физиологический объем императивного позыва был существенно выше у больных основной группы уже через 3 мес после операции. При этом у больных с резервуаром была выявлена более выраженная тенденция к увеличению этого объема (315±107 мл через 12 мес после операции в основной группе, 189±65 мл у больных контрольной группы за этот же период). Это может говорить о лучшей адаптационной способности создаваемой конструкции.

При исследовании замыкательной функции удерживающего аппарата среди больных основной группы через 12 мес после операции наблюдалось полное восстановление непроизвольного компонента анального держания, в то время как в контрольной группе этот показатель был достоверно ниже (41 ± 12,3 - в основной группе, 30± 11,6- в контрольной).

Данные исследования замыкательной функции удерживающего аппарата в различные сроки после оперативного вмешательства среди больных основной и контрольной групп представлены в табл. 2.5.6.

Разница показателей давления в анальном канале при волевом сокращении среди пациентов основной и контрольной групп в разные сроки после операции оказалась статистически незначимой.

Толстокишечный резервуар позволяет уменьшить неблагоприятное влияние повышенного внутрикишечного давления на внутренний сфинктер, способствуя раннему восстановлению его функциональной активности.

Таким образом, применение резервуарной техники позволяет практически восстановить резервуарную и замыкательную функции прямой кишки после ее резекции.

## Обсуждение

В целом количество послеоперационных осложнений в обеих группах было примерно одинаковым (разница их была статистически недостоверной). Число случаев

*Таблица 2.5.5*
Средние величины физиологического объема первого и императивного позывов

| Сроки после операции, мес | Основная группа | Контрольная группа |
|---|---|---|
| Физиологический объем первого позыва (мл) | | |
| 3 | 68±25 | 35±12 |
| 6 | 76±31 | 48±18 |
| 12 | 104±46 | 68±23 |
| Физиологический объем императивного позыва (мл) | | |
| 3 | 228±106 | 153±51 |
| 6 | 255±112 | **181±59** |
| 12 | 315±107 | 189±65 |

*Таблица 2.5.6*

**Показатели анальной манометрии (в мм водн. ст.) в различные сроки после операции**

| Сроки после операции, мес | Основная группа | Контрольная группа |
|---|---|---|
| Давление в анальном канале в покое | | |
| 3 | **16±5,3** | 14±5,1 |
| 6 | **21±9,1** | 25±10,4 |
| 12 | 41±12,3 | 30±11,6 |
| Давление в анальном канале при волевом сокращении | | |
| 3 | 51±13,б | 50±13,2 |
| 6 | 55±14,1 | 51±13,4 |
| 12 | 62±18,4 | 59±16,7 |

несостоятельности анастомоза было достоверно выше в контрольной группе. В основной группе несостоятельность анастомоза возникла в 3 случаях (8,1 %), в контрольной - в 12 (13,5%) случаях. На наш взгляд, это связано с лучшими условиями кровообращения в боковой стенке кишки, используемой для анастомоза при формировании резервуара, чем в торцевом отделе пересеченной кишки при наложении прямого анастомоза.

Пятилетняя выживаемость составила 65,3% у больных с резервуарным анастомозом и 63,5% у больных с передней резекцией прямой кишки, завершенной прямым анастомозом. Полученные данные пятилетней выживаемости соответствуют данным других авторов, занимающихся проблемой лечения рака прямой кишки.

Сведения, полученные при анкетировании больных в разные сроки после операции, свидетельствуют о том, что отдаленные функциональные результаты после резекции прямой кишки с формированием толстокишечного J-образного резервуара лучше, чем после передней резекции прямой кишки, завершенной прямым анастомозом. Данные анкетирования коррелировали с результатами аноректальной манометрии. Функции накопления и удержания в значительной мере страдали у больных контрольной группы по сравнению с больными, которым было выполнено формирование толстокишечного резервуара. При динамическом наблюдении выявлено, что после резекции прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара в ряде случаев возникают эвакуаторные нарушения, проявляющиеся запорами.

Паллиативные сфинктерсберегательные операции были выполнены 13 больным (15,5%) контрольной группы. Комплексное химиотерапевтическое лечение в сотрудничестве с ЦНИРРИ Минздрава РФ и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ позволило добиться улучшения качества и продолжительности жизни значительной части этой категории пациентов.

Следует остановиться на важных особенностях выполнения передней резекции прямой кишки с формированием J-образного резервуара. Необходимо обращать особое внимание на то, чтобы при низведении колотрансплантата в малый таз не было натяжения перемещаемого участка толстой кишки, а также натяжения и сдавления сосудов брыжейки, так как эти факторы влияют на кровоснабжение трансплантата, что может способствовать несостоятельности анастомозов. С целью профилактики тонкокишечной непроходимости в тех случаях, когда требуется мобилизация левого фланга толстой кишки, целесообразна мобилизация связки Трейтца.

1 [ссечение мезоректальной клетчатки единым блоком с удаляемым участком кишки является обязательным условием обеспечения радикальности вмешательства.

Дальнейшая лечебная тактика, включающая лучевую и противоопухолевую лекарственную терапию, определяется результатами окончательного морфологического исследования удаленного препарата и участков кишки, извлеченных из циркулярного сшивающего аппарата.

Кисетный шов культи прямой кишки, на наш взгляд, создает условия для большей абластичности резекции. Использование инструмента для наложения кисетного шва и двойной прямой иглы Pro1en2/0длиной 70 см значительно облегчает эту процедуру, особенно в условиях глубокого и узкого малого таза.

Важное значение имеет интраоперационное отмывание культи прямой кишки. Эта манипуляция проводится для снижения риска имплантационного метастазирования и развития в дальнейшем местного рецидива рака.

Установку пресакрального дренажа предпочтительнее выполнять перед формированием анастомоза.

Вмешательство завершается пробой на герметичность анастомозов. В случаях, когда возникают сомнения в герметичности сформированного анастомоза и при расположении его в 2-3 см от зубчатой линии, целесообразно наложение превентивной илеостомы по Торнболлу.

Приведенные нами результаты клинических исследований позволяют рекомендовать разработанные методики для более широкого применения при лечении больных опухолями дистальных отделов прямой кишки. Такие операции целесообразно проводить в специализированных хирургических или проктологических учреждениях.

## Заключение

- Сфинктеросохраняющие операции относятся к сложным вмешательствам, которые рекомендуется выполнять в специализированных колопроктологических и онкологических отделениях.

- Формирование толстокишечного J-резервуара при операциях по поводу опухолей дистальных отделов прямой кишки улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также качество жизни оперированных пациентов.

- Количество послеоперационных осложнений при анастомозах «конец-в-конец» и при формировании J-резервуаров практически одинаково. При этом частота возникновения несостоятельности анастомоза достоверно меньше в группе больных с резервуарами.

## Литература

1. *Воробьев Г.И., Одарюк Т.С, Царьков П.В. и др.* Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием толстокишечного J-образного резервуара// Хирургия. - 2000. - №6. - С. 41-47.

2. *Майстренко Н.А., Пережогин Е.В., ФиллиповА.В.* Функциональные результаты брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара //Вест, хир. - 1998. - Т. 157, №5. - С. 87-90.

*З.МерабишвилиВ.М.,ДятченкоО.Т.,Цветкова Т. Л и др.* Смертность населения Санкт-Петербурга от злокачественных опухолей. Актуальные вопросы онкологии / /Материалы международного симпозиума. - Санкт-Петербург, 14 - 17.05. - СПб., 1996 - С. 76-78.

4. *Напалков Н.П., Мерабишвили В.М, Церковный Г.Ф., Преображенская М.Н.* Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за периоде 1970 по 1980 гг. // Вопр. онкол. - 1982.-Т. 28, №10.-С. 26-71.

5. *Одарюк Т.С., Еропкин П.В.,Щелыгин Ю.А и др.* Улучшает ли формирование тазового толстокишечного резервуара функциональные результаты брюшно-анальной резекции прямой кишки?// РЖГГК. - 1996. - №1. - С. 83-88.

6. *Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Правосудие И.В и др.* Современные подходы к радикальному хирургическому и комбинированному лечению рака прямой кишки / / Вестн. хир. - 1997. - Т. 156, №6.-С. 27-30.

7. *Яицкий Н.А.,Нечай И.А., Петришин В.Л.* Функциональные результаты хирургического лечения рака прямой кишки и качество жизни оперированных больных. - СПб, 2001. - 40 с.

8. *Яицкий Н.А., Седое В.М.* Опухоли кишечника. Руководство для врачей. - СПб., 1995.

9. *Chapius P., Bokey L., FahrerM. et al.* Mobilization of the rectum. Anatomic concepts and the bookshelf revisited// Dis. Colon Rectum. - 2002. - Vol. 45, №1, - P. 1-9.

10. *Heald R.J., Husband EM., Ryall R.D-H.* The mesorectum in rectal cancersurgery - the clue to pelvic recurrence?// Brit. J. Surg. - 1982,-Vol. 69. - P. 613-616.

11. *Huber F. T., Herter B., Siewert J.R.* Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection // Dis. Colon Rectum. - 1999. - Vol. 42. - P. 896-902.

12. *Konn M., Morita T., Hada R. et al.* Survival and recurrence after low anterior resection and abdominoperineal resection for rectal cancer: the results of a long -term study with a review of the literature// Surgery Today. - 1993. - Vol. 23, №1. - P. 21-30.

13. *Lazorthes F., Fages P., Chiotasso P.* Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and coloanal anastomosis for carcinoma of the rectum // Brit. J. Surg. - 1986. - Vol. 73.-P. 136-138.

14. *Liguori G., Roseano M., Balani A., Turoldo A.* [Low anterior resection in the curative surgical treatment of rectal cancer]. [Italian]. La resezione anteriore bassa nel trattamento chirurgico curativo del cancro del retto/ / Ann. Ital. di Chirurgia. - 1992. - Vol. 63, N 3. - P. 271-277.

15. *Mantyh C.R., Hull T.L., Faslo V.W.* Coloplasty in low colorectal anastomosis: manometric and functional comparison with straight and colonic J-pouch anastomosis/ / Dis. Colon Rectum. - 2001.-Vol. 44. - P . 37-42.

16. *Maurer C.A., Zgraggen K., Zimmermann W. et al.* Experimental study of neorectal physiology after formation of a transverse coloplasty pouch// Brit. J. Surg. - 1999. -Vol. 86. - P. 1451-1458.

17. *NorthoverJ.M.A, Arnott S., Jass J.R., Williams N.S.* Colorectal cancer// Oxford Textbook of Oncology. - 2001. -Vol. 2 Second edition. - P. 1545-1589.

18. *Park R., Tiret E., Frileux P.* Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma// Brit. J. Surg. - 1986. - Vol. 73. - P . 139-141.

19. Par&s AG.Transanaltechnique in low rectal anastomosis // Proc. roy. Soc.Med. - 1972. — Vol. 65.-P. 47-48.

20. *Paty P.B., Enker W.E., Cohen A.M. et al.* Long-Term Functional Results of Coloanal Anastomosis for Rectal Cancer / / Amer. J. Surg. - 1994. - Vol. 167. - P. 90-95.

21. *Scott N. Jackson P.,Al-Jaberi T. et al.* Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumor spread in the mesorectum distal to rectal cancer?// Brit. J. Surg. - 1995. -Vol.82. - P. 1031-1033.

# Глава 6
# Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов. Циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции

Я. Я. *Симонов*

В последние годы в связи с повышением качества анестезиологического пособия и интенсивной терапии практически сведены к минимуму противопоказания к выполнению расширенных и комбинированных операций при раке прямой кишки. Совершенствование форм и вариантов лекарственного и лучевого воздействия на опухолевый процесс сделало возможным выполнение больших по объему операций и при наличии отдаленных метастазов. В то же время к хирургическому вмешательству предъявляются более строгие требования. Необходимо устанавливать соответствие срока и объема операции общему лечебному плану (адъювантная или неадъювантная химио- и лучевая терапия); одновременно увеличивается тенденция к предпочтению функционально выгодных, сфинктеросберегательных операций; определяется необходимость тщательного выполнения адекватных и расширенных лимфаденэктомий с позиции не только радикализма, но и точности стадирования опухолевого процесса; и, наконец, главное - значительно расширяются показания к паллиативному удалению, по возможности, всех опухолевых очагов, в том числе отдаленных метастазов, с целью оптимальной циторедукции и создания благоприятного фона для последующей дополнительной терапии [2,4,5,18,20,22].

Понятие «циторедуктивная операция» используется очень давно, в основном в онкогинекологии применительно к хирургическому лечению рака яичников. На примере этой локализации злокачественной опухоли продемонстрирована достаточно высокая эффективность таких хирургических вмешательств, когда, даже в условиях асцита и канцероматоза брюшины, удаление первичного опухолевого очага, резекция метастатически измененного большого сальника и удаление других метастатических узлов приводит к вполне удовлетворительному отдаленному результату на фоне проводимого в последующем лекарственного лечения (4, 19,21]. Это во многом объясняется высокой чувствительностью злокачественных опухолей яичников к химиотерапии.

В последующем, особенно в последнее десятилетие, циторедуктивные операции стали находить применение и при других локализациях злокачественных опухолей, в частности при колоректальном раке. Связано это с тем, что число осложнений и летальность после обширных операций удалось свести к минимуму, а также созданием новых, более эффективных схем лекарственного лечения. В этой связи представляется важным коснуться вопроса терминологии в отношении понятий радикальности, паллиативности и циторедукции. До настоящего времени критерием радикальности операции считается удаление первичного опухолевого очага при отсутствии отдаленных метастазов; если же при этом удален даже один одиночный метастаз, то операция

относится к разряду паллиативных. Однако ни компьютерная томография, ни ультразвуковая диагностика, ни визуальный субоперационный контроль не могут гарантировать отсутствие отдаленных метастазов даже при радикальной операции. Риск наличия «скрытых» метастазов очень велик при распространенном опухолевом процессе - и когда удаляется только первичная опухоль, и когда удаляются рецидивы и отдаленные метастазы. Поэтому граница между терминами «радикальный» и «паллиативный» часто выглядит весьма условной. К тому же к категории «паллиативных» обычно относят и те операции, при которых удаляется первичная опухоль, а отдаленные метастазы оставляются, и те, когда удаления опухоли не производят, а формируют лишь обходные анастомозы или различного рода стомы. Все это и создает некие терминологические неточности. Если видимых опухолевых очагов в организме больного после операции не остается, то достигается 100% визуальная опухолевая циторедукция, и именно это обстоятельство является важным и должно находить отражение в документации. Если по завершении операции остались не удаленными один или несколько опухолевых очагов, в операционном протоколе должно быть точно указаны их локализация и размеры с тем, чтобы можно было оценить степень циторедукции и использовать эти данные для последующего контроля за эффективностью дополнительного лечения. Программа дальнейшей лекарственной или лучевой терапии целиком и полностью зависит от перечисленных выше моментов.

Основной локализацией отдаленных метастазов при раке прямой кишки является печень, реже это яичники и легкие.

Ситуации, когда имеется значительное местно-регионарное распространение рака прямой кишки, т.е. имеется врастание в соседние органы, расположенные в малом тазу (матка, придатки, влагалище, мочеточники, мочевой пузырь) и метастазы в лимфатические узлы по ходу брыжеечных, подвздошных сосудов, следует рассматривать отдельно. Если при значительном местно - регионарном распространении рака прямой кишки удается удалить все опухолевые очаги, то такую операцию следует считать радикальной [7,10]. При сомнениях в радикальности операции показано проведение адъювантной лучевой терапии.

Циторедуктивные операции заключаются в удалении первичного или рецидивного опухолевого очага и *одновременном* полном или частичном удалении отдаленных метастазов. Можно различать 4 вида циторедуктивных операций:

1.100% визуальная опухолевая редукция - когда удаляется путем типичной или комбинированной операции первичный опухолевый очаг и удаляются все отдаленные метастазы.

2. Частичная опухолевая циторедукция - когда удаляется первичный опухолевый очаг и производится частичное удаление отдаленных метастазов.

3. Частичная опухолевая циторедукция - когда удаляется первичный опухолевый очаг, а отдаленные метастазы не удаляются.

4. Удаление отдаленных метастазов в различные сроки после ранее выполненной радикальной или циторедуктивной операции.

Таким образом, в настоящее время *термин «циторедуктивные» операции в сущности заменяет используемый обычно термин «паллиативные»*. Следует указать, эта терминология («циторедукция») по отношению к колоректальному раку используется больше отечественными хирургами, нежели зарубежными. Такое хирургическое вмешательство, как колостомия, относится к симптоматическим операциям.

Очевидно, что циторедуктивные операции при раке прямой кишки - это, в первую очередь, удаление метастазов в печени путем различного вида и объема резекций этого органа. Реже - удаление метастазов в яичники, большой сальник и отдельных

имплантационных метастазов на париетальной и висцеральной брюшине. Удаление одиночных метастазов в легкие выполняется через определенный промежуток времени после основной операции на прямой кишке. Циторедуктивная операция предусматривает в обязательном порядке проведение в последующем различных вариантов полихимиотерапии. При множественном очаговом поражении обеих долей печени достаточно хорошо зарекомендовала себя селективная химиоэмболизация печеночной артерии и ее ветвей [3, 25, 27]. Противопоказаниями к выполнению циторедуктивных операций при раке прямой кишки следует считать тяжелое общее состояние больного, наличие множественных метастазов сразу в нескольких органах, наличие асцита и тотального канцероматоза брюшины.

Для целесообразности окончательного суждения о тех или иных циторедуктивных операциях при распространенном раке прямой кишки необходима объективная оценка отдаленных результатов лечения, строго в определенных группах больных, в соответствии с указанными выше видами этих хирургических вмешательств. К сожалению, до настоящего времени такая оценка не всегда дается корректно. Зачастую неоправданно смешиваются группы больных или представляются одно или несколько эффектных наблюдений [6, 11, 12]. Однако онкологам хорошо известны отдельные случаи, когда после выполнения лишь симптоматической операции - колостомии - отдельные пациенты живут 2, 3 и 4 года и иногда даже без проведения какой-либо специальной терапии. Поэтому объективная картина может быть получена лишь при анализе результатов лечения достаточного числа больных в зависимости от степени распространения опухолевого процесса, локализации отдаленных метастазов и вида циторедуктивной операции. Необходимо, чтобы больной не только «выжил» после операции, но и прожил достаточно долго при вполне приемлемом качестве жизни. Иными словами, нужно обеспечить низкую летальность и удовлетворяющий отдаленный результат и доказать это на определенных группах больных достаточно убедительно.

До настоящего времени наиболее эффективными циторедуктивные операции остаются при злокачественных опухолях женских гениталий, особенно при раке яичников, что объясняется достаточно высокой чувствительностью этих опухолей к современным схемам лекарственного лечения. На рис. 2.6.1 представлен наш опыт циторедуктивных операций различного объема у 113 больных раком женских гениталий (опухоли яичников - 72, тела матки - 22, шейки матки - 19). Все операции выполнялись по поводу первичных опухолей или рецидивов с наличием отдаленных метастазов, т.е. радикальных операций по современной терминологии не было. Из рисунка видно, чтооперации, сопровождавшиеся 100% визуальной опухолевой циторедукцией, позволяют обеспечить более чем 50% 5-летней выживаемости, частичной циторедукцией - чуть менее 30%, тогда как симптоматические операции около 13%.

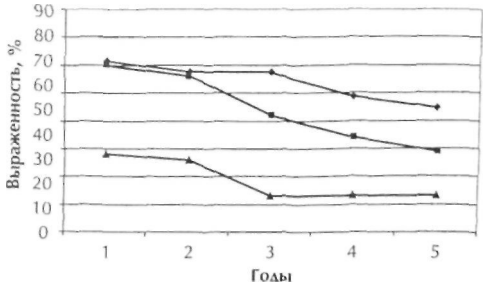



**Рис. 2.6.1. Отдаленные результаты циторедуктивных, в том числе комбинированных резекций и экзентераций таза при распространенных опухолях женских гениталий.**

1 - паллиативные циторедуктивные операции (опухолевая циторедукция 100%);
2 - паллиативные циторедуктивные операции (опухолевая циторедукция от > 100% до 50%);
3 - симптоматические операции (удаления опухоли не производилось).

При колоректальном раке, по нашему опыту, циторедуктивные операции - не столь эффективны. На рис. 2.6.2 представлено сравнение различных видов хирургических вмешательств как при местно- и

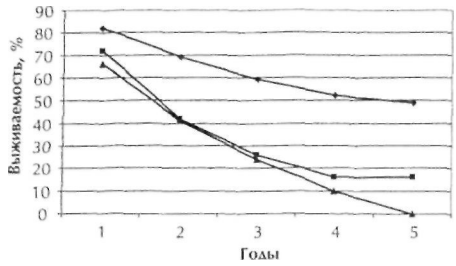



**Рис. 2.6.2. Отдалённые результаты комбинированных резекций и экзентераций таза и циторедуктивных операций при распространённом раке прямой кишки.**
1 - радикальные операции (опухолевая циторедукция 100%, удалён первичный опухолевый очаг, отдалённые метастазы отсутствуют);
2 - циторедуктивные операции (опухолевая циторедукция 100%, удалён первичный опухолевый очаг, удалены отдалённые метастазы);
3 - циторедуктивные операции (опухолевая циторедукция меньше 100%, удалён первичный опухолевый очаг, оставлены отдалённые метастазы);
4 - симптоматические операции (удаления опухоли не производилось).

регионарно распространенном раке прямой кишки, так и при наличии отдаленных метастазов. При значительном местном распространении, но отсутствии отдаленных метастазов [T4N0-2M0] радикальные комбинированные операции (с удалением или резекцией матки с придатками, влагалищем, мочевого пузыря, мочеточников, расширенными лимфаденэктомиями), позволяют добиться 5-летней выживаемости на уровне чуть менее 50%. Циторедуктивные операции, как правило, подразумевали удаление метастазов в печени одновременно с первичной опухолью. Таких операций выполнено 44 (клиновидная резекция печени - 30, левосторонняя гемигепатэктомия —11, правосторонняя гемигепатэктомия - 3), реже (12 наблюдений) удалялись метастазы в яичники или одиночные имплантационные метастазы на брюшине; 62 больным производилось удаление первичного опухолевого очага, но отдаленные метастазы не удалялись. Из рисунка можно видеть, что при циторедуктивной операции с удалением всех визуально определяемых отдаленных метастазов 3- и 5-летняя выживаемость выше, чем при удалении только первичного опухолевого очага и составляет соответственно 26 и 15%. При симптоматических операциях (120 больных) результаты значительно хуже. Все же в целом эффективность циторедуктивной хирургии при раке прямой кишки намного меньше, чем при раке женских гениталий, несмотря на то, что большинство больных получали дополнительное лекарственное, а во многих случаях - лучевое лечение. Удаление одиночных метастазов в печени и легких, возникших в различные сроки после радикальной операции, также может быть эффективным и продлить жизнь больному.

Таким образом, при распространенных формах рака прямой кишки преимущества активной хирургической тактики очевидны. Основная роль хирургического метода в программах комбинированного лечения заключается в максимально возможном удалении всех опухолевых очагов, включая первичную опухоль и отдаленные метастазы с целью создания оптимальных условий для лекарственной и лучевой терапии. Даже если для достижения максимальной опухолевой циторедукции с паллиативной целью необходима комбинированная операция большого объема, она, безусловно, может быть выполнена, так как при надлежащем обеспечении непосредственный риск ее для больного не так высок, а улучшение прогноза очевидно. Представленные в табл. 2.6.1 -2.6.5 данные крупных хирургических клиник разных стран свидетельствуют об эффективности активной хирургической тактики при метастазах колоректального рака в печень и легкие. Одновременное удаление первичного опухолевого очага и метастазов в печени позволяет обеспечить до 14-27% 5-летней выживаемости [1, 8, 10, 15, 291. Резекции печени по поводу отдаленных метастазов, возникших в различные сроки после радикальных операций, также приносят достаточно удовлетворительный лечебный эффект - от 27 до 43% 5-летней выживаемости [9, 14, 20, 23, 24, 27, 29]. Важно подчеркнуть, что летальность при этих операциях не превышает 9%. Отдаленные результаты

*Таблица 2.6.1*

Результаты резекций печени по поводу метастазов с одновременным удалением опухоли прямой кишки

| Автор | Число больных | Летальность (%) | Выживаемость (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| Александров В.Б. и соавт. (2001) | 35 | - | - | - | 60 | 45,7 | 14,3 |
| Зигманович Ю.М. и соавт. (1998) | 7 | - | - | - | - | 43,01 | |
| Симонов Н.Н. и соавт. (2001) | 44 | 3,4 | - | 42 | 26,0 | - | 14,8 |
| Zisborg P. et al. (1995) | 43 | 3,9 | - | - | - | - | 27,3 |
| Bradley A.Z. et at. (1999) | 32 | - | 58,5 | - | 27 | - | 16 |

*Таблица 2.6.2*

Результаты хирургического лечения метастазов колоректального рака в печень

| **Авторы** | Число больных | Летальность (%) | Выживаемость (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет |
| Ю.И.Патютко и соавт. (1999) | 25 | - | - | - | - | - | 27,3% |
| Nakamura S. et al. (1999) | 79 | - | - | - | - | - | 49 |
| Seifert J.K. et al. (2000) | 120 | 5,8 | - | - | - | - | 31 |
| Bolton J.S. et al. (2000) | 166 | 9,1 | - | - | _ | - | 37 |
| Yamada H. et al. (2001) | 94 | 0 | - | - | - | - | 45,5 |
| ScheeleJ. et al. (2001) | 516 | 8,3 | - | - | - | - | 38 |

*Таблица 2.6.3*

Результаты резекций печени при метастазах колоректального рака в зависимости от их локализации (Yamagushi J. etal., 2000)

| Метастазы | Число больных | Летальность | 5-летняя выживаемость (%) |
|---|---|---|---|
| В одной доле печени | 19 | - | 43 |
| В обеих долях печени | 11 | - | 36 |

*Таблица 2.6.4*

Результаты резекций печени при метастазах колоректального рака в зависимости от их локализации и размеров (TanakaK. etal., 2001)

| Метастазы | Число больных | 2-летняя выживаемость (%) |
|---|---|---|
| Одиночные или множественные метастазы в одной доле <2 см в диаметре | 16 | 33,3 |
| Одиночные или множественные метастазы в обеих долях, но >2 см в одной доле | 12 | 36,4 |
| Множественные метастазы в обеих долях, но <2 см | 10 | 11,7 |
| Множественные метастазы в обеих долях, но >2 см | 34 | 3,2 |

*Таблица 2.6.5*

Результаты резекций лёгких по поводу отдалённых метастазов рака прямой кишки

| Автор | Число больных | Летальность(%) | Выживаемость (%) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1 год | 5 лет |
| Baron 0. et al. (1999) | 38 | 2,6 | 89 | 35,2 |
| Hoyuela C. et al. (1999) | 15 | - | - | 48 |

зависят от числа, размеров и локализации метастатических очагов (табл. 2.6.3, 2.6.4), колеблясь от 2-летней выживаемости - 3,2% до 5-летней - 43% [25, 29]. Подавляющее большинство хирургов рекомендуют выполнять анатомические резекции печени - от гемигепатэктомий до сегментарных или клиновидных резекций. Важно отметить, что в таблицах указаны данные о продолжительности жизни, но практически все авторы отмечают, что безрецидивная 5-летняя выживаемость приблизительно на 15-20% меньше и, таким образом, составляет около 15-18%. Повторные операции при вновь возникших метастазах также могут быть рекомендованы и во многих случаях существенно продлевают жизнь пациентам [15, 26, 28]. Противопоказанием к выполнению таких операций признается одновременное наличие множественных метастазов в лимфатических узлах брюшной полости [16, 27]. По мнению большинства авторов, хирургический метод является основным при лечении метастазов в печени, тем более, что летальность не превышает 5-8%. Что касается дополнительных лечебных методик, то предпочтение отдается неоадъювантной внутриартериальной регионарной химиотерапии [3, 18, 25]. Системная химиотерапия используется несколько реже, как правило, адъювантно или в случаях невозможности хирургического лечения [13, 18]. Следует отметить, что некоторыми авторами высказывается мнение о том, что дополнительные методы лишь незначительно улучшают результаты операции, которая является по сути дела определяющим эффект воздействием [27]. Результаты хирургического лечения одиночных метастазов рака прямой кишки в легкие также вполне удовлетворительны [13, 17].

Разумеется, при определении показаний к той или иной операции необходим индивидуальный подход. Следует помнить, что завышение показаний к циторедуктивной операции может быть столь же неоправданно и вредно для больного, как и их занижение.

## Литература

1. *Александров В.Б., Сухов Б.С, Александров К.Р. и др.* Хирургическое лечение метастазов колоректального рака// Материалы I Рос. онкол. конф. - М., 2001.

2. *Бондарь Г.В., Звездин В.Н., Лазур А.И.* Радикальные и паллиативные комбинированные операции в хирургическом лечении рака прямой кишки// Хирургия. - 1990. - №4. - С. 58-61.

3. *Боровик ВВ., Гранов Д.А., Таразов П.Г., Поликарпов А.А.* Комбинированное лечение колоректального рака, осложнённого метастазами в печень // Матер, научн. конф. «Диагностика и лечение опухолей печени». -СПб, 1999. - С. 23-24.

4. *Бохман Я. В., Лившиц М. А. .Винокуров В. Л.* Новые подходы к лечению гинекологического рака// СПб.: Гиппократ. - 1993. - 223 с.

5. *Вагнер Р.И.* Паллиативная хирургия в комплексном лечении онкологических больных// Тез. докл. III Рос. онкол. конф. - СПб, 1999.

6. *Гринёв М.В., Абдусамагпов Ф.Х.* Циторедуктивная хирургия как альтернатива паллиативным операциям в лечении рака толстой кишки IV стадии// Материалы III Рос. онкол. конф.- СПб, 1999.

7. *Гуляев А.В., Мельников Р.А.* Оперативные вмешательства на мочевыводящих путях при комбинированных операциях при раке прямой кишки и сигмовидной кишки// Вестн. хир. - 1988. - №2.-С. 44-47.

8. *Зигманович 10.М., Абелевич А.И., Серопян Г.А., Соловьёв В.А.* Хирургическое лечение колоректального рака с одномоментным удалением метастазов в печень/ /Нижегородский мед. журн, - 1998. - №4 - С. 52-53.

9. *Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Туманян А.О.* Повторные г ции печени при первичном и метастатическом раке// Хирургия. - 1999. - №3. - С. 20-25.

10. *Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Максимов С.Я. и др.* Эффективность резекций и экстирпаций органов малого таза как этапа комплексного лечения распространённых злокачественных опухолей прямой кишки и женских гениталий/ / Вопр. онкол. - 2000. - Т46, №2. - С. 224-228."

11. *Симонов Н.Н., Гуляев А.В.. Халтурин В.Ю. и др.* Опыт применения обширных резекций печени при опухолях/ / Тез. докл. научн. конф. «Диагностика и лечение опухолей печени».-СПб, 1999.-С. 137.

12. *Amaya K., Nishimura G., Sasaki S et al.* Four cases of multiple liver metastasis of colorectal cancer treated with hepatic resection after chemotherapy/ / Gan To Kagaku Ryoho. - 2001. - Vol. 28(11).-P. 1768-1771.

13. *Baron O., Hauy A., Roussel Y.C. et al.* Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. 8 - year survival and main prognostic factors// Rev. Mai. Respir. - 1999. - Vol. 5.-P. 809-815.

14. *Bolton Y.S., Fuhrman G. M.* The survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma// Ann. Surg. - 2000. - Vol. 231(5). - P. 743-751.

15. *Bradley A.Z., Chapman W.C., Wright Y.K. et al.* Surgical experience with hepatic colorectal metastases// Ann. Surg. - 1999. - Vol. 65(6). - P. 560-566.

16. *FujitaS.Akasu T.,Morlva Y.* The resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer// Jpn. J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 30(1). - P. 7-11.

17. *Hoyela C, Rami Porta R., Mateu Navarro M. et al.* Survival after resection of lung metastases from colorectal cancer// Arch. Bronconeumol. - 1999. - Vol. 35(4). - P. 183-186.

18. *Malafosse R., Penna C, Sa Cunha A. et al.* Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies// Ann. Oncol. - 2001. - Vol. 12(7). - P. 887-894.

19. *Michel G., Castaigne D., Prade M.* La chirurgie de reduction tumorale dans les cancer epitheliaux de lovaire: agressive ou mesuree? Initiale ou secondaire?// Pathol. Biol. - 1991. - Vol. 39, №9. - P. 826-827.

20. *Nakamura S., Suzuki S.,Konno H.* Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years experience// J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. - 1999. -Vol. 6(1).-P. 16-22.

21. *Ohwada W.,Sekiguchi T. et al.* Evaluation of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer// Abstr. 31th Congr. Jap. Soc. CancerTher., Osaka, Oct. 27-29, 1993// J. Jap. Soc. Cancer Ther. - 1994. - Vol. 29, №2. - P. 519.

22. *Ono T., Tarao H., Tonouchi H. et al.* Successful resection of multiple liver metastases from rectal cancer following initial treatment using hepatic arterial infusion chemotherapy and radiotherapy/ / Gan To Kagaku Ryoho. - 2001. - Vol. 28(5). - P. 693-696.

23. *Scheelle J.,Altendorf-HofmannA., Grube T. etal.* Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?/ / Chirurg. - 2001. - Vol. 72(5). - P. 547-560.

24. *Seifert J.K., Bottger T.C., Weigel T.F. et al.* Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer/ / Hepatogasroenterology. - 2000. - Vol. 47(31). - P. 239-246.

25. *Tanaka K., Shimala H., Togo S. et al.* Is hepatic resection for multiple liver metastases from colorectal carcinoma acceptable treatment?// Hepatogastroenterology. - 2001. - Vol. 48.(39). - P. 803-807.

26. *Yamada H., Katch H., Hondo S.* Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer// Hepatogastroenterology. - 2001. - Vol. 48(39). - P. 828-830.

27. *Yamada H., Kondo S., Okushiba S. et al.* Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases// World. J. Surg. - 2001. - Vol. 25(9). - P. 1129-1133.

28. *Yamaguchi J., Yamamoto M., Komuta K. et at.* Hepatic resections for bilobar metastases from colorectal cancer/ / J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. - 2000. - Vol. 7(4). - P. 404-409.

29. *Zisborg P., Jatzko G., Pertl A.* Zebermetastasen: Uberlebensanalyse: Abstr. ACD Schwerpynktsymp. «Kolonkarzinom»// Acta chir. Austr. - 1995. - Bd. 27, №34 (Suppl. №116). - P. 19-22.

# Глава 7
# Адъювантное лечение больных раком ободочной кишки

*В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова*

Несмотря на существенный прогресс в клинической онкологии в последние годы, за хирургическим методом сохраняется ведущая роль в лечении больных раком ободочной кишки. В Западной Европе, например, в связи с активным проведением программ скрининга около 75% больных раком ободочной кишки имеют опухоли, которые могут быть удалены хирургически. Однако, как показывают результаты наблюдения, даже в этом случае не менее 50% из них погибают через некоторое время от отдаленных метастазов. Это означает, что к моменту выявления первичной опухоли у многих больных процесс метастазирования раковых клеток начался давно и уже имеются отдаленные микрометастазы, которые не всегда можно выявить с помощью даже самых современных методов.

Теоретически возможность метастазирования появляется с началом ангиогенеза в опухоли, т.е. когда она достигает в диаметре 1 мм. Сроки клинического проявления отдаленных метастазов (или продолжительность так называемого безрецидивного периода, т.е. времени от первичного лечения до клинической манифестации метастазов) зависят от ряда биологических особенностей опухоли, в том числе от порога метастазирования и скорости роста. Это означает, что в случае позднего начала метастазирования и медленного роста метастазов безрецидивный период будет длиннее, чем в случае ранней диссеминации и быстрого роста.

Высокая вероятность наличия отдаленных метастазов у многих больных первичным раком ободочной кишки позволяет заключить, что достаточно часто заболевание является уже системным к моменту хирургического лечения. Из этого можно сделать важный практический вывод, что для адекватного лечения этих больных недостаточно выполнения только оперативного вмешательства. Необходимо дополнительное системное адъювантное лечение.

Адъювантное лечение - лекарственная терапия, направленная на уничтожение отдаленных микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных.

У кого из больных во время первичного лечения уже имеются отдаленные микрометастазы? Абсолютных признаков наличия отдаленных микрометастазов нет, есть только вероятностные. Считается, что с большей вероятностью это может быть у больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах (N+) и больных с неблагоприятными морфологическими признаками в первичной опухоли (низкая дифференцировка, инвазия кровеносных сосудов и т.д.). Косвенным признаком наличия микрометастазов является также увеличение уровня содержания раковоэмбрионального антигена в сыворотке через 4 нед после операции.

Необходимость дополнения операции системным адъювантным лечением стала очевидной еще в 50-е годы, однако активно она начала применяться фактически только в 90-е годы. Ниже представлена краткая история развития адъювантного лечения рака ободочной кишки:

- 50-е годы - эмбихин и ТиоТЭФ;
- 60-70-е - операция + 5-фторурацил (5-ФУ);
- 80-е - 5-ФУ + биохимические модуляторы (фолиниевая кислот
- 1990 г. - комбинация 5-ФУ + левамизол признана стандартной в США при Duke's C;
- 1994 г. - показана эффективность моноклональных антител при Duke's C;
- 1995 г. - комбинация 5-ФУ + фолиниевая кислота признана стандартной в Европе при Duke's C [10];
- 1996 г. - было показано, что комбинации 5-ФУ + левамизол и 5-ФУ + фолиниевая кислота имеют близкую эффективность при Duke's C [ 11 ];
- 1996 г. - показана высокая эффективность вакцинотерапии при Duke's B [11].

На протяжении последних 40 лет 5-ФУ остается наиболее эффективным цитостатическим препаратом при раке этой локализации. В основе его противоопухолевого действия лежит ингибирование процесса деления клетки путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилат-синтетазы) и образования структурно несовершенной РНК из-за внедрения флуоруроцила в ее структуру.

Однако результаты применения 5-ФУ в монорежиме нельзя считать удовлетворительными.

Первым поворотным моментом в развитии адъювантного лечения рака ободочной кишки является выявление биохимических модуляторов активности 5-ФУ (фолиниевая кислота, или лейковорин). Механизм усиления цитотоксического эффекта 5-ФУ состоит в способности фолиниевой кислоты действовать на различные этапы метаболизма пирамидинов, в первую очередь, потенцировать способность антиметаболита ингибировать активность фермента тимидилат-синтетазы.

Вторым ключевым моментом развития адъювантного лечения рака ободочной кишки является внедрение элементов биотерапии - моноклональных антител и аутологичных вакцин.

Естественно, как и при опухолях других локализаций, исследование эффективности адъювантного лечения рака ободочной кишки проводилось среди больных, имеющих высокий риск развития рецидива заболевания (III стадия или Duke's C).

Остановимся на наиболее значимых исследованиях.

В первую очередь, это исследование C. Moertel и соавт. (1990), результаты которого позволили рекомендовать в США комбинацию 5-ФУ + левамизол (декарис) в качестве стандартной для адъювантного лечения больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами. В это рандомизированное исследование было включено 929 больных. Все больные путем рандомизации были разделены на три группы. При этом больные в 1-й группе после операции получали левамизол, во 2-й группе - 5-ФУ + левамизол и в 3-ю группу вошли больные без адъювантного лечения (контрольная группа). При анализе показателей выживаемости и частоты рецидивов комбинация 5-ФУ + левамизол оказалась достоверно эффективнее терапии только левамизолом или наблюдения (табл. 2.7.1).

Общая и безрецидивная выживаемость больных в этом исследовании представлена на рис. 2.7.1 и 2.7.2. Как видно, она оказалась достоверно выше у больных, получавших 5-ФУ в комбинации с левамизолом [6].

Схема 5-ФУ + левамизол является стандартной в США для больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами и включает:

- 5-ФУ 450 мг/м$^2$-сут) внутривенно в течение 5 дней, после 28-дневного интервала препарат вводится в дозе 450 мг/м$^2$ еженедельно в течение 11 мес;

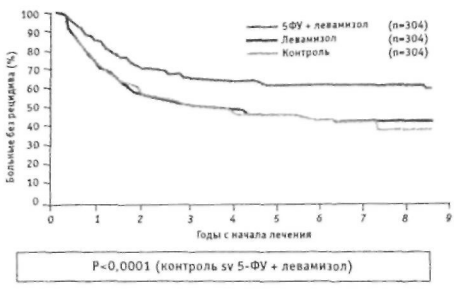



Рис. 2.7.1. Безрецидивная выживаемость больных [6].

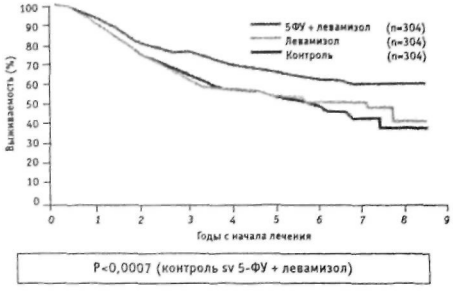



Рис. 2.7.2. Общая выживаемость больных [6].

*Таблица 2.7.1*

Результаты рандомизированного контролируемого исследования адъювантного лечения больных раком ободочной кишки [Moertel C. et al., 1990]

| Показатель | Контроль | Левамизол | 5-ФУ + левамизол |
|---|---|---|---|
| Число больных | 315 | 310 | 304 |
| Рецидивы | **49%** | **48%** | **34%*** |
| Выживаемость | **58%** | **57%** | **71%**** |

P = 0,0001; **P = 0,0064.

*Таблица 2.72*

Результаты рандомизированного изучения адъювантной терапии 5-ФУ + фолиниевая кислота (лейковорин) у больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами (Duke's C)

| Исследование | Число больных | Схема | DFS | | OS | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Лечение | Контроль | Лечение | Контроль |
| Erlichmanri C. и соавт., 1994 | 1497 | 5-ФУ+200 мг/м$^2$ лейковорина | **72%** | **63%** | 83% | **78%** |
| | | | **P<0,0001** | | P-0,03 | |
| O'Connell M. и соавт., 1993 | 309 | 5-ФУ+20 мг/м$^2$ лейковорина | 77% | **64%** | **75%** | **71%** |
| | | | P=0,004 | | P-NS | |

Примечание: DFS- безрецидивная выживаемость; OS- общая выживаемость; Леч. -лечебная группа (5-ФУ + лейковорин); Контр. - контрольная группа (наблюдение); NS - статистически недостоверно.

- левамизол (декарис) принимается по 150 мг/ сут в течение 3 дней каждые 2 нед в течение 12 мес.

Точный механизм действия левамизола в данной схеме неизвестен, предполагается так называемое «иммуномодулирующее» действие.

В Западной Европе стандартной при адъювантном лечении больных раком ободочной кишки считается комбинация 5-ФУ и фолиниевой кислоты (лейковорина). В табл. 2.7.2 представлены результаты рандомизированных исследований с использованием высоких и низких доз фолиниевой кислоты. Вопрос о предпочтительном использовании того или другого варианта пока остается открытым.

Схема 5-ФУ + низкие дозы фолиниевой кислоты:

- фолиниевая кислота (лейковорин) 20 мг/м$^2$ внутривенно с 1-го по 5-й день;

- 5-ФУ 425 мг/м$^2$ внутривенно с 1-го по 5-й день, вводится струйно сразу после фолиниевой кислоты.

Обычно проводится 5 циклов адъювантной терапии с интервалом в 4 нед.

Серьезным недостатком комбинации 5-фторурацила и фолиниевой кислоты является достаточно высокая токсичность, в первую очередь гематологическая и желудочно-кишечная (табл. 2.7.3).

Комбинация 5-ФУ с левамизолом и 5-ФУ с фолиниевой кислотой имеют близкую эффективность [10].

5-ФУ + левамизол - эффективный режим у больных с регионарными метастазами (N+):

- понижается на 40% риск развития рецидива заболевания;
- понижается на 33% риск смерти от рака;
- повышается на 12-15% абсолютная выживаемость.

5-ФУ + фолиниевая кислота - эффективный режим у больных с регионарными метастазами (N+) и возможно без регионарных метастазов (N0):

- понижается на 35% риск развития рецидива заболевания;
- понижается на 22% риск смерти от рака;
- повышается на 11 % абсолютная выживаемость.

Однако в последнее время опубликованы результаты исследования, в котором показано, что 12 мес лечения комбинацией 5-ФУ+ левамизол может быть менее эффективно, чем 6 мес терапией 5-фторурацилом и высокими дозами фолиниевой кислоты [3]. Кроме того, сторонники комбинации 5-ФУ + фолиниевая кислота считают, что 6 мес лечения более приемлемо для больных и проще для системы здравоохранения, чем терапия в течение 1 года. Вместе с тем они признают, что у пожилых больных, а также страдающих выраженной сопутствующей патологией, предпочтение следует отдавать 5-ФУ с левамизолом. Таким образом, в настоящее время в рекомендациях по адъювантному лечению рака ободочной кишки указываются обе схемы лечения.

По общему мнению специалистов, адъювантная химиотерапия должна быть начата в течение первых 5 нед после операции.

В связи с тем, что наиболее частым местом метастазирования рака ободочной кишки является печень, в течение многих лет предпринимаются попытки снижения их частоты с помощью адъювантного использования регионарной портальной перфузии и облучения печени. Первые исследования в этом направлении казались обнадеживающими, однако в дальнейшем крупные исследования группы NSABP, клиник Mayo, не выявили возможности снижения частоты метастазов в печень с помощью регионарной

*Таблица 2.73*

**Частота побочных токсических реакций III и IV степени при химиотерапии 5-ФУ + фолиниевая кислота (лейковорин)**

| **Побочные реакции III-IV ст.** | **Больные,** % |
|---|---|
| Лейкопения (<2000) | 29 |
| Тромбоцитопения (<50000) | 3 |
| Рвота* | 8 |
| Диарея** | 18 |
| Стоматит** | 24 |

По классификации токсических реакций ВОЗ:

* III ст. - рвота, требующая лечения; IV ст. - непереносимая рвота.

** III ст. - непереносимая диарея, требующая лечения; IV ст. - геморрагическая дегидратация.

*** Шст.-язвы в полости рта, возможно употребление только жидкой пищи; IV а. -употребление пищи невозможно.

В Западной Европе и США около половины больных раком ободочной кишки III стадии уже в настоящее время получаютпосле операции адъювантную химиотерапию (табл. 2.7.4).

В нашей стране данных о частоте использования адъювантного лечения при раке ободочной кишки в доступной литературе не обнаружено, однако очевидно, что они значительно ниже.

Современные рекомендации по адъювантному лечению больных операбельным раком ободочной кишки выглядят следующим образом:

| Стадия | Лечение |
|---|---|
| Duke's **A** и **B1*** | операция + наблюдение |
| Duke's B2-3* | операция + наблюдение или химиотерапия (индивидуально) |
| Duke's C | операция + адъювантная химиотерапия (5-фторурацил + фолиниевая кислота (лейковорин) или левамизол (декарис)) |

* Модификация классификации рака ободочной кишки по Duke's:

81 - прорастание эпителиального слоя до мышечного, но мышечный слой не поражен

82 - прорастание эпителиального и мышечного слоев

83 - прорастание эпителиального, мышечного слоев и серозы.

Противопоказанием для адъювантной химиотерапии являются:

- выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, почечная, печеночная, сахарный диабет);
- неконтролируемые воспалительные изменения;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- беременность.

Использование биотерапии с адъювантной целью при раке ободочной кишки представляется очень перспективным. В настоящее время для этого применяются аутологичные вакцины и моноклональные антитела.

Наиболее убедительные данные об эффективности вакцинотерапии были получены в рандомизированном контролируемом исследовании J. Vermorken и соавт. (1997) [11]. В этом исследовании одни больные получали аутологичную вакцину, приготовленную из клеток опухоли больного (4 внутрикожные вакцинации), другие - наблюдались и не получали адъювантного лечения. В табл. 2.7.5 представлены 4-летние результаты этого исследования. Очевидно, что адъювантное применение аутологичной вакцины позволило достоверно снизить частоту рецидивов заболевания, а также число больных, умерших от данной опухоли. Причем эффективность этого метода оказалась сопоставимой с адъювантной химиотерапией.

*Таблица 2.7.4*

**Особенности лечения больных раком ободочной кишки в США с учетом стадии [Jessup M. et al., 1996]**

| Стадия | Операция (%) | Операция + химиотерапия (%) | Химиотерапия (%) |
|---|---|---|---|
| **I** | **94** | **2,0** | **0,2** |
| **II** | 79,9 | **15,8** | **0.2** |
| **III** | 51,8 | **42,8** | **0,1** |
| **IV** | **38,8** | **35,8** | **2,0** |

*Табли*

**Результаты рандомизированного исследования адъювантной аутологичной вакцинотерапии у больных раком ободочной кишки**

| Результаты | все больные (п - 183) | | Duke's B (п - 120) | | Duke's C (п - 63) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | B | A | B | A | B |
| Рецидивы | 25% | 16% | 22% | 10% | 31% | 26% |
| Умершие от рака | 12% | 6% | 7% | 2% | 24% | 15% |

**Примечание:** A - больные контрольной группы (наблюдение); B - группа вакцинотерапии.

Эти результаты были подтверждены при метаанализе 3 рандомизированных исследований на 723 больных [Hoover H. et al.; ASCO, 1999]. При этом у пациентов, получавших вакцинотерапию, констатировано увеличение безрецидивной выживаемости в 1,59 раза и общей выживаемости - в 1,45 раза.

Основными побочными эффектами вакцинотерапии было изъязвление в месте введения (98%), лимфаденопатия (46%) и лихорадка в ближайшие 24 ч (40%).

Серьезным недостатком метода является необходимость приготовления вакцины для каждого больного индивидуально в соответствии с определенными стандартами. Это является причиной ее достаточно высокой стоимости, так как по существу требует производства лекарственного препарата со всеми высокими требованиями по стандартизации и санитарно-гигиеническим условиям. По этой причине в настоящее время этот метод является сугубо экспериментальным.

Дальнейшие исследования в области вакцинотерапии при злокачественных опухолях (особенно с модифицированными универсальными вакцинами) представляются крайне перспективными.

Другим новым и также очень интересным направлением биотерапии при раке ободочной кишки является применение моноклональных антител. Эдреколомаб (панорекс) является мышиным моноклональным антителом к поверхностному антигену аденокарциномы 17-1 A.

В 80-е годы были предприняты первые попытки его клинического использования у больных с метастазами рака желудочно-кишечного тракта. Препарат оказался неэффективным, однако была установлена его низкая токсичность.

В последующем были предприняты попытки его использования с адъювантной целью. При этом была установлена его высокая терапевтическая эффективность у больных операбельным колоректальным раком с метастазами в регионарных лимфатических узлах (стадии Duke's C) [8]. Исследование G. Riethmuller и соавт. (1994) было рандомизированным и включало 189 больных, которые были разделены на основную группу (5 инфузий эдреколомаба в общей дозе 900 мг) и контрольную (наблюдение) [8]. Как видно из рис. 2.7.3 и 2.7.4, применение эдреколомаба позволило достоверно увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных. При этом препарат легко переносился, и его применение сопровождалось ограниченным числом побочных эффектов, наиболее значимыми из которых были анафилактические реакции на чужеродный белок (1,8%).

Препарат эдреколомаб (панорекс) разрешен для клинического использования с адъювантной целью у больных раком ободочной кишки в Германии. В нашей стране препарат эдреколомаб (панорекс) пока не зарегистрирован.

Несомненным преимуществом моноклональных антител перед химиотерапией является возможность терапевтического воздействия на неделящиеся клетки в фазе G0, которые обычно нечувствительны к цитостатикам. По этой причине чрезвычайно интересным представляется комбинирование стандартной химиотерапии с моноклональными

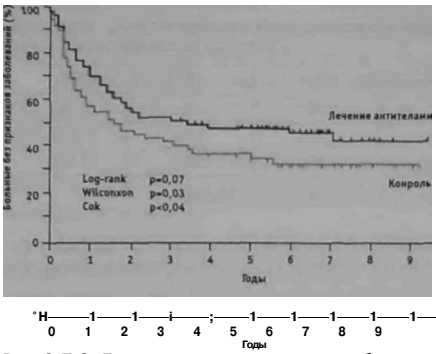



Рис. 2.7.3. Безрецидивная выживаемость больных (7 лет наблюдения) (Riethmulteretal., JCO, 1998).

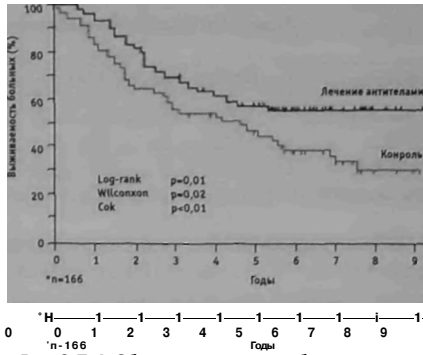



Рис. 2.7.4. Общая выживаемость больных (7 лет наблюдения) (Riethmulleretal., JCO, 1998)

антителами. Подобное исследование проводится в настоящее время в 250 онкологических центрах мира.

В последние годы арсенал цитостатических препаратов, эффективных при раке ободочной кишки, пополнился рядом цитостатиков: специфическим ингибитором тимидилат-синтетазы ралтитрексидом (томудекс), ингибитором топоизомеразы I иринотеканом (кампто), платиновым аналогом третьего поколения - оксалиплатином (элоксатин), селективным опухолеактивируемым фторпиримидином капецитабином (кселодой) и комбинированным препаратом фторафура и урацила - УФТ. Эти препараты в настоящее время интенсивно изучаются как в монорежиме, так и в комбинации, в том числе в качестве адъювантного лечения.

Предварительные результаты свидетельствуют, что, вероятно, в ближайшем будущем в стандартное адъювантное лечение больных раком ободочной кишки будет внесены коррективы.

Таким образом, суммируя приведенные выше данные, можно заключить, что сегодня адъювантная терапия должна проводиться после операции всем больным раком ободочной кишки с регионарными метастазами (N+), так как позволяет достоверно увеличивать показатели общей и безрецидивной выживаемости. Вопрос о целесообразности проведения адъювантного лечения больным без регионарных метастазов (N0) решается индивидуально. Это означает, что химиотерапию целесообразно проводить при наличии других неблагоприятных прогностических признаков:

- молодой возраст пациента;
- неблагоприятные прогностические гистологические признаки (прорастание стенки кишки, низкая дифференцировка);
- неуверенность хирурга в радикальности вмешательства;
- повышение уровня раковоэмбрионального антигена выше нормы через 4 нед после операции.

## Литература

1. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге / Под ред. проф. В.М. Мерабишвили. - СПб. - 1996. - 215 с.

2. *Cohen A., Minsky B., Schilsky R.* Cancer of the colon. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. - 5th ed. / Ed. by V. DeVita, S. Hellmann, S. Rosenberg; Chapter 32, pp. 971-1251, Pippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.

3. *FigueredoA., Fine S.,MarounJ., Walker-Dilks C, WongS.* Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Adjuvant therapy for stage III colon cancer following complete resection. Cancer prevention and control, 1997, 1 (4):304-319.

4. *Hill* M.j *Cunningham D.* Gastrointestinal cancer. In: Textbook of medical oncology. 2-nd ed. / Ed. by F. Cavalli, H. Hanson, S. Kaye; Martin Dunitz Ltd, London, 2000, p. 271-307.

5. *Jessup M., McGinnis L., Steele G. et al.* The National Cancer Data Base Report on colon cancer. - Cancer. National Cancer Data Base Annual Review of Cancer Patient Care. - 1996.]

6. *Moertel C et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. - New Engl. J. Medicine, 1990, 322: 352-358.

7. *Pazdur R., Coia L., Wagman L.* Colorectal and anal cancer. In: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 1st ed. / Ed. By R. Pazdur, L. Coia, W. Hoskins, L. Wagman. PRR, Huntington, NY, 1996/1997, p. 55-75.

8. *Riethmuller G. et al.* Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Duke's C colorectal carcinoma. German Cancer Aid 17-1A Study Group. Lancet 1994, 343 (8907): 1177-1183.

9. *Williams N.. NotrhoverJ.M.,Arnott S.J., Jass J.R.* Colorectal tumors. In: Oxford Texbook of Oncology / Ed. by M. Peckham, H. Pinedo, U. Veronesi; Oxford Medical Press, 1995, vol. 1, P. 1133-1168.

10. *Wolmark N. et al.* The relative efficacy of 5-FU + leucovorin, 5-FU + levamisole and 5-FU + leucovorin + levomisole in patients with Duke's B and C carcinoma of the colon: first report of NSABP C-04. Proc of ASCO, 1996, p. 205 (abstr. 460).

11. *Vermorken J. et al.* Randomized phase III trial of active specific immunotherapy versus control in patients with Duke's B2, B3 or C colon cancer. Proc. of ASCO, 1996, p. 201 (abstr. 444).

# Глава 8
# Химиолучевое лечение рака прямой кишки

*СВ. Канаев*

При использовании одного хирургического метода 5-летняя выживаемость больных раком прямой кишки, по данным французских авторов, составила при I стадии порядка 85%, II - 60% и III - 40% [13]. По мнению онкологов из клиники Mayo, эти показатели находятся в пределах 85-90, 70-75 и 35-40% соответственно, а при IV стадии заболевания - ниже 5% [10]. По сведениям, полученным из раковых регистров [5] и результатов рандомизированных исследований [18], 5-летняя частота локальных рецидивов у пациентов, подвергнутых только оперативному вмешательству, колеблется от 20 до 30% [5, 18]. Как свидетельствует обзор большого числа литературных наблюдений, 5-летняя частота локорегионарных рецидивов в случаях, если используется лишь хирургический метод, в I стадии заболевания находится в пределах 5-15%, II - 20-30%, III - 20-50% [15]. J. Террег и соавт. приводят следующие сведения о 5-летней частоте рецидивов рака прямой кишки после одного хирургического лечения в соответствии с модифицированной классификацией Astler-Coller: B2(T3N0) - 22%, B3(T4N0) - 53%, C2(T3N1-2) - 47%, C3(T4N1-2)-67% [19].

Учитывая изложенное, становится вполне понятным, что клиницисты вынуждены искать адъювантные методы лечения, которые могли бы улучшить выживаемость пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки. Одним из вариантов, в принципе способных повысить отдаленные результаты, является адъювантное химиолучевое лечение. В 1960-1970 гг., когда собственно и начиналась эра химиолучевого лечения, исходили из весьма простого и, конечно, справедливого до сих пор положения - облучение необходимо использовать, чтобы воздействовать на опухоль и пути ее непосредственного распространения, т.е. зоны регионарного лимфогенного метастазирования, в целях обеспечения местной эрадикации опухоли, а химиотерапия должна способствовать уничтожению субклинических метастазов. В настоящее время нет оснований считать эту концепцию несовременной [3]. Характеристика основных взаимодействий между ионизирующей радиацией и цитостатиками, наиболее часто употребляемых при химиолучевом лечении, представлены в табл. 2.8.2.

Комбинация 5-фторурацила (5-ФУ) и лейковорина (ЛВ) (режим Mayo - внутривенные инъекции 5-ФУ и лейковорина в низкой дозе 5 дней с интервалами в 4-5 нед) достоверно увеличивает выживаемость больных и используется наиболее часто в качестве стандарта лечения. Альтернативой комбинации 5-ФУ/ЛВ в настоящее время может служить комбинация УФТ/ ЛВ для перорального применения (иссл. CA146-011, CA146-012). Данная комбинация представляет собой удачную модификацию терапевтической схемы за счет замены внутривенних вливаний препаратами, активными при пероральном применении, обеспечивающими более длительную терапевтическую экспозицию и дополнительное удобство для больных. Вследствие этого стало возможным исключительно пероральное лечение метастатического рака толстой/прямой кишки схемой УФТ/ЛВ, что согласуется с интересами самих больных, предпочитающих пероральную паллиативную химиотерапию внутривенному лечению.

*Таблица 2.8.1*

Основные потенциальные взаимодействия между ионизирующей **радиацией и цитостатинэми [3]**

| |
|---|
| Изменения в выживаемости клеток |
| Задержка репарации (сублетальное или потенциально летальное повреждение) |
| Цитокинетический эффект |
| Селективная токсичность, зависящая от фазы клеточного цикла |
| Селективная токсичность для гипоксических клеток |
| Задержка клеточной репопуляции |
| Уменьшение опухолевой массы и увеличение оксигенации |
| Увеличение апоптоза |
| Пространственное взаимодействие |
| Фармакомодуляция внутриклеточной концентрации цитостатика ионизирующей радиацией |

*Таблица 2.8.2*

**Характеристики, полученные in vitro, основных цитостатиков, используемых при химиолучевом лечении [3]**

| Показатель | **Гидрокси-мочевина** | **Митомицин С** | **Этопозид** | **5-ФУ** | **Цисплатин** | **Карбоплатин** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Механизмы влияния | Ингибитор нуклеотидной синтетазы | Алкили-рующий агент | Ингибитор топо-изомеразы II | Ингибитор тимидилата | Алкили-рующий агент | Сравнимы с цисплатином |
| Влияние на клеточный цикл | Клетки в S-фазе | Клетки в цикле | Только на клетки в цикле | | , | , |
| Изменения в выживаемости клеток | Да | Да | Да | Да | Да | Да |
| Репарация | ПЛП | Нет | СП | Нет | ПЛП(СП) | ПЛП |
| Влияние на гипоксию | Нет | Сильное | Нет | Нет | Возможна реоксигенация | Возможна реоксигенация |
| Оптимальный режим | | Предпочти-тельно до облучения | Во время и после облучения | Предпочти-тельно после облучения и пролонги-рование | Предпочти-тельно до облучения | Предпочти-тельно до облучения и пролонги-рование |
| Комбиниро-ванный эффект | " | Возможен дополнитель-ный эффект | Возможен дополнитель-ный эффект | Возможен дополнитель-ный эффект | Возможен дополнитель-ный эффект | Возможен дополнитель-ный эффект |

**Примечание:** ПЛП- потенциально летальные повреждения; СП - сублетальные повреждения.

«Результаты этих двух основополагающих исследований показывают, что схема УФТ/ЛВ является эквивалентной схеме 5-ФУ/ ЛВ (схема клиники Майо) в отношении общей выживаемости больных и других критериев, использовавшихся в испытании».

Проведенные исследования также показали, что схема УФТ/ЛВ переносится гораздо лучше, чем схема 5-ФУ/ЛВ, применяемая внутривенно (режим Mayo). В обоих исследованиях отмечалось значительное снижение частоты мукозитов, стоматитов, нейтропении и фебрильной нейтропении среди больных, получавших лечение схемой УФТ/ЛВ. Больным, получавшим 5-ФУ/ЛВ внутривенно, требовалась более интенсивная поддерживающая терапия (применение противорвотных препаратов и парентеральных антибиотиков). Противоопухолевое действие было сходным для групп

летения в обоих испытаниях, средние сроки выживаемости (медиана) также были одинаковыми.

При сходной эффективности лучший профиль безопасности для пероральной схемы УФТ/ЛВ показывает, что этот режим лечения обеспечивает лучший терапевтический индекс.

Появление новых цитостатиков (таксаны, гемцитабин, ингибиторы топомеразы I, тирапазамин, УФТ и др.) открывает большой простор для исследований по оптимизации химиолучевого лечения.

В настоящее время благодаря рандомизированным исследованиям, выполненным в основном в США (табл. 2.8.3), вполне удовлетворительно разработана схема послеоперационного химиолучевого лечения рака прямой кишки. В принципе недостатки такого подхода состоят в следующем: происходит задержка начала адъювантного лечения; уменьшается радиочувствительность резидуальных опухолевых клеток, ибо до операции оксигенация значительно лучше и клетки рака прямой кишки имеют, примерно, в 3 раза большую чувствительность к радиации, чем гипоксические клетки из-за развития фиброза после хирургического вмешательства; увеличивается токсичность облучения из-за фиксации петель тонкой кишки в тазу [2, 15]. Кроме того, такой вариант лечения не может способствовать увеличению резектабельности локально нерезектабельных опухолей. Лечение фактически разделяется на две фазы: совместное использование химиотерапии (чаще всего фторурацила) и ионизирующей радиации для оптимизации локального контроля путем суммирования эффекта этих методов и затем добавочные курсы химиотерапии с целью уменьшения рецидивирования.

*Таблица 2.83*

**Рандомизированные исследования, проведенные в США, по сравнительной оценке различных методов лечения рака прямой кишки (Duces B и C)**

| Вариант лечения | Облучение (СОД Гр/фракции) | Химиотерапия | 5-летняя частота локальных рецидивов (%) | 5-летняя выживаемость | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | безрецидивная | общая |
| GITSG 7175 [6,7] | | | | | |
| Операция | - | - | 24 | 46 | 45 |
| Операция + облучение | 40-48 Гр (20-25 фракций) | - | 20 | 52 | - |
| Операция + химиотерапия | - | 5-<W/methyl-CCNU | 27 | 54 | - |
| Операция + облучение + химиотерапия | 40-44 Гр (20-25 фракций) | 5-ФУ/тег.пу1-CCNU | 11 | 70 | 58 |
| Mayo Clinic/NCCTG 79-47-51 [11]: | | | | | |
| Операция + облучение | 45-50 Гр (25-28 фракций) | - | 25 | 38 | 48 |
| Операция + облучение + химиотерапия | 45-50 Гр (25-28 фракций) | 5-Оу/methyl-CCNU | 13,5 | 58 | 58 |

**Примечание:** СОД - суммарная очаговая доза; methyl CCNU - семустин; GITSG - Gastrointestinal Tumor Study Group; NCCTG - North Central Cancer Treatment Group.

Однако несомненны и преимущества послеоперационного химиолучевого лечения, ибо благодаря хирургическому вмешательству достоверно определяются степень распространенности опухолевого процесса и прогностические факторы (глубина инвазии опухоли в стенку кишки с распространением или без распространения на соседние структуры, промежностная инвазия, число пораженных лимфатических узлов, наличие или отсутствие опухолевых клеток в хирургических краях раны, выраженность сосудистой и лимфатической инвазии, степень гистологической дифференцировки и плоидности опухолевых клеток) [10].

Как уже упоминалось, наиболее интенсивно проблема послеоперационного химиолучевого лечения разрабатывалась в США. Рандомизированное исследование GITSG 7175 показало (см. табл. 2.8.3), что наиболее высокие показатели безрецидивной (p=0,009) и общей выживаемости (p=0,005), а также локального контроля достигаются при использовании послеоперационного химиолучевого лечения [6, 7]. В этом исследовании 5-ФУ вводился в 1-й и 3-й дни облучения, а затем терапия 5-ФУ и семустином (8 курсов) продолжалась примерно 1,5 года.

Данные, полученные в протоколе GITSG 7175, были полностью подтверждены (табл. 2.8.3) и в другом рандомизированном исследовании, где установлено достоверное повышение 5-летней безрецидивной с 38 до 58% (p=0,002) и общей выживаемости с 48 до 58% (p=0,025), а также локального контроля с 75 до 86,5% (p=0,04) при послеоперационном химиолучевом лечении по сравнению с применением только одного облучения соответственно [11]. Здесь 5-ФУ вводился на первой и пятой неделе радиотерапии, один курс 5-ФУ + семустин назначался до начала облучения, а когда оно было завершено, проведен еще один курс 5-ФУ + семустин.

Как выяснилось в рандомизированном исследовании NCCTG 86-47-51, способ применения 5-ФУ играет важную роль. Так, если использовать постоянную внутривенную инфузию 5-ФУ (225 мг/м$^2$ каждые 24 ч в течение недели, т.е. давалось 1575 мг/м$^2$ 5-ФУ в последнюю неделю облучения), а не его струйное введение (500 мг/м$^2$ - 3 инъекции на первой и четвертой неделе облучения), то 5-летняя безрецидивная выживаемость возрастает с 53 до 63% (p=0,01), а общая с 60% до 70% (p=0,005) [16]. В NCCTG 86-47-51 [16] также было продемонстрировано, что введение 5-ФУ с methyl-CCNU не способно улучшать отдаленные результаты, достигаемые при использовании одного 5-ФУ (табл. 2.8.4) [16].

Необходимо отметить, что послеоперационное химиолучевое лечение сопровождается достаточно серьезными осложнениями со стороны как системы крови, так и желудочно-кишечного тракта. Причем, иногда степень токсичности химиолучевого лечения бывает настолько тяжелой, что даже приводит к летальному исходу (табл. 2.8.5).

С целью уменьшения токсичности послеоперационной лучевой терапии необходимо использовать только 4-польную систему облучения, поскольку приходится формировать весьма большой радиационный объем. Это объясняется особенностями рецидивирования рака прямой кишки после так называемого куративного (радикального) хирургического вмешательства (рис. 2.8.1) [9]. Варианты расположения радиационных полей после низкой передней резекции и брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки представлены на рис. 2.8.2 и 2.8.3 [14].

Несмотря на все недостатки послеоперационного химиолучевого лечения, ведущие профессора США [15] в области радиационной онкологии, специально занимающиеся проблемой рака прямой кишки, считают, что в случаях Duke's B и C операция плюс химиолучевое лечение являются наиболее эффективным методом оказания помощи больным раком прямой кишки [15].

*Таблица 2.8.4*

**Сравнительная оценка различных методов лечения рака прямой кишки (Duces B и C) поданным NCCTG 86-47-51 (North Central Cancer Treatment Group) и Norwegian Radium Hospital**

| Вариант лечения | Облучение (СОД Гр/фракции) | Химиотерапия | 5-летняя частота локальных рецидивов (%) | 5-летняя выживаемость | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | безрецидивная | общая |
| NCCTG 86-47-51 [16] s | | | | | |
| Операция + облучение + химиотерапия (болюс 5-FU) | 45-54 Гр (25-30 фракций) | 5-<W±methyl-CCNU | 12 | **53** | **60** |
| Операция + облучение + химиотерапия (постоянная инфузия 5-FU) | 45-54 **Гр (25-30** фракций) | 5-0y±methyl-CCNU | 8 | **63** | **70** |
| Norwegian Radiurr Hospital [20]: | | | | | |
| Хирургическое лечение | — | — | 30 | **46** | **50** |
| Операция + облучение + химиотерапия | 46 Гр (23 фракции) | 5-ФУ | 12 | **64** | **64** |

**Примечание:** СОД - суммарная очаговая доза; methyl-CCNU - семустин.

*Таблица 2.8.5*

**Характеристика токсичности послеоперационной химиолучевой терапии**

| Исследование | Тяжесть осложнений | | Токсичность, связанная со смертью (%) |
|---|---|---|---|
| | г III степень (%) | | |
| | Гематологические | Диарея | |
| **GITSG** [6,7] | **26** | **35** | **4** |
| Mayo Clinic/NCCTG **79-47-51 [11]** | **33** | **41** | |

**Примечание:** GITSG - Gastrointestinal Tumor Study Group; Mayo Clinic/NCCTG - North Central Cancer Treatment Group.

В западных странах выполнен ряд так называемых скрининговых исследований *n>* применению предоперационного химиолучевого лечения (табл. 2.8.6). Эти работы свидетельствуют об эффективности такого подхода. EORTC (European Organisation for Reseach and Treatment of Cancer) проводитрандомизированное исследование по сравнительной оценке предоперационного облучения и химиолучевого лечения (облучение в суммарной очаговой дозе 45 Гр за 5 недель + фторурацил с лейковорином), окончательные результаты которого пока еще не опубликованы [ 1 ]. Преимущества предоперационного химиолучевого лечения состоят в следующем: сокращается размер опухоли и улучшается резектабельность; падает жизнеспособность опухолевых клеток, что, в частности, способствует уменьшению имплантационного метастазирования (см. рис. 2.8.1); существенно снижается токсичность для желудочно-кишечного тракта ввиду отсутствия выраженной фиксации петель тонкой кишки в тазу.

Однако предоперационному химиолучевому лечению свойственен и ряд недостатков: происходит задержка в выполнении хирургического вмешательства на 4-8 нед;

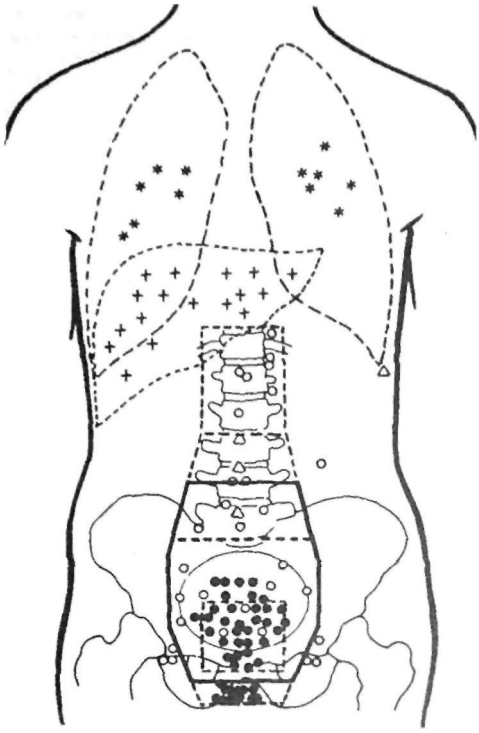


**Рис. 2.8.1. Локализация рецидивов после «куративных» операций при раке прямой кишки, установленная при повторных хирургических вмешательствах [9].**

• -локальные рецидивы;
О - рецидивы в лимфатических узлах;
Д - имплантационные рецидивы;
* - метастазы в легких;
\+ - метастазы в печени.

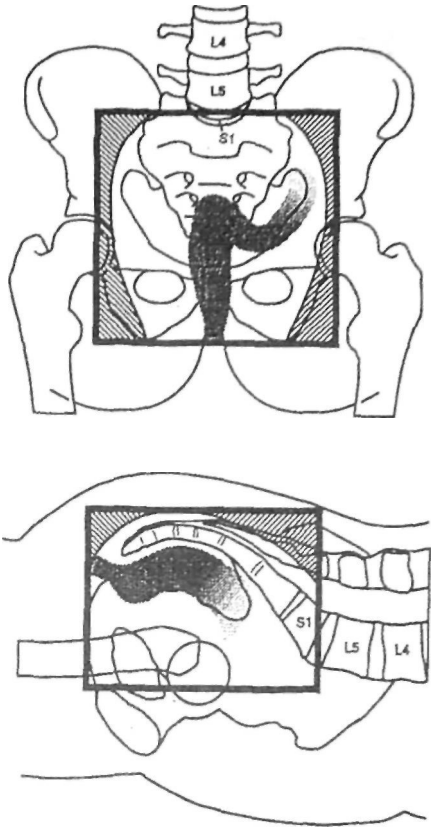
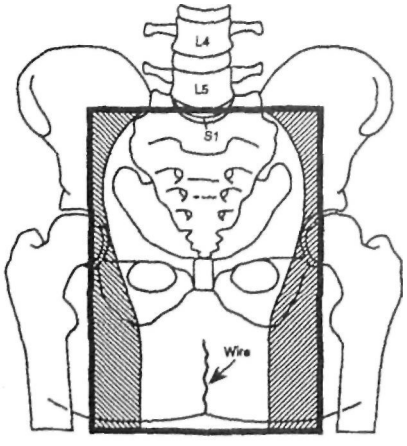



**Рис. 2.8.2. Расположение радиационных полей после низкой передней резекции у больных раком (T3N1M0, 8 см от зубчатой линии) прямой кишки [14].**



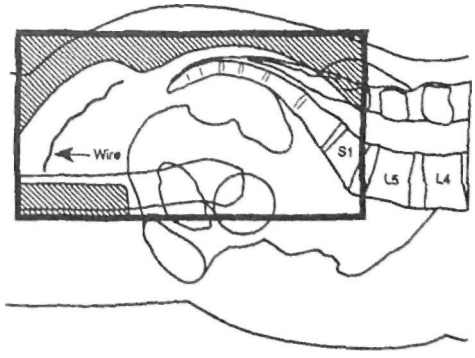




**Рис. 2.8.3. Расположение радиационных полей после брюшно-промежностной экстирпации у больных раком (T3N1M0, 2 см от зубчатой линии) прямой кишки [14].**

*Таблица 2.8.6*

**Исследования по оценке эффективности предоперационного химиолучевого лечения рака прямой кишки**

| Авторы | Число больных | Длительность прослеживания (мес) | Характеристика опухоли | Лечебный режим | Эрадикация опухоли (%) | Предоперационная токсичность (степень III) | Локальные рецидивы (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gran A. et al. [8] | 32 | 24 | T3 | 50,4 Гр 5-ФУ+ЛВ | 9 | 25 | - |
| Stryker S. et al. [17] | 30 | 39 | T3 **или** N+ | 45-50 Гр 5-ФУ - продолжительная инфузия + ММС | | 23 | 4 |
| Chari R. et al. [4] | 43 | 25 | T2-3 | 45 Гр 5-ФУ + CDDP | 27 | 21 | 5 |
| Magnin V. et al. [12] | 66 | 54 | T3 | 45 Гр 5-ФУ + LV | 18 | 9 | 4 |

Примечание: LV- лейковорин; ММС - митомицин; C0DP - цисплатин.

добавочные технические трудности во время операции; проблемы, связанные с заживлением послеоперационной раны; неточность в стадировании опухолевого процесса.

Несомненно, что только дальнейшие рандомизированные исследования помогут ответить на вопрос о том, какой вариант адъювантного химиолучевого лечения более предпочтителен - до или послеоперационный - при раке прямой кишки.

## Литература


1. *BossetJ.F.,PavyJJ., BollaM. et al.* Four arms phase HI clinical trial forT3-4 resectable rectal cancer comparing preoperative pelvic irradiation to preoperative irradiation combined with fluorouracil and leucovorin with or without postoperative adjuvant chemotherapy. EORTC Radiotherapy Co-operative Group. Protocol n°22921. EORTC Data Center - Brussels, 1992.

2. *Bossett J.F., Maingon P.* Adujvant chemoradiation for rectal cancer// In: Concomitant Chemoradiaton: Current Status and Future/ Ed. Mornex F., Mazeron J.J., Droz J.P., Marty M., Elsevier. - Paris, 1999. - P. 149-155.

3. *Bourhis J., Mornex F.* The biological basis for chemoradiation/ / Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future/ Ed. Mornex F., Mazeron J.J., Droz J.P., Marty M., Elsevier. - Paris, 1999.-P. 16-25.

4. *Chari R.S., TylerD.S.,AnscherM.Y. et al.* Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum// Ann. Surg. - 1995. - Vol. 221. - P. 778-787.

5. *Faiure J., Milan* C, *Meny B.* Risque de recidive locoregionale apres exerese d'un cancer du rectum// Ann.Chir, - 1994 - Vol. 6. - P. 520-524.

6. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma// N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 1465-1472.

7. Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer// N. Engl. J. Med. - 1986. - Vol. 315. - P. 1294-1295.

8. *Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M. et al.* Preliminary results of pre-operative 5-fluorouracil (5-FU). low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer// Dis Colon Rectum. - 1997. - Vol. 40. - P. 515-522.

9. *Gunderson L.L., Sosin H.* Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: Clinicopathologic correlation and implication for adjuvant therapy// Cancer (Philand.). - 1974. - Vol. 34. - P. 1278-1287.

10. *Hobday T.J., Erlichman* C: Colorectal Cancer. In: Prognostic Factors in Cancer. 2nd.ed Ed. Gospodarowicz M.K. et al. - N.Y.: Wiley-Liss, 2001. - P. 267-279.

11. *Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma/ / N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 324. - P. 709-715.

12. *Magnin V., Bosset J.F., Mantion G., Pelissier E*'. Preoperative combined irradiation (XRT) and chemotherapy (CT) in resectable T3 rectal cancer [abstract]// Europ. J. Surg. Oncol. - 1998. - Vol. 24.-P. 199.

13. *Malafosse M, Fourtanler G.* Le traitement des cancers du rectum. Monogmphies de I'Association fran3aise de chirurgie. - Paris: Doin., 1987.

14. *Minsky B.D.* Rectal Cancer// Textbook of Radiation Oncology/ Ed, Leibel S.A., Phillips T.L. - Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1998. - P. 686-701.

*IS.Myerson R.J'.,Mohiudden M., Rich T.A.* Rectal Cancer// Clinical Radiation Oncology/ Ed. Gunderson L.L. and Tepper J.E. - N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. - P. 728-747.

16. *O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fiuorouracil with radiation therapy after curative surgery// N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 331. - P. 502-507.

17. *Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A. et al.* Preoperative «chemoradiation» for stage II and II rectal carcinoma// Arch. Surg.- 1996.-Vol. 131. - P. 514-519.

18. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer/ / N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 980-987.

19. *Tepper J.E..Cohen A.M., Wood W.C. et al.* Postoperative radiation therapy of rectal cancer// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1987. - Vol. 13. - P. 5-10.

20. *Tveit KM., Guldvog I., Hagen S. et al.* Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer/ / Brit. J. Surg. - 1997. - Vol. 84. - P. 1130-1135.

# Глава 9
# Химиотерапия метастатического колоректального рака

*Н.И. Переводчикова*

Ежегодно в мире регистрируется около 800 тысяч больных колоректальным раком и около 440 тысяч смертей от этого заболевания. В 1999 г. в России выявлено более 46 тысяч новых случаев колоректального рака. Среди больных с впервые диагностированным колоректальным раком 25% уже имеют отдаленные метастазы, а у 50% оперированных больных в разные сроки после операции возникают рецидивы и метастазы.

Очевидно, что контингент больных с метастатическим колоректальным раком, нуждающихся в противоопухолевой терапии, весьма значителен, что определяет актуальность проблемы лекарственного лечения этого заболевания.

За последнее десятилетие изменились подходы к лечению колоректального рака.

С усовершенствованием методов скрининга, в частности с использованием эндоскопии и метода гемокульта появилась реальная возможность ранней диагностики, что расширило возможности комплексного лечения. Усовершенствование хирургической техники, повышение процента сохранных операций, оперативное лечение метастазов в печень и в легкие, использование адъювантной химио- и лучевой терапии способствовало улучшению результатов лечения больных колоректальным раком.

Метастазы в печень, возникающие более чем у половины больных колоректальным раком, у части из них могут быть успешно оперированы, и по ряду статистик возможно пятилетнее выживание до 25% таких больных.

Колоректальный рак является относительно резистентной к воздействию цитостатиков опухолью. В течение длительного периода времени единственными препаратами, активными при этой форме злокачественных опухолей, оставались антиметаболиты из группы фторпроизводных пиримидина - 5-фторурацил (5-ФУ), вошедший в практику еще в 60-е годы, и его производные, в частности фторафур (тегафур). Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция (лейковорина) позволила несколько увеличить их противоопухолевую активность, однако эффективность химиотерапии диссеминированного колоректального рака оставалась в пределах 20-30%, причем обычно удавалось получить лишь частичную регрессию опухоли, т.е. частичную ремиссию продолжительностью 4-6 мес.

В девяностых годах в практику почти одновременно вошли принципиально новые препараты, обладающие противоопухолевой активностью при колоректальном раке - ингибитор топоизомеразы I - иринотекан (Кампто), производное платины III поколения оксалиплатин (Элоксатин), ралтитрексед (Томудекс, а также новые пероральные фторпиримидины - UFTH капецитабин (Кселода).

Интенсивное клиническое изучение этих препаратов показало, что их использование в составе лекарственных комбинаций и последовательное применение последних позволяет не только повысить общую эффективность химиотерапии больных метастатическим колоректальным раком, но и увеличивает их шансы на продление жизни.

Медиана выживаемости больных метастатическим колоректальным раком, которая при чисто симптоматической терапии составляла лишь 8 месяцев, при химиотерапии с использованием комбинации 5-ФУ/лейковорин увеличила- 12 месяцев, при использовании современной химиотерапии комбинациями, включающими Кампто и оксалиплатин, повысилась до 15-17, а при последовательном применении этих комбинаций, содержащих Кампто либо оксалиплатин, возросла до 20 мес.

Молекулярно-биологические исследования позволили определить новые мишени для молекулярно-нацеленной, или, как ее принято называть, таргетной терапии колоректального рака. Установлена роль эпидермального фактора роста (EGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в опухолевой прогрессии и их ингибиторы уже испытываются в клинике, так же как и ингибиторы циклооксигеназы 2. Интенсивные исследования в области усовершенствования методов лечения больных колоректальным раком позволяют надеяться на дальнейшее расширение терапевтических возможностей при этом заболевании.

## 5-фторурацил (5-ФУ)

5-ФУ не потерял своего значения и в наши дни, оставаясь основой лекарственной терапии колоректального рака. Больным первично-диссеминированной опухолью, не получавшим адъювантную химиотерапию после радикальной операции, а также больным, у которых диссеминация возникла через значительный промежуток времени после окончания адъювантной химиотерапии 5-ФУ с с лейковорином (5-ФУ/ЛВ), 5-ФУ может быть назначен в комбинации с ЛВ по одной из приведенных в табл. 2.9.1 методик. Использование приведенных терапевтических режимов в качестве первой линии химиотерапии позволяет получить эффект (чаще частичный) у 23-42% больных с диссеминированным колоректальным раком, причем медиана их выживаемости составляет 10-11,7 месяцев [1]. Мета-анализ 9 рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты применения 5-ФУ и 5-ФУ/ЛВ, показал, что добавление лейковорина усиливает противоопухолевую активность 5-ФУ (1 1 и 22% соответственно), не улучшая выживаемость больных [21.

*Таблица 2.9.1*

**Наиболее часто используемые терапевтические режимы 5-ФУ ± лейковорина (ЛВ)**

| Терапевтический режим | Дозы 5-ФУ и ЛВ | Периодичность |
|---|---|---|
| Режим клиники Mayo | 5-ФУ - 425 мг/м$^{г}$ в/8 1-5 ДНИ<br>ЛВ - 20 мг/V в/в **1-5** дни | Каждые 28 дней |
| Режим Machover | 5-ФУ - 375 мг/м$^{г}$ в/в 1-5 дни<br>ЛВ - 200 **мг/м$^{г}$** в/в 1-5 дни (за **1** час до 5ФУ) | Каждые 28 дней |
| Режим de Gramont | 5-ФУ - 400 мг/м$^{г}$ в/в струйно 1 день<br>5-ФУ - 600 мг/м$^{2}$ 22 часовая инфузия 1(2) дни<br>ЛВ - 200 мг/м$^{г}$ 2 часовая инфузия до 5ФУ | Еженедельно 6 недель |
| Режим Lookich | 5-ФУ - 200 мг/мУсутки постоянная инфузия в течение 6-8 нед. | Постоянная инфузия 6-8 недель |
| Режим высоких доз | 5-ФУ - 2,5 г/м$^{!}$ инфузия в течение 24 часов | Еженедельно |
| Режим AI0 | 5-ФУ - 2,6 г/м$^{!}$ инфузия 24 часа<br>ЛВ - 500 **мг/м$^{г}$** | Еженедельно или 1 раз в 2 нед. |

Учитывая специфичность действия 5-ФУ в S фазе и короткий период полураспада этого препарата, обосновано длительное постоянное введение 5-ФУ, т.к. одномоментно в S фазе находится лишь 3% клеток колоректального рака.

Максимально переносимая доза 5-ФУ при еженедельном введении в течение 24 часов составляет 2,6 г/м$^2$, а при введении в течение 48 часов - 3,5 г/м$^2$.

Сравнение режима клиники Mayo (5-ФУ - 425 мг/м$^2$ + ЛВ - 20 мг/м$^2$ струйно ежедневно с 1 по 5 дни) и режима De Gramont (5-ФУ - 400 мг/м$^2$ струйно, затем 600 мг/м$^2$ 22 часовая инфузия 1, 2 дни + ЛВ - 200 мг/м$^2$) с другими терапевтическими режимами, основанными на суточной инфузии высоких доз 5-ФУ, показало достоверно бульшую эффективность инфузионного введения 5-ФУ (табл. 2.9.2, 2.9.3). В современных терапевтических режимах чаще всего используют длительные (22-48 часов) инфузии 5-ФУ с ЛВ, вводимые еженедельно. Исследование EORTC показало, что такой режим имеет преимущества как по непосредственной эффективности, так и по выживаемости больных (табл. 2.9.3). Как правило, все режимы комбинированной химиотерапии с использованием новых цитостатиков строятся на основе 5-ФУ, чаще в сочетании с ЛВ.

## Пероральные фторпиримидины

Одним из первых препаратов этой группы был фторафур (тегафур), созданный под руководством С.А. Гиллера еще в семидесятые годы. Применение этого препарата в дозах 800-1000 мг/м$^2$ перорально ежедневно позволяет поддерживать постоянную концентрацию 5-ФУ в сыворотке крови, т.е. основным действующим началом при использовании фторафура является 5-ФУ. Рандомизированное исследование по сравнению эффективности фторафура и комбинации фторафура с ЛВ, что лейковорин в дозе 500 мг/день увеличивает противоопухолевую активность фторафура при колоректальном раке без увеличения выживаемости. При этом использование ЛВ увеличивает токсичность фторафура, почему циклы комбинации

*Таблица 2.9.2*

**Результаты применения двух режимов 5ФУ + ЛВ при колоректальном раке (рандомизированы 433 больных) [3].**

| Терапевтический режим | Эффект | Выживаемость без рецидива (медиана) | Токсичность III-IV степени |
|---|---|---|---|
| Режим клиники Mayo | 14,4% | 22 нед | 21% |
| Режим de Gramont | 32,6% | 27,6 нед | 9% |

*Таблица 2.9.3*

**Сравнение 24-часовой инфузии высоких доз 5ФУ/Лв и болюсного введения 5ФУ + ЛВ при колоректальном раке (исследования E0RTC и AI0) (оценены 303 больных) [4].**

| Терапевтический режим | Эффект | Выживаемость без рецидива (медиана) |
|---|---|---|
| 5ФУ 2,6 г/м$^2$<br>24-часовая инфузия еженедельно | 10% | 4,4 мес |
| 5ФУ 2,6 г/м$^1$<br>24-часовэя инфузия еженедельно<br>Ла 500 мг/м$^r$ | 20% | 6,4 мес |
| 5ФУ 425 мг/м$^r$ 1-5 ДНИ<br>Лв 20 мг/м$^r$ 1-5 дни | 11% | 4 мес |

фторафура с ЛВ сокращаются по сравнению с циклами одного фторафура с 21 *до* 18 дней [5].

Препарат УФТ представляет собой комбинацию урацила и тегафура в молярном соотношении 4:1. Используется в суточной дозе 300 мг/м$^2$, разделенной на 3 приема ежедневно в течение 14-28 дней с интервалом между циклами 7-14 дней.

Урацил, блокируя действие дигидропиримидиндегидрогеназы, обеспечивает абсорбцию тегафура и поддержание концентрации 5-ФУ в плазме крови. При сравнительном рандомизированном изучении УФТ в сочетании с лейковорином и парэнтерального 5-ФУ/ЛВ в режиме клиники Mayo была доказана равная противоопухолевая активность обеих комбинаций [6].

Капецитабин (Кселода) - карбамат фторпиримидина, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, также превращается в 5-ФУ путем сложных ферментных реакций. Основной особенностью препарата является преимущественная активация его в опухоли, где концентрация ключевого для этого процесса фермента тимидин фосфорилазы выше, чем в нормальной ткани. Исследование продукта метаболизма капецитабина 5-ФУ показало, что содержание 5-ФУ в ткани колоректального рака выше по сравнению с нормальными окружающими тканями в 3,2 раза и в 21,4 раза выше, чем в плазме [7]. В рандомизированном исследовании, включавшем 605 больных с распространенным колоректальным раком, сравнивалась эффективность капецитабина и комбинации 5-ФУ/ЛВ в режиме Mayo, причем была отмечена достоверно большая эффективность капецитабина ($p<0,0002$), при эквивалентном времени до прогрессирования и одинаковой выживаемости больных (табл. 2.9.4) [8]. Побочные эффекты капецитабина в виде нейтропении и стоматита были менее выражены, чем при применении 5-ФУ/ЛВ, основной проблемой был обратимый ладонно-подошвенный синдром, возникающий у 18% больных. Нарушение функции почек требует коррекции дозы капецитабина.

Исходя из представлений о том, что пероральное использование капецитабина имитирует длительную инфузию 5-ФУ, разработаны режимы комбинированной химиотерапии включающие вместо 5-ФУ капецитабин, в том числе комбинации капецитабина с Кампто и оксалиплатином [9, 10].

При сравнительном изучении комбинации капецитабина 1000 мг/м$^2$ 2 раза в день в течение 14 дней + Кампто 80 мг/м$^2$ 1 и 8 дни и той же дозы капецитабина в сочетании с оксалиплатином 70 мг/м$^2$ 1 и 8 дни в качестве первой линии химиотерапии у больных колоректальным раком обнаружена одинаковая эффективность этих терапевтических режимов (частота объективных эффектов составила 37,5 и 44,8%, время до прогрессирования 6 и 5,6 мес соответственно) [11].

***Таблица 2.9.4***

**Результаты рандомизированного мультицентрового исследования по сравнению эффективности капецитабина и комбинации 5ФУ/Лв (режим клиники Mayo) [8]**

| Терапевтический режим | Число больных | Общая эффективность | Время до прогрессирования (медиана) (мес) | Общая выживаемость (медиана) (мес) | Побочные эффекты, III—IV степени | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Нейтропеиия | Диарея | Стоматит | Рвота | Ладонно-подошв. синдром |
| Капецитабин 1250 мг/м$^2$ х 2/д 14 дн. | 302 | 24,8% | 4,3 | 13,3 | 2,6% | 15,4 | 3% | 3,6% | 18,1% |
| 5ФУ/ЛВ (режим клиники Mayo) | 303 | 15,5% | 4,7 | 12,5 | 25,9% | 14% | 16% | 4,7% | 0,7% |

Проводились исследования по пероральному применению 5-ФУ с энилурацилом - инактиватором дигидропиримидиндегидрогеназы, увеличивающим период полувыведения 5-ФУ, что позволяет получить при метастатическом колоректальном раке результаты, идентичные результатам инфузионного введения этого препарата 112]. Однако практического применения этот метод не получил.

Несомненно, введение в практику пероральных фторпиримидинов расширяет терапевтические возможности для больных с метастатическим колоректальным раком, позволяя проводить лечение амбулаторно, однако удобства их применения в определенной степени ограничивается необходимостью регулярного врачебного контроля для своевременной корректировки доз с целью предупреждения лекарственных осложнений.

## Ралтитрексид (Томудекс)

Томудекс является хиназолиновым производным, аналогом тетрагидрофолатного кофактора. Это прямой ингибитор тимидилатсинтетазы. Кроме того, торможение тимидилатсинтетазы осуществляется продуктами метаболизма Томудекса после его полиглутамации. Томудекс применяется в дозах 3 мг/м$^2$ в виде 15-минутной внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели и при равной противоопухолевой активности с комбинацией 5-ФУ/ ЛВ в режиме клиники Мауо достоверно реже вызывает мукозиты и лейкопении III—IV степени, однако при сравнении с режимом de Gramont этого преимущества отмечено не было [13, 14]. Медиана выживаемости больных колоректальным раком, получающих лечение Томудексом (9,7-11,2 мес), практически не отличается от медианы выживаемости больных, получающих 5-ФУ/ЛВ. Разработаны комбинации Томудекса с Кампто, оксалиплатином, митомацином С.

## Иринотекан (Кампто)

Кампто представляет собой полусинтетический водорастворимый дериват камптотецина и по механизму действия относится к ингибиторам топоизомеразы I. Клиническое изучение Кампто началось с 1990 г., причем особый интерес вызвало то обстоятельство, что при принципиально новом механизме действия этот препарат оказался эффективным при колоректальном раке. В процессе II фазы клинических испытаний установлена его эффективность (24-32%) у больных колоректальным раком, прогрессировавших на фоне лечения 5-ФУ. Кроме того, у 40-50% больных отмечалась стабилизация на срок в среднем 5-6 месяцев.

На материале ряда клинических исследований установлено, что противоопухолевая активность Кампто в качестве второй линии химиотерапии при метастатическом колоректальном раке составляет 18%, с медианой продолжительности ремиссии 9,1 мес при использовании этого препарата в дозе 350 мг/м$^2$ 1 раз в 3 недели. Основными побочными эффектами являются нейтропения (18%), отсроченная диарея (11%), тошнота и рвота (3%). Ранний холинергически-подобный синдром купируется атропином в дозе 0,25 мг подкожно, развитие отсроченной диареи на 5-8 дни после введения Кампто требует применения лоперамида (Имодиума), которое должно быть продолжено в течение 12 часов после окончания диареи. В двух рандомизированных исследованиях показано, что использование Кампто в качестве второй линии химиотерапии у больных колоректальным раком, прогрессирующих на фоне стандартных режимов

5-ФУ, достоверно улучшает выживаемость по сравнению как с симптоматической терапией (СТ), так и с длительными инфузиями 5-ФУ (табл. 2.9.5) [15, 16].

Следующим этапом клинического изучения Кампто была разработка режимов комбинированной химиотерапии, в частности комбинации Кампто с 5-ФУ/ЛВ.

Два больших мультицентровых исследования, выполнявшихся по единому плану в США и Европе, были посвящены оценке эффективности комбинации Кампто с 5-фторурацилом и лейковорином в качестве 1 -й линии химиотерапии у больных с метастатическим колоректальным раком. Обобщенные результаты этих исследований опубликованы Saltz, Douillard и сотр. в 2001 г. [17, 18].

Общий план и применявшиеся режимы химиотерапии представлены в табл. 2.9.6.

Во всех группах лечение проводилось до прогрессирования, либо до возникновения неприемлемой токсичности.

Оценивался непосредственный ответ на лечение (эффективность), время до прогрессирования - time to progression (TTP) и выживаемость. Непосредственный ответ обязательно оценивался повторно через 4 недели после первичной оценки для получения достоверных данных.

Результаты исследований по сравнительной оценке комбинации Кампто и 5-ФУ/ЛВ представлены в табл. 2.9.7.

*Таблица 2.9.5*

**Обобщенные данные двух клинических исследований Кампто в качестве химиотерапии второй линии**

| | III фаза клинических исследований | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Кампто vs СТ | | | Кампто vs 5-ФУ (инфузионно) | | |
| | **Кампто n=183** | **СТ n=90** | P | **Кампто n=127** | **5-ФУ n=129** | **P** |
| Выживаемость 12 мес (%) | 36,2 | 13,8 | P=0,0001 | **44,8** | 32,4 | P-0,0351 |
| Медиана выживаемости (мес) | 9,2 | 6,5 | P-0,0001 | 10,8 | 8,5 | P-0,0351 |

* СТ - симптоматическая терапия

*Таблица 2.9.6*

**Изучение Кампто в качестве химиотерапии первой линии**

| Исследование 1 (США) | | | Исследование 2 (Европа) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Рандомизация | | | | | | |
| **Группа A N=231** | **Группа B N=226** | **Группа C N=226** | **Группа A1 N=54** | **Группа A2 N=145** | **Группа B1 N=43** | **Группа B2 N=143** |
| Кампто 125 мг/м$^2$/нед. x 4 нед. каждые 6 нед. | | Кампто 125 мг/м$^2$ x 4 нед. каждые 6 нед. | Кампто 80 мг/м$^2$/нед. x 6 нед. каждые 7 нед. | Кампто 180 мг/м$^2$ 1 д. каждые 2 нед. | | |
| 5-ФУ 500 мг/м$^2$/нед. x 4 нед. каждые 6 нед. | 5-ФУ 425 мг/м$^2$/день x 5 дней каждые 4 нед. | | 5-ФУ 2,3 г/м$^2$/нед. x 6 нед. каждые 7 нед. | 5-ФУ 400 мг в/в + 600 мг/м$^2$/пост. инф. 1, 2 дни каждые 2 нед. | 5-ФУ 2,6 г/м$^2$/нед. x 6 нед. каждые 7 нед | 5-ФУ 400 мг в/в + 600 мг/м$^2$/пост. инф. 1, 2 дни каждые 2 нед |
| ЛВ 20 мг/м$^2$/нед. x 4 нед. каждые 6 нед. | ЛВ 20 мг/м$^2$/день x 5 дней каждые 4 нед. | | ЛВ 500 мг/м$^2$/нед. x 6 нед. каждые 7 нед. | ЛВ 200 мг/м$^2$ 1, 2 дни каждые 2 нед. | ЛВ 500 мг/м$^2$ x 6 нед. каждые 7 нед. | ЛВ 200 мг/м$^2$ 1, 2 дни каждые 2 нед. |

*Таблица 2.9.7*

**Эффективность и переносимость комбинаций Кампто + 5ФУ/Лв и 5ФУ/ЛВ - сводные результаты (модифицированная таблица Saltz) [18]**

| Критерий оценки | Исследование 1 | | | Исследование 2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Кампто + 5-ФУ/Лв | 5-ФУ/ЛВ | Кампто | Кампто + 5-ФУ/ЛВ | 5-ФУ/ЛВ |
| | N=231 | N = 226 | N = 226 | N=199 | N=186 |
| Общая эффективность (%) | 50 p<0,0001 | **28 p<0,0001** | **29** | 49 p<0,0001 | 31 p<0,0001 |
| Подтвержденная* эффективность (%) | 39 | **21** | **18** | 35 | " |
| Медиана времени до прогрессирования (мес) | 7,0 p-0,042 | **4,3** p=0,042 | **4,2** | 6,7 p=0,32 | 4,4 p-0,32 |
| Медиана выживаемости **(мес)** | 14,8 | **12,6** | 12,0 | **17,4** | 14,1 |
| **Побочные эффекты (III—IV степени)** | | | | | |
| Диарея | **23%** | **13%** | **31%** | 14% | 6% |
| Рвота | **10%** | **4%** | **12%** | 4% | 2% |
| Мукозиты | 2% | **17%** | **2%** | 4% | 3% |
| Нейтропения | 54% | **67%** | **31%** | 46% | 14% |
| Нейтропеническая лихорадка | 7% | **15%** | **6%** | 3% | 1% |
| Инфекции | 2% | **0** | **8%** | **2%** | 0 |
| Токсическая смерть | **1%** | **1%** | **1%** | 1% | 0 |

' Подтвержденная при повторной оценке через **4** нед

Анализ полученных данных показал, что включение Кампто в комбинацию лей коворина и 5-ФУ значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных диссеминированным колоректальным раком (см. табл 2.9.7), существенно снижая риск прогрессирования (на 36% и 46% соответственно в исследованиях № 1 и № 2. Включение Кампто в комбинации 5-ФУ/ЛВ увеличивало число больных с диареей III-IV степени и рвотой, однако нейтропения IV степени и мукозиты осложняли лечение реже, чем при использовании комбинации 5-ФУ/ЛВ в режиме клиники Mayo (табл. 2.9.8).

Полученные данные позволили рекомендовать сочетание Кампто и 5-ФУ с лей' коворином в качестве стандартного режима для 1-й линии терапии при метастатичес ком колоректальном раке.

В марте 2000 Американский комитет по надзору за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами (US FDA), рекомендовал считать комбинацию Кампто+ 5-ФУ/ЛВ стандартом первой линии лечения больных с метастатическим колоректальным раком.

Клинические исследования Кампто в РОНЦРАМН подтвердили эффективное этого препарата при метастатическом колоректальном раке и показали возможност его применения в амбулаторной практике 119, 20].

В настоящее время изучается возможность использования комбинации Кампто + 5-ФУ/ЛВ в качестве адъювантной химиотерапии при колоректальном раке III сепени, а также разрабатываются комбинации Кампто с капецитабином.

*Таблица 2,9Л*
Оксалиплатин в комбинации с 5-ФУ + ЛВ при колоректальном раке (1-я линия химиотерапии) (De Gramont etal., J. Clin. Oncol., 18:2938-47, 2000) [21]

| Режим | Число больных | Эффект | Время до прогр. (мед.) | Выживаемость (мед.) | Токсичность Ш-IV степени | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | нейтропения | диарея | нейротоксичность |
| Лв 200 мг/м$^г$ 2 ч 5-ФУ 400 мг/н$^г$ + 600 нг/м$^г$ 22 ч инфузия 1-2 дни каждые 2 нед. | 210 | 22,3% p-0,0001 | 6,2 мес p-0,003 | 14 мес p-0,1 | 5,3% | 5,3% | 0 |
| То же + оксалиплатин 85 мг/V 2 ч инфузия 1 день каждые 2 нед. (F0LIF0X 4) | 210 | 50,7% p-0,0001 | 9 мес p-0,003 | 16,2 мес p-0,1 | 41,7% | 11,9% | 18,2% |

## Оксалиплатин (Элоксатин)

Оксалиплатин - новый препарат из группы комплексных соединений платины in vitro оказался обладающим противоопухолевым действием на культуре клеток рака толстой кишки, проявляя синергизм с 5-ФУ.

При клиническом изучении выявлена противоопухолевая активность при колоректальном раке порядка 12-24% (1-я линия) и 10% (2-я линия). Отработаны терапевтические режимы: 130 мг/м$^2$ двухчасовая инфузия 1 раз в 3 недели и 85 мг/м$^2$ 2-6 часовая инфузия 1 раз в 2 недели. Побочные эффекты - нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, рвота, диарея, сенсорная нейропатия, острый ляринго-фарингеальный синдром - умеренно выражены и, как правило, обратимы.

В настоящее время оксалиплатин активно изучается в составе лекарственных комбинаций с 5-ФУ и ЛВ. В ряде исследований показана выраженная противоопухолевая активность этих комбинаций при колоректальном раке.

В частности в исследовании De Gramont с сотрудниками эффективность комбинации оксалиплатина 85 мг/м$^2$ в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м$^2$ + 600 мг/м$^2$ - 22 часовая инфузия + ЛВ 200 мг/м$^2$1 и 2 дни - каждые 2 недели (комбинация FOLFOX) оказался эффективной у 50,7% больных метастатическим колоректальным раком. Результаты сравнительного изучения этой комбинации и комбинации 5-ФУ + ЛВ при метастатическом колоректальном раке представлены в табл. 2.9.8.

В этом исследовании De Gramont и соавт. четко показали выраженную противоопухолевую активность комбинации FOLFOX в качестве первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака с достоверно более высоким непосредственным эффектом по сравнению с контрольной группой, получавшей комбинацию 5-ФУ/ЛВ (50,7% по сравнению с 22,3%). Однако несмотря на достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (9 мес по сравнению с 6,2 мес) увеличение общей выживаемости (16,2 против 14,7 мес) не достигло статистической достоверности [21].

Противоопухолевая активность оксалиплатина при колоректальном раке и удовлетворительная переносимость препарата послужили основанием к дальнейшей активной разработке режимов комбинированной химиотерапии с включением оксалиплатина. Разрабатываются комбинации оксалиплатина с различными режимами 5-ФУ/ЛВ, Кампто, капецитабином, изучаются возможности их использования в качестве первой и второй линии химиотерапии при метастатическом колоректальном раке.

В РОНЦ РАМН изучен режим комбинации оксалиплатина 85 мг/м$^2$ (двухчасовая инфузия), ЛВ 20 мг/м$^2$ струйо и 5-ФУ 1500 мг/м$^2$ в виде 4-часовой инфузии с повторением цикла каждые 2 недели. При использовании в качестве первой линии химиотерапии у 37 больных колоректальным раком частичная ремиссия и стабилизация на срок более 6 мес достигнута у 67,6% больных при хорошей переносимости терапии: нейротоксичность III степени отмечена у 4 больных, нейтропения III—IV степени в 2,2% всех циклов химиотерапии. Этот режим удобен для применения в амбулаторных условиях, не требуя установления постоянного катетера [22].

Другой хорошо переносимый режим в виде введений оксалиплатина в дозе 80 мг/м$^2$ с последующим введением 500 мг/м$^2$ ЛВ + 2000 мг/м$^2$ 5-ФУ в течение 22 часов в 1,8, 15 дни и повторением цикла с 29 дня требует установления постоянного катетера с использованием инфузатора.

Разработана комбинация XELOX - оксалиплатин 130 мг/м$^2$ в виде двухчасовой внутривенной инфузии 1, 8,15,21 день + капецитабин 1000мг/м$^2$перорально2 раза в день с 1 по 14 день с повторением цикла с 22 дня.

При использовании в качестве 1-й линии химиотерапии у 96 больных с метастатическим колоректальным раком эффект получен у 55% и стабилизация на срок более 3 месяцев еще у 32% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 7,6 мес, медиана выживаемости превысила 16 мес, более 1 года жили 72% больных.

Побочные эффекты III—IV стадии выражались в нейтропении (5%), нейросенсорных нарушениях (14%), диареи (15%), тошноте и рвоте (13%), стоматите (6%), ладонно-подошвенном синдроме (3%) (23).

## Молекулярно-нацеленная (таргетная) терапия

Успехи молекулярной биологии в, в частности, результаты изучения молекулярно-биологических особенностей колоректального рака, послужили основанием к созданию противоопухолевых препаратов, точкой приложения которых являются процессы злокачественной трансформации клетки. Потенциальными мишенями могут быть передача сигнала, злокачественный ангиогенез, играющий роль в инвазии и метастазировании, процессы апоптоза, гены супрессоры опухоли, дифференцировка опухолевых клеток и контроль клеточного цикла [24, 25].

К препаратам этой группы относятся ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), в частности широко известный трастузумаб (герцептин) - моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену рецептора HER2. Аберрации EGFR обнаруживаются в 25-77% колоректальных аденокарцином. Наиболее перспективным с точки зрения возможности использования при колоректальном раке является цетуксимаб (1MC-C225)моноклональное антитело, блокирующее рецептор эпидермального фактора роста (EGRF) и ингибитор фосфорилирования EGFR препарат ZD 1839 (Пресса), которые в процессе I фазы клинических испытаний оказались малотоксичными и в настоящее время проходят П-Ш фазу клинических испытаний.

Следует отметить, что особенностью препаратов этой группы является не цитотоксическое, а преимущественно цитостатическое действие, оцениваемое по времени до прогрессирования опухоли и по влиянию на выживаемость больных. Способность молекулярно-нацеленных препаратов повышать эффективность стандартных цитостатиков оценивается в соответствующих рандомизированных клинических исследованиях в сравнении с результатами применения традиционных режимов химиотерапии.

Ингибитор матриксных металлопротеиназ Маримастат проходил клинически' пытания, не выявившие, однако, его значимой противоопухолевой активности при колоректальном раке.

Изменение содержания циклооксигеназы 2 (COX-2), по-видимому влияющее на неоангиогенез, обнаруживается в 85% колоректальных раков. Ингибиторы COX-2 целекоксиб и рофекоксиб изучаются как возможный элемент терапии и профилактики колоректального рака.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является одним из факторов неоангиогенеза и метастазирования колоректального рака. Ингибитор VEGF препарат SU 5416 (семаксиниб) проходит клинические испытания при колоректальном раке, начато клиническое изучение другого препарата этой же группы SU 6668.

Применение молекулярно-нацеленных препаратов является одним из наиболее перспективных направлений современной лекарственной терапии злокачественных опухолей, однако при колоректальном раке исследования в этом направлении пока не вышли за пределы клинического эксперимента.

## Выбор метода лекарственной терапии при метастатическом колоректальном раке

В течение сорока лет 5-ФУ оставался единственным препаратом с доказанной, хотя и невысокой эффективностью при колоректальном раке. Исследования 1980-1990 гг. показали, что биохимическая модуляция действия 5-ФУ с помощью ЛВ позволяет несколько улучшить результаты химиотерапии этого вида опухолей.

В девяностые годы вошли в практику препараты для перорального применения, основанные на принципе поддержания постоянного уровня 5-ФУ в плазме крови (УФТ), и в опухоли (Кселода или капецитабин), а также Томудекс (ралтитрексед) - прямой ингибитор тимидилатсинтетазы, т.е. препараты, имеющие одну мишень с 5-ФУ.

Наконец, во второй половине 90-х годов ингибитор топоизомеразы I Кампто оказался эффективным в качестве второй линии химиотерапии у больных, устойчивых к 5-ФУ, а исследования последнего времени показали преимущества его комбинации с 5-ФУ и ЛВ и целесообразность использования этой комбинации в качестве первой линии химиотерапии.

Почти одновременно клинические испытания оксалиплатина показали его эффективность при колоректальном раке.

Таким образом, реально в арсенал противоопухолевых препаратов, активных при колоректальном раке, входят 5-ФУ±ЛВ, Томудекс, Кампто, оксалиплатин и препараты для перорального применения фторафур, UFT и Кселода. Эти препараты используются как в монохимиотерапии, так и в различных комбинациях. Соответственно с расширением возможностей химиотерапии усложняется проблема выбора оптимального для данного больного терапевтического режима.

Задачей лекарственной терапии при метастатическом колоректальном раке является достижение клинического эффекта в виде уменьшения либо стабилизации опухолевого процесса на максимально возможный период и увеличение выживаемости больных при улучшении или сохранении качества их жизни, т.е. химиотерапия при этой опухоли является паллиативным методом лечения.

Возможность излечения реальна лишь для сравнительно небольшой части операбельных больных с единичными метастазами в печени либо в легком, поэтому разработка терапевтической тактики для больного с метастатическим колоректальным

раком начинается с решения вопроса о характере и распространенности метастатического процесса и соответственно о возможности операции. Этот вопрос не снимается и в дальнейшем - в процессе терапии у больных с изолированным поражением печени, исходно признанных иноперабельными, в случае выраженного ответа на химиотерапию может вновь рассматриваться возможность оперативного лечения. Для таких больных в случае успешной операции открываются возможности длительной безрецидивной выживаемости.Однако для большинства больных с метастатическим колоректальным раком единственной реальной возможностью лечения является химиотерапия, отказ от которой лишает пациента каких-либо перспектив. Убедительно доказано, что симптоматическая терапия при колоректальном раке не может конкурировать с проведением паллиативной химиотерапии.

Мета-анализ 13 рандомизированных исследований (1983-1998 г.) с участием в общей сложности 1365 больных колоректальным раком показал, что проведение химиотерапии снижает риск смерти по сравнению с симптоматическим лечением на 16% (OR=0,65 95% C1:0,56-0,76). Медиана времени до прогрессирования составила 10 мес. и 4 мес, медиана выживаемости - 11,7 мес. и 8 мес соответственно в группе химиотерапии и симптоматического лечения. В этих исследованиях в основном были использованы производные фторпиримидина, в частности 5-ФУ [26].

Первая линия химиотерапии. Исследования 1998-2001 гг. показали, что наибольшей противоопухолевой активностью при метастатическом колоректальном раке обладают комбинации 5-ФУ/ЛВ с Кампто (комбинация FOLFIRI), либо оксалиплатином (FOLFOX).

Достоверно доказана большая непосредственная эффективность, большая продолжительность времени до прогрессирования и большая общая выживаемость при использовании Кампто + 5-ФУ/ЛВ по сравнению с применением 5-ФУ/ЛВ [18].

Сочетание оксалиплатина с 5-ФУ/ЛВ также достоверно превосходит результаты применения 5-ФУ/ЛВ по непосредственной эффективности и времени до прогрессирования, хотя преимущества в общей выживаемости не достигают статистической достоверности [21].

В то же время каждая из этих комбинаций (Кампто + 5-ФУ/ЛВ и оксалиплатин + 5-ФУ/ЛВ) имеет свой профиль токсичности, лимитирующей возможности их применения.

Активно изучается возможность испльзования в качестве первой линии химиотерапии комбинации оксалиплатина или Кампто с капецитабином. Не потеряло своего значения в качестве первой линии химиотерапии использование комбинации 5-ФУ/ЛВ, особенно для больных, для которых использование более интенсивных терапевтических режимов проблематично.

В исследованиях Saltz [17] показано, что существует группа больных, для которых комбинация Кампто + 5-ФУ/ЛВ не дает преимуществ - это больные старше 65 лет в неудовлетворительном общем состоянии (PS>0), с повышенным уровнем ЛДГ сыворотки крови и множественной локализацией метастазов (поражение более чем одного органа). Для этих больных лечение может начинаться либо с применения одного из вариантов комбинации 5-ФУ/ЛВ, либо, если они уже получали эту комбинацию адъювантно, может обсуждаться вопрос о комбинации оксалиплатин + 5-ФУ/ЛВ, либо о монохимиотерапии Кампто, а также капецитабином, УФТ, Томудексом.

Основными прогностическими факторами при метастатическом колоректальном раке являются общее состояние больного (Performance status), количество пораженных опухолью органов, уровень ЛДГ в сыворотке крови. Изучается значение молекулярных факторов прогноза: Ki-67, MSI, p53. Факторами, позволяющими предсказать

ответ на химиотерапию (предсказательными факторами) для фторпиримидинов, являются содержание тимидилатсинтетазы (TS), дигидропиримидиидегидрогеназы (ДРД), тимидинфосфорилазы (ТР) в ткани опухоли. Клиническая ценность этих показателей в настоящее время активно изучается, однако они еще не вошли в практику, за исключением определения TS, повышенное содержание которой указывает на малую перспективность использования 5-ФУ и других фторпиримидинов. Обращает на себя внимание сообщение о том, что высокий уровень TS в опухоли коррелирует с противоопухолевой активностью Кампто [27].

Вторая линия химиотерапии. Учитывая то обстоятельство, что использование даже наиболее активных режимов противоопухолевой химиотерапии не ведет к излечению и что рано или поздно возобновляется рост опухоли, особое значение приобретает вопрос о химиотерапии второй линии.

Целесообразность использования в качестве второй линии монохимиотерапии Кампто в случае прогрессирования после лечения 5-ФУ / ЛВ доказана в рандомизированных исследованиях [15, 16].

Особое значение имеет международное исследование GERCOR, в котором на опыте лечения 226 больных метастатическим колоректальным раком изучалась оптимальная последовательного применения комбинация FOLFIRI (Кампто 180 мг/м$^2$ 1 день, лейковорин 200 мг/м$^2$ 1 день, 5-ФУ 400 мг/м$^2$ болюсно 1 день с последующим введением 5-ФУ в виде 46-часовой постоянной инфузии каждые 2 недели) и FOLFOX (каждые 2 недели оксалиплатин 100 мг/м$^2$1 день + 5-ФУ/ЛВ в том же режиме, что и в FOLFIRI) [28]. По условиям протокола исследования больные на основе рандомизации получали в одной группе в качестве 1 -й линии FOLFIRI, а при прогрессировании в качестве 2-й линии FOLFOX. Во второй группе последовательность была противоположной: 1-я линия терапии FOLFOX, вторая - FOLFIRI.

Критерием оценки был избран период до прогрессирования после второй линии химиотерапии, т.е. время, в течение которого удавалось контролировать (сдерживать) рост опухоли.

Оказалось, что оба режима в качестве первой линии химиотерапии проявили равную достоверно высокую эффективность, а период времени, в течение которого удавалось контролировать рост опухоли, так же как и общая выживаемость больных одинаковы вне зависимости от того, какова последовательность применения комбинации FOLFIRI и FOLFOX (табл. 2.9.9).

Принципиальным представляется то обстоятельство, что при последовательном применении двух наиболее активных современных режимов комбинированной химиотерапии медиана общей выживаемости больных составила около 20 мес, т.е. существенно превзошла медиану выживаемости больных, получавших химиотерапию по поводу метастатического колоректальиого рака до 1998 г. (по данным мета-анализа CRCCG она составляла всего 11,7 мес [26].

Целесообразность проведения 2-й линии химиотерапии в плане лечения больных метастатическим колоректальным раком доказана; разработан ряд комбинаций,

*Таблица 2.9.9*

**Сравнительная оценка использования комбинаций FOLFIRI! FOLFOX и FOLFOX ! FOLFIRI при метастатическом колоректальном раке (п=226)**

| Терапевтический режим | Эффективность | | Время до прогрессирования | Общая выживаемость |
|---|---|---|---|---|
| | 1 линия | 2 линия | | |
| FOLFIRI > FOLFOX | 57,5% | 21% | 14,4 мес | 20,4 мес |
| FOLFOX > FOLFIRI | 56% | 7% | 11,5 мес | 21,5 мес |

которые могут быть использованы. В основном это различные варианты FOLFIRI и FOLFOX, комбинации Кампто либо оксалиплатина с капецитабином, а также комбинации Кампто с оксалиплатином, например разработанный в Sloan Kettering режим еженедельного введения оксалиплатина и Кампто. Нередко используется монохимиотерапия одним из наиболее активных до того не применявшихся у данного больного препаратов.

Менее убедительно доказана польза третьей и последующей линий химиотерапии - здесь выбор терапевтической тактики определяется состоянием больного и тем, насколько он настроен на продолжение активной терапии. Четких статистически достоверных данных о целесообразности проведения третьей линии химиотерапии при метастатическом колоректальном раке не существует. Однако, если больной, получивший уже 2 линии химиотерапии, не использовал все современные активные при этом заболевании препараты, то в случае удовлетворительного общего состояния третья линия химиотерапии позволяет рассчитывать на возможность ответа в виде частичной ремиссии или стабилизации у 15-30% больных [29]. Соответственно для этих больных появляется дополнительная возможность контроля (сдерживания) опухолевого процесса.

Немаловажным обстоятельством, которое может определять выбор метода лечения является стоимость препаратов, необходимость в случае длительных инфузий установления постоянного центрального венозного катетера и использование инфузаторов. Введение в практику пероральных противоопухолевых препаратов, таких как капецитабин, UFT, фторафур отвечает потребностям ряда пациентов проводить химиотерапию в домашних условиях, что однако не исключает необходимость тщательного врачебного контроля.

Решение об оптимальном выборе терапевтического режима для каждого больного должно основываться на объективных показателях и приниматься на основе обсуждения перспектив лечения с пациентом.

## Заключение

На сегодняшний день можно считать доказанными следующие положения:

1) целесообразность проведения химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком, что позволяет увеличить их выживаемость по сравнению с симптоматической терапией;

2) наличие ряда противоопухолевых препаратов с доказанной противоопухолевой активностью при колоректальном раке (5-фторурацил±лейковорин, Кампто, оксалиплатин, фторафур, UFT, капецитабин, Томудекс);

3) сохраняющееся значение 5-ФУ/ЛВ в качестве самостоятельного терапевтического режима, а также основы при разработке режимов комбинированной химиотерапии с использованием новых противоопухолевых препаратов, примером чего является наиболее практически значимые комбинации FOLFIRI и FOLFOX;

4) целесообразность проведения второй линии химиотерапии в случае прогрессирования опухолевого процесса после первой .линии, что позволяет контролировать рост опухоли в течение срока, медиана которого на сегодняшний день составляет около 20 мес;

5) перспективность исследовании но разработке молекулярно-нацеленных препаратов и изучения возможности включении их в систему лечения больных с метастатическим колоректальным раком.

## Литература

1. *Гарин А.М.* Химиотерапия диссеминированного рака ободочной кишки, очередность назначения цитостатиков. Практическая онкология, 2000, ;1, стр. 27-30.

2. Advanced Colorectal Meta-Analysis Program: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. J. Clin. Oncol., 1992, 10:896-903.

3. *De GramontA., Bosset J.F., Milan C.,et a!.* Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer; A French Intergroup Study. J. Clin. Oncol., 1997, 15,808-815.

4. *Schmoll H.J., Kxhne C.H., Lorenz M., et al.* Weekly 24 h infusion of high-dose (HD) 5 fluorouracil (5FU 24 h) with or without folinic acid (FA) vs bolus 5FU/FA (NCCTG/Mayo) in advanced colorectal cancer (CRC): A randomized phase III study of the EORTC GITCCG and the AIO. Proc. ASCO, 2000, 19, 241a, abstr. 935.

5. *Perevodchikova N.I., Manzyuk L.V., Gorbunova V.A., et al.* Ftorafur (Ft) + Leucovorin (Lv) and Ftorafur (Ft) in advanced colorectal cancer (randomized study). Sixth Intern. Congress on Anti-Cancer Treatment, 1996.

6. *Carmichael J., Popiela T., Radstone D., et al.* Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil / tegafur (UFT)) plus leucovorin (Lv) versus parenteral 5-fluorouracil (5-FU) plus Lv in patients with metastatic colorectal cancer. Proc. ASCO, 1999, 18, abstr. 1015.

7. *Schbller J., Cassidy J., Dumont* £., *et al.* Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer Chemother. Pharmacol., 2000, 45,291-297.

8. *Hoff P.M., Ansari R., Batist G.,et al.* Comparison of oral Capecitabine versus intravenous Fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J. Clin. Oncol., 2001, 19, 8, 2282-2292.

9. *Kerr D.* Xeloda (capecitabine) plus irinotecan. 3rd International conference Perspective in colorectal cancer. Dublin, 2001, 123-128.

10. *Schiffsky P.* Xeloda® (capecitabine) plus oxaliplatin. 3rd International conference Perspective in colorectal cancer. Dublin, 2001, 121-122.

11. *Grothey A., Jordan K., Kellner O., et al.* Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan vs capecitabine plus oxaliplatin as first line therapy of advanced colorectal cancer/ Ann/ ofOncjIogyv 13. 2002 suppl. 5,71 abst. 258.

12. *Mani S., Hochster H., Beck T., et al.* Multicenter phase II study to evaluate a 28-day regimen of oral fluorouracil plus eniluracil in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 2000, 18, 2894-2901.

13. *Cunningham D.* Mature results from three large controlled studies with raltitrexed (Tomudex). Br. J. Cancer, 1998, 77 suppl. 2, 15-21.

14. *Maughau T.S., James R.D., KerrD., et al.* On behalf of the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Preliminary results of a multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, Lokich and Raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. Proc. ASCO, 1999, 262a, abstr. 1007.

15. *Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D., et al.* Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998,352, 1413-1418.

16. *Rougier P., van Cutsem* £., *Bajetta E., et al.* Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998,352, 1407-1412.

17. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D., et al, Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicenter randomized trial. Lancet, 2000, 355, 1041-1047.

18. *Saltz L.B., Douillard J.Y., Pirotta N., et al.* Irinotecan plus Fluorouracil / Leucovorin Metastatic Colorectal Cancer: A New survival standard. The Oncologist, 2001, 6, 81-91.

19. *Reutova E., Gorbounova V., Orel N., et al.* Clinical efficacy of CPT-11 in patients with advanced colorectal cancer. 9th International Congress on Anti-Cancer Treatment. 1999. abstr.PP26.

20. *Gorbounova V.A., Orel N.F.,BesovaN.S., Reutova E.V.* Our experience with CPT-11 for outpatient use in advanced colorectal cancer (ACRC). Ann.of Gastroenterology, 2000, p. 185.

*21. De Gramont A., Figer A., SeymourM., et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 2000, v. 18, 16,2938-2947.

22. *Llchinltser M., Garln A., Gorbunova V., et al.* Oxaliplatin (Oxa) Combined with 4-Hour 5-Fluoro-Uracil (5-FU) Infusion and Folinic Acid (FA) Every 2 Weeks in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MCRC). Proc. ASCO, 2001, vol. 20, 143a, abstr. 569.

23. *Sastre J., Butts Ch., Cassidy J., et al.* Capecitabine - oxaliplatin combination [XELOX] effective 1 st line therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) survival update of an international phase II trial/ Ann. Of Oncology, v. 13, 2002, Suppl. 5, 78, 288 p.)

24. *Mayer R.J.* Newer Cytotoxic agents for Advanced colon cancer. ASCO 2000 Educational Book, 2000, 625-631.

25. *Kerr D.J. and Middgley R.* New colorectal cancer drugs with novel mechanisms of action. 3rd International conference Perspective in colorectal cancer. Dublin, 2001, 105.

26. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systemic review and meta-analysis. British Medical Journal, 2000, 321, 531-535.

27. *Paradlso A.V., Malello E., Ranted G., et al.* Topoisomerase-I (Topo I) and Thymidilate Synthase (TS) primary tumor expression are predictive of response to CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC) patients. Proc. ASCO, 2001, v. 20, abstr. 599.

28. *Tournigand Ch., Louvet Ch., Quinaux E., et al.* Folfiri followed by Folfox versus Folfox following by Folfiri in metastatic colorectal cancer (MCRC): Final results of a phase III study. Proc. ASCO, 2001, vol. 20, abstr. 494.

29. *Sobrero A., Coluccl G.* Is there a role for third line chemotherapy in colorectal cancer. 3rd Intern. Conference Perspectives in colorectal cancer. Dublin 2001, 101.

# Глава 10
# Диагностика, клиника и лечение рака анального канала

*О.Р. Мельников*

Проблема этиологии, диагностики и лечения анальных раков является весьма актуальной в современной онкологии и хирургии. Интерес к данному вопросу обусловлен особенностями роста и распространения опухолей анального канала, связанными со своеобразным его строением и механизмом лимфооттока от этого отдела пищеварительного тракта. Кроме того, эпидермоидные карциномы характеризуются, с одной стороны, трудностями дифференциальной диагностики вследствие высокой частоты сопутствующих им фоновых проктологических заболеваний со сходной клинической картиной, и, с другой стороны, высокой степенью злокачественности. И, несмотря на значительное число публикаций в отечественной и зарубежной литературе, до сих пор нет единого мнения о тактике и стандартах лечения данной нозологии.

Анатомически анальный канал может быть разделен на два отдела. Первый отдел является непосредственным продолжением прямой кишки, имеет протяженность от 2 до 3 см, разделен на две части зубчатой линией. Верхняя часть выстлана переходным эпителием, а нижняя - плоскоклеточным эпителием, не содержащим волосяных фолликулов. Вторым отделом является край анального прохода, который доступен для визуального осмотра. К сожалению, до сих пор в мире нет единого мнения по вопросу анатомического, морфологического и клинического стадирования, и наиболее приемлемой является адаптированная классификация Международного Противоракового Союза (UICC-TNM) [20]. Поскольку рак анального канала встречается гораздо чаще карцином анального края и в большинстве случаев развивается из плоскоклеточного эпителия, мы предлагаем для использования собственный термин - рак прямой кишки плоскоклеточного строения (РПКПС).

РПКПС - достаточно редкое заболевание и, по данным С.А. Холдинг [4] и Ф.Д. Федорова [3], составляет не более 6% от общего числа злокачественных новообразований аноректальной зоны. Частота встречаемости в индустриально развитых странах приближается к 1 /100 000 [14]. В США за 1997 г. зарегистрировано 3300 случаев, с особенно высокой частотой встречаемости среди ВИЧ-инфицированных неженатых мужчин, проживающих на Западном побережье [19]. В Европе, наоборот, отмечается преобладание женщин в соотношении 1 к 3 и даже 1 к 6 [8]. В Азии и на Ближнем Востоке РПКПС выявляется крайне редко и подчас классифицируется как нижнеампулярная аденокарцинома. Наиболее часто РПКПС встречается в возрасте старше 50 лет, а средний возраст больных в Европе составляет 63 года [5]. В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова в период с 1926 по 2000 гг. находились на лечении и обследовании лишь 150 пациентов с гистологически верифицированным РПКПС, что составило 2% от общего числа больных злокачественными новообразованиями прямой кишки [1].

Основная причина возникновения РПКПС до сих пор не установлена. Как правило, карцинома развивается из эпителия анального канала. Достаточно часто *Carcinoma in situ* выявляется при гистологическом исследовании удаленных геморроидальных

узлов и резецированных анальных трещин [13]. По мнению многих патологов, перианальные кондиломы являются предраковым заболеванием для РПКПС. Так же, как и при раке шейки матки, при РПКПС в 80% случаев выявляется папилломавирус человека (HPV-16) [10,17]. При РПКПС процесс туморогенеза является многоступенчатым и многофакторным, включающим структурные изменения ДНК [9].

Наиболее часто (до 85% случаев) в анальном канале встречаются эпителиальные опухоли. Последняя классификация ВОЗ выделяет следующие типы неоплазий: 1) РПКПС; 2) базалоидные, клоакогенные раки (вариант недифференцированного плоскоклеточного рака); 3) мелкоклеточные нейроэндокринные раки; 4) коллоидные раки; 5) неэпителиальные карциномы: меланомы, саркомы и лимфомы.

Тип роста карциномы рассматривается как морфологическое выражение биологических взаимоотношений, складывающихся между организмом пациента и опухолью в процессе развития последней. В сформировавшемся виде плоскоклеточная карцинома анального канала представляет собой либо язву с подрытыми и валикообразными краями, либо экзофитную «капустообразную» опухоль (рис. 2.10.1). По мере прогрессирования местного распространения, детали анатомического роста опухоли нивелируются. Однако РПКПС имеет четкую тенденцию к раннему распространению по горизонтальному уровню и по длиннику прямой кишки. Изъязвление опухоли является патогномоничным симптомом РПКПС и особенно выражено при снижении степени дифференцировки новообразования и усилении клеточного атипизма. Более чем у трети пациентов карцинома располагается выше зубчатой линии и недоступна для визуального осмотра.

По степени гистологической дифференцировки РПКПС подразделяется на высоко-, умеренно- и низкодифференцированный.

1. Высокодифференцированный РПКПС (рис. 2.10.2) с различной степенью ороговения характеризуется выраженной вертикальной анизоморфностью эпителиального пласта, умеренной анаплазией клеток, обилием роговых жемчужин, базальный слой четко отграничен от подлежащих тканей. Способность к ороговению определяется как признак высокой дифференцировки новообразования, несмотря на выраженные в редких случаях нарушения архитектоники эпителиального пласта.

2. Умереннодифференцированный РПКПС (рис. 2.10.3) занимает промежуточное положение между высоко- и низкодифференцированными типами. Для данных карцином характерно нарушение вертикальной анизоморфности эпителиального пласта, выраженная атипия опухолевых клеток и дезорганизация базальной мембраны на фоне отсутствия признаков ороговения.

3. Низкодифференцированный РПКПС (рис. 2.10.4) по гистологическим особенностям отличается полным отсутствием вертикальной анизоморфности и базальной

Рис. 2.10.1. Рак анального канала.

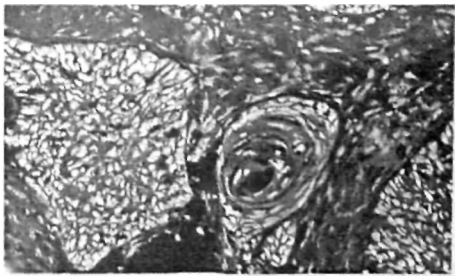


Рис. 2.10.2. Высокодифференцированный РПКПС.

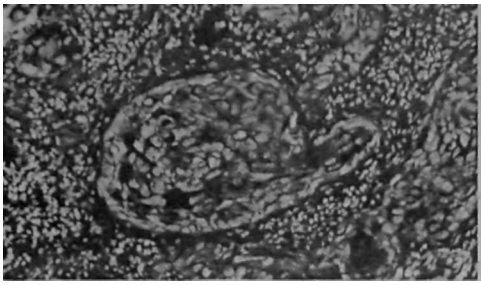


**Рис. 2.10.3. Умереннодифференцированный РПКПС.**

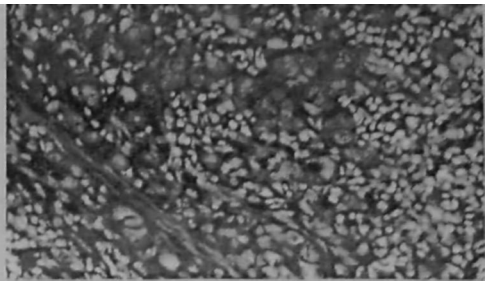


**Рис. 2.10.4. Низкодифференцированный РПКПС.**

мембраны в клетках эпителиального пласта, выраженной атипией клеточных элементов, гиперхроматозом ядер. Ороговение полностью отсутствует.

Высокая степень агрессивности РПКПС, наряду с местным распространением, обусловлена также склонностью этого заболевания к быстрому и интенсивному метастазированию, которое происходит, прежде всего, по лимфатическим путям. В связи с наиболее частым расположением карциномы в анальном канале, эндолимфатическое распространение преимущественно идет в сторону паховых лимфатических узлов, реже в лимфатические узлы по ходу верхней прямокишечной артерии и в подчревные лимфатические коллекторы. Даже в начальных стадиях заболевания, при поражении опухолью слизистого и подслизистого слоев, регионарные и отдаленные метастазы выявляются в 15-20% случаев. При гематогенном метастазировании наиболее часто поражаются печень, легкие, редко головной мозг.

Своевременная и адекватная диагностика РПКПС затруднена в связи с широким спектром клинических проявлений и отсутствием патогномоничных симптомов. Многогранность клинической картины обусловлена - с одной стороны, быстрым нарастанием локальных симптомов, связанных с местным распространением опухоли, с другой стороны, с развитием общих расстройств, вызванных лимфо- и гематогенным метастазированием, генерализацией опухолевого процесса. Начальные, «местные», симптомы достаточно быстро отходят на задний план и «прикрываются» общими нарушениями. Обычно больные предъявляют жалобы на боли в области заднего прохода, кровянистые выделения во время и после дефекации, нарушения функции кишечника в виде тенезмов и запоров. На более поздних стадиях заболевания запоры, как правило, связаны с симптомом «стулобоязни». Последовательность развития симптомов следующая: сначала появляются кровянистые выделения, затем возникают боли в анальном канале и только после этого появляются нарушения функции кишечника в виде тенезмов и запоров. Несмотря на достаточно яркую симптоматику, примерно у одной трети больных в Санкт-Петербурге имели место диагностические ошибки, когда РПКПС трактовался как одно из банальных проктологических заболеваний, что, естественно, влекло за собой применение неадекватных лечебных мероприятий. Учитывая тот факт, что большинство больных РПКПС (до 70%) страдают фоновыми проктологическими заболеваниями, своевременное выявление карциномы возможно только при тщательном анализе каждого симптома и данных пальцевого исследования. Даже малозаметные на первый взгляд изменения в течение проктологического заболевания (изменение характера и интенсивности кровянистых выделений при геморрое или появление стойкого болевого синдрома) позволяют заподозрить наличие анальной карциномы. Ниже приведены схемы дифференциальной диагностики РПКПС и наиболее часто встречающихся фоновых проктологических заболеваний (табл. 2.10.1-2.10.6).

**ЧАСТЬ II**
**РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ**

*Таблица 2.10.1*
Дифференциальная диагностика РПКПС и геморроя

| Симптом | РПКПС | Геморрой |
|---|---|---|
| Воли | Постоянные, усиливаются во время и после акта дефекации | Непостоянные, невыраженные, возникают только после акта дефекации |
| Кровянистые выделения | Интенсивные, во время, либо не связаны с дефекацией | Интенсивность различная, но всегда во время дефекации |
| Нарушения функции кишечника | Всегда, чаще запоры или тенезмы | Отсутствуют, при длительном течении - выпадение узлов |
| PR | Инфильтрат, язва на любом секторе анального канала, чаще на правой и задней стенках выше зубчатой линии | Узлы на 3, 7 или 11 часах по циферблату |
| Последовательность возникновения симптомов | Кровянистые выделения - боли - нарушения функции кишечника | Кровянистые выделения - кишечный дискомфорт в виде выпадения узлов - редко боли (в стадии обострения) |

*Таблица 2.102*
Дифференциальная диагностика РПКПС и анальной трещины

| Симптом | РПКПС | Анальная трещина |
|---|---|---|
| Боли | Постоянные, усиливаются во время и после акта дефекации | Возникают во время или после дефекации, очень интенсивные |
| Кровянистые выделения | Интенсивные, постоянные | Редкие, необильные, всегда во время дефекации |
| Нарушения функции кишечника | Всегда, чаще запоры или тенезмы | Редко, запоры связаны со «стулобоязнью» |
| PR | Линейный, глубокий дефект с плотными, инфильтрированными краями | Линейный, поверхностный, резко болезненный дефект, чаще расположен по задней полуокружности канала |
| Последовательность возникновения симптомов | Кровянистые выделения - боли - нарушения функции кишечника | Боли - «стулобоязнь» и кровянистые выделения одновременно |

*Таблица 2.103*
Дифференциальная диагностика РПКПС и свища прямой кишки

| Симптом | РПКПС | Свищ прямой кишки |
|---|---|---|
| Боли | Постоянные, усиливаются во время и после акта дефекации | Только во время обострения, либо при пектенозе |
| Кровянистые выделения | Интенсивные, кровянистые, постоянные | Гнойные |
| Нарушения функции кишечника | Всегда, чаще запоры или тенезмы | Не бывает |
| PR | Инфильтрат, язва на любом участке анального канала | Инфильтрации (в период ремиссии) не бывает, внутреннее отверстие или в виде углубления в крипте или не определяется; при пектенозе - плотный, выступающий в просвет анального канала, расположенный на уровне зубчатой линии по задней полуокружности рубцовый вал |
| Последовательность возникновения симптомов | Кровянистые выделения - боли - нарушения функции кишечника | Чередование периодов ремиссии и обострения, начинается всегда с острого парапроктита |

*Таблица 2.10А*

**Дифференциальная диагностика РПКПС и анального зуда**

| Симптом | РПКПС | Анальный зуд |
|---|---|---|
| Боли | Постоянные, усиливаются во время и после акта дефекации | Кратковременные, после сильных расчесов |
| Кровянистые выделения | Интенсивные, постоянные | Могут быть только в момент расчесывания лерианальной кожи |
| Нарушения функции кишечника | Всегда, чаще запоры или тенезмы | Нет |
| PR | Инфильтрат, язва на любом секторе анального канала, ниже зубчатой линии | На перианальной коже - вторичные изменения, ссадины, гипертрофия кожи и др. в зависимости от стадии |
| Зуд | Нет | Всегда, интенсивность различная, но чаще выраженный |

*Таблица 2.10.5*

**Дифференциальная диагностика РПКПС и перианальных остроконечных кондилом**

| Симптом | РПКПС | Перианальные остроконечные кондиломы |
|---|---|---|
| Боли | Постоянный симптом | Редко, только во время дефекации |
| Кровянистые выделения | Интенсивные, кровянистые, постоянные | Редкие, слизистые |
| Нарушения функции кишечника | Постоянный симптом | Не бывает |
| PR | Инфильтрат, язва, на любом секторе анального канала | Бородавчатые, в виде цветной капусты разрастания на перианальной коже, в анальном канале редко, в виде плотных пузырьков |

*Таблица 2.10.6*

**Дифференциальная диагностика РПКПС и проктита**

| Симптом | РПКПС | Перианальные остроконечные кондиломы |
|---|---|---|
| Боли | Постоянные, усиливаются во время и после акта дефекации | Возникают во время или после дефекации, очень интенсивные |
| Кровянистые выделения | Самостоятельные, не смешаны с каловыми массами, интенсивные, постоянные, кровянистые | Слизистые, редко кровянистые, смешаны с каловыми массами |
| Нарушения функции кишечника | Всегда, чаще запоры или тенезмы | В период обострения учащенный стул, тенезмы |
| PR | Инфильтрат, язва на любом секторе анального канала, локальная болезненность | Болезненность циркулярная, либо в зоне задних крипт, резкое повышение тонуса сфинктера |
| Последовательность возникновения симптомов | Кровянистые выделения - боли - нарушения функции кишечника. Постоянное усиление симптомов | Чередование обострений и ремиссий, из клинических проявлений превалируют нарушения функции кишечника |

Основными методами диагностики РПКПС является тщательный осмотр перианальной области и пальцевое исследование, выполняемое, при наличии болевого синдрома, под общим наркозом. Как правило, на ранних стадиях заболевания визуальный осмотр мало информативен, но дает возможность определить выступающую из анального канала опухоль. При более поздних стадиях можно обнаружить и другие признаки опухоли - изъязвление, распространение на кожу промежности, наличие свищевых ходов.

**ЧАСТЬ II**
**РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ**

Пальцевое исследование прямой кишки необходимо проводить в трех положениях:

1) лежа на спине с согнутыми и приведенными к животу ногами, что дает возможность исследовать стенки анального канала и ампулы, особенно задний и боковой отделы;

2) в коленно-локтевом положении, при котором кишечник «уходит» из малого таза, можно свободно исследовать расправленную ампулу прямой кишки и стенки малого таза. Этот прием особенно ценен при карциномах, расположенных на передней стенке прямой кишки;

3) в положении «на корточках» при натуживании. Последний способ дает возможность обследовать прямую кишку вплоть до уровня 13-15 см, а иногда и выше.

У женщин пальцевое исследование прямой кишки дополняется бидигитальным методом, т. е. указательный палец вводится во влагалище, а средний - в прямую кишку. При этом можно не только уточнить границы и размеры опухоли, но и определить ее отношение к матке и задней стенке влагалища, а также распространение на влагалищно-прямокишечную перегородку, что может быть решающим при выборе оперативного вмешательства. При пальцевом исследовании РПКПС определяется как экзофитного типа опухоль с изъязвлением, плотнее по консистенции, чем окружающая ткань, резко болезненная, кровоточивая, нередко распространяющаяся на перианальную кожу или ампулу прямой кишки. При инфильтрации стенки анального канала смещаемость опухоли ограничена.

Ректороманоскопия дает представление о локализации опухоли, анатомическом типе, размере, смещаемости и, наконец, дает возможность произвести прицельную биопсию. Все прочие методы исследования направлены не на установление диагноза, а на определение степени распространенности опухолевого процесса.

Всем больным необходимо проводить ирригоскопию либо фиброколоноскопию для исключения наличия первично-множественных карцином. В диагностический минимум входит и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и паховых лимфатических узлов. Для исключения метастатического поражения легких проводится рентгенография органов грудной полости. Компьютерная томография и ЯМР могут быть рекомендованы как дополнительные методы инструментального обследования.

Стадирование РПКПС проводится в соответствии с Международной классификацией UICC-TNM (1997) и применимо только для рака:

T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении

T2 - опухоль до 5 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении

T4 - опухоль любого размера, прорастающая соседние органы: влагалище, мочеиспускательный канал, мочевой пузырь (вовлечение одного мышечного сфинктера не классифицируется как T4).

N1 - метастазы в околопрямокишечных лимфатических узлах(е)

N2 - метастазы в подвздошных или паховых лимфатических узлах с одной стороны

N3 - метастазы в околопрямокишечных и паховых лимфатических узлах и/или в подвздошных и/или паховых с обеих сторон.

До 1980 г. единственным методом лечения РПКПС являлась радикальная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, дополненная, при необходимости, операцией Дюкена. Наблюдаемая пятилетняя выживаемость, по данным многих авторов, колебалась от 33 до 65%. Однако в 1973 г. Dr. Nigro предложил комбинацию дистанционной низкодозной лучевой терапии (30 Гр) в сочетании с химиотерапией (5-ФУ + митомицин) в предоперационном периоде. Данная тактика лечения показала высокую эффективность при оценке удаленного операционного материала [ 15]. В течение последующих

десятилетий разрабатывались и применялись различные схемы комбинированной химиолучевой терапии, что привело к тому, что РПКПС стал первой солидной опухолью, для которой хирургический метод лечения перестал быть «золотым стандартом» [16j. Интересно отметить тот факт, что данное изменение тактики лечения РПКПС не было основано на данных рандомизированных исследований.

В настоящее время в большинстве стран лучевой терапии отдается предпочтение в качестве первой линии в лечении РПКПС. При этом используются различные методики лучевого воздействия. Фракционная доза от 1,8 до 3-4 Гр, суммарная общая доза колеблется от 45 до 70 Гр. Поля облучения включают билатеральные паховые области, зону ануса и параректальную клетчатку. Продолжительность лечения достигает 2мес[ 18]. Сопутствующая химиотерапия, как правило, комбинация 5-ФУ синтомицином С, используется у соматически сохранных пациентов с запущенными формами заболевания (опухоль больше 4 см в диаметре или наличие метастатических лимфатических узлов). Наблюдаемая 5-летняя выживаемость при использовании таких схем лечения колеблется от 52 до 87%. Однако сочетанное химиолучевое лечение сопровождается летальностью от 1 до 3%, что служит основанием для более осторожного применения последней. Но качество жизни пациентов, не имеющих колостому, является основным фактором, определяющим метод лечения [11]. Доля осложнений в области малого таза варьирует от 15 до 40%. Примерно треть осложнений, локализующихся в аноректальной зоне, требует выполнения брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки или формирования колостом.

Большинство рецидивов возникает в течение первых 3 лет после окончания комбинированного лечения. По истечении 5 лет рецидивирование не характерно. В большинстве случаев (70-90%) отмечается местное рецидивирование заболевания. Изолированные отдаленные метастазы выявляются менее чем в 10% случаев. Таким образом, РПКПС преимущественно является локорегионарным заболеванием.

В период с 1996 по 1997 гг. были опубликованы результаты трех рандомизированных исследований (табл. 2.10.7) [6, 8, 21].

Из приведенных в табл. 2.10.7 результатов можно сделать выводо том, что комбинированное химиолучевое лечение становится методом выбора при лечении больных РПКПС.

В 80-х годах во Франции была предложена к применению схема химиотерапии, включающая в себя комбинацию 5-фторурацила (5-ФУ) с цисплатиной. При использовании данной схемы в неоадъювантном режиме общий ответ составил от 70 до 100% после одного или трех циклов химиотерапии. В настоящее время планируется проведение рандомизированного исследования для сравнения данной схемы в сочетании с лучевой терапией против прежних схем (5-ФУ/митомицин-С + ЛТ) [7,22].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН был предложен новый способ мультимодальной терапии РПКПС, позволяющий улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения за счет применения терморадиохимиотерапии. Лучевая терапия (СОД 60-70 Гр) проводится в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией и химиотерапией с применением цисплатины и блеомицина. Общая 5-летняя выживаемость составила 71,5%, рецидивы отмечены в 15,8% случаев [2].

До сих пор в большинстве стран Европы и Америки хирургический метод остается важным компонентом комбинированного лечения больных РПКПС. Однако вмешательства, как правило, ограничиваются формированием колостом и выполнением ножевых биопсий паховых лимфатических узлов (с использованием метода выявления «сторожевых» лимфатических узлов). Брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки выполняются при рецидивах и при возникновении тяжелых гнойно-некротических радиоиндуцированных осложнений в малом тазу.

*Таблица 2.10,7*
**Результаты рандомизированных исследований [6, 8, 21]**

| **UKCCR 1987-1994** | **Лучевая** терапия (п=285) | **Лучевая терапия + 5-ФУ/ММС (п=292)** | P |
|---|---|---|---|
| Местный рецидив в течение 3 лет | 61% | 39% | 0,0001 |
| Общая 5-летняя выживаемость | 51% | 52% | |
| Смертность, связанная с лечением | 2 (0,7%) | 7 (2,4%) | |
| **EORTC 1987-1994** | Лучевая терапия (п=52) | Лучевая терапия + 5-ФУ/ММС (п-51) | P |
| Местный рецидив в течение 3 лет | 55% | 35% | 0,02 |
| 3 года без колостомии | 40% | 71% | 0,002 |
| Общая 5-летняя выживаемость | 54% | 60% | |
| **RTOG-ECOG 1988-1991** | 5-ФУ (п-145) | 5-ФУ/ММС (п=146) | P |
| 3 года без колостомии | 61% | 74% | 0,014 |
| Общая 4-летняя выживаемость | 70% | 77% | |
| Токсичность IV-V степени | **11** (7,5%) | 26 (17,8%) | 0,001 |

*Таблица 2.10.i*
**Алгоритм лечебных мероприятий, проводимых при РПКПС, разработанный в Великобритании [22]**

| **1-й этап - Первичное лечение** | | | |
|---|---|---|---|
| T1-2 < 4 см, N0 | T2 > 4 см, T3-4, Tx N1-2-3 | Паховые лимфатические узлы N0 | N2 (при неэффективной ХТ) |
| **ЛТ** (ХТ **у** больных моложе 60 **лет)** | ЛТ(45-70 Гр) + ХТ (5-ФУ/ митомицин С либо цисплатина) | Наблюдение либо ЛТ на паховые области | Операция Дюкена + ЛТ либо ЛТ в монорежиме |
| **2-й этап - Окончание лечения - оценка результатов первичного лечения** | | | |
| Полная ремиссия | | Местный регресс (частичный ответ) | |
| Постоянное наблюдение | | Брюшно-промежностная экстирпация | |
| **3-й этап - Наблюдение** | | | |
| Местный рецидив | Появление паховых лимфатических узлов | Гнойно-некротические осложнения | |
| Брюшно-промежностная экстирпация | Операция Дюкена + ЛТ | Колостомия (временная либо постоянная) Брюшно-промежностная экстирпация | |

В НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова лечение больных РПКПС осуществля ется следующим образом: первым этапом является выполнение брюшно-промежност ной экстирпации прямой кишки, дополненной примерно в 10% случаев паховой лим фаденэктомией. В течение последних 10 лет в адъювантном режиме проводится дис танционная лучевая терапия (СОД 55-60 Гр). Наблюдаемая 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения составила 43,4%. При условии проведения

послеоперационной лучевой терапии показатели общей 5-летней выживаемости растают до 53%.

Таким образом, оценивая результаты лечения больных РПКПС, представленные отечественными и зарубежными авторами, нельзя прийти к единому мнению и стандартам лечения. Перспективными направлениями научного поиска становится определение наиболее адекватных методик комбинированного лечения на основании увеличения общей выживаемости и безрецидивного периода, снижения процента осложнений и улучшения качества жизни пациентов. Однако в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова предпочтение отдается хирургическому лечению в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, дополненной, при необходимости, операцией Дюкена с последующей лучевой терапией. Особый интерес представляет применение предоперационного крупнофракционного облучения, проводимого в клинике в последние годы.

## Литература


1. *Мельников Р.А., Загольская В.Н., Колосов А.Е., Мельников О.Р.* Особенности дооперационной диагностики эпидермального рака прямой кишки// Вопр. онкол. - 1992. - №7.

2. *Тимофеев Ю.М., Короткое А.М.* Органосохраняющее лечение плоскоклеточного рака анального канала/ / Материалы 4-й рос. онкол. конф. - М., 2000.

3. *Федоров В.Д.* Рак прямой кишки - М,; Медицина, 1987.

*А.Холдин С.А.* Новообразования прямой и сигмовидной кишок. - М.: Медицина, 1977.

5. *Allal A., Mermillod B., Roth A. et al.* The impact of treatment factors on local control in T2 - T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy// Cancer (Philad). - 1997 - Vol. 79. - P. 2329-2335.

6. *Bartelink H. et al.* Concomittant radiotherapy and chemiotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of the locally advanced anal cancer: results of the phase III randomized trial of EORTC radiotherapy and gastrointestinal groups// J. Clin. Oncol. - 1997. - Vol.15. - P. 2040-2049.

7. *Brunei R., Becouaran V., Pigneux J. et al.* Cisplatine et fluorouracile en chemotherapie neoadjuvante des carcinomas epidermoides du canal anal// Lyon Chir. - 1991. - Vol. 87. - P. 77-88.

8. *Flam M.* Role of mitomycin in combination with fluoruracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive поп surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of the phase III randomized intergroup study// J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. - P. 2527-2539.

9. *Fushhuber P.R., Rodrigues-Bigas M., Webert Patrelli N.J.* Anal canal and perianal epidermoid cancer//J. Amer. Coll. Surg,- 1997.-Vol. 185.-P. 494-505.

10. *Gerard F., Drouet E., Matuszezak M. et al.* Presence d'AND de papilloma virus humain dans les cancers du canal anal// Lyon Chir. - 1991. -Vol.87. - P. 88-90.

11. *Gerard J.P. et al.* Treatment of anal carcinoma with high dose radiation therapy and concomittant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients// Rad. Oncol. - 1998. - Vol. 46. - P. 256.

12. *Gerard J.P.James R.* Cancer of the anus, 2001 // Oxford Textbook of Oncology. -2001. - Vol 2.-P. 1600.

13. *Holly E.A., Wittemore A.S.,Astom D.A.* Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorroids and smoking/ / J. Nat. Cancer Inst. - 1989. - Vol. 81. - P. 1726-1731.

14. *Myerson R.J., Karnell L.H., Nenck H.R.* The national cancer data base report on carcinoma of the anus/ / Cancer (Philad). - 1997. - Vol. 80. - P. 805-815.

15. *Nigra N.D., Vaitkevickus V.K., Considine B.* Combined therapy for cancer of the anal canal// Dis. Colon Rectum. - 1974. - Vol. 27. - P. 763-766.

16. *Northover J.M.A.* Place de la chirurgie dans le cancer epidermoidede I'anus// Lyon Chir. - 1991.-Vol.87.-P. 82-88.

17. *Palejsky J.M., Holly E.A., Gonzales J.* Detection of human papilloma virus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer// Cancer Res. - 1991. - Vol. 51. - P. 1014-1019.

18. *Paplllon J., Montbarbon J.F.* Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases/ / Dis. Colon Rectum. - 1987.-Vol. 17. - P. 1141-1 151.

19. *Peters R.K., Mack T.M.* Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in LA County// Brit. J. Cancer. - 1983. - Vol. 48. - P. 629-636.

20. UICC-TNM., 1998.

21. UKCCR. Anal cancer trial working party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-FU and mitomycin / / Lancet. - 1996. - Vol.348.-P. 1049-1054.

22. *Wagner J.P. et al.* Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal/ / Inter. J. Rad. Oncol. Biol. Physics. - 1994. -Vol. 29. - P. 17-23.

# Часть III
# НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

# Глава 1
# Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость)

В.Л1. ***Мерабишвили, О.Т. Дятченко***

## Терминология

В международной классификации болезней девятого пересмотра (МКБ-9) рак легкого был представлен в 162-й трехзначной рубрике с полным наименованием «Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого». Согласно новой МКБ-10, 162-я рубрика разделена на две: С 33 - злокачественные новообразования трахеи и С 34 - злокачественные новообразования бронхов и легкого, которая, в свою очередь, разделена на подрубрики от С34.0 до С34.9.

В настоящем обзоре мы рассматриваем статистику рака легкого суммарно по рубрикам С33 и С34, как это принято в большинстве изданий. Более детальная характеристика возможна в системе раковых регистров [3, 5].

## Заболеваемость

**В** табл. 3.1.1 представлены последние данные заболеваемости населения различных стран раком легкого. Наиболее высокие грубые показатели зарегистрированы у мужчин Триеста (Италия - 184,5%ооо), более 100%ооо - в Великобритании и Германии. Совершенно очевидно, что чрезвычайно высокий уровень заболеваемости раком легкого в Триесте связан со спецификой возрастного состава населения, высоким удельным весом лиц в пожилом и старческом возрастах. Стандартизованный показатель существенно ниже, и здесь лидером являются мужчины Новой Зеландии (маори) - 99,7%ооо, тогда как для них грубый показатель составлял 49,5100%ооо [6].

Таким образом, наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого - 80-99%ооо характерны для черных мужчин США, маори Новой Зеландии, Триеста (Италия). Несколько ниже этих уровней (60-79%ооо) заболеваемость мужчин раком легкого во многих странах (Бразилия, Канада, Беларусь, Эстония, Франция, Германия, Нидерланды, Польша, Чехия, Испания, Великобритания, Россия). Минимальные уровни стандартизованных показателей заболеваемости мужчин раком легкого отмечены в Мали (5,3%ооо), Пуэрто-Рико (19,1 %ооо), Индии (14,5%ооо).

Практически во всех странах заболеваемость раком легкого женщин в 3-10 раз ниже, чем у мужчин, кроме женщин маори (Новая Зеландия), у которых самый высокий в мире стандартизованный показатель заболеваемости (72,9%ооо)[6].

Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин. Более 20000, или 34,2%ооо выявляются в IV стадии заболевания. Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого у мужчин среди административных территорий России выявлены в Саратовской

*Таблица 3.1.1*

Показатели заболеваемости раком легкого населения некоторых стран (Рак на 5 континентах, т. 7, МАИР. Лион, 1997)

| Континент и страна | «Грубые» показатели | | Стандартизованные показатели | |
|---|---|---|---|---|
| | **Мужчины** | **Женщины** | Мужчины | Женщины |
| **Африка** | | | | |
| Мали (Бомако) | 2,3 | 0,7 | 5,3 | 1,5 |
| **Центральная и Южная Америка** | | | | |
| Бразилия (Порт Аллегро) | 53,5 | 15,8 | 67,5 | 14,4 |
| США (Пуэрто-Рико) | **22,5** | 8,6 | 19,1 | 6,6 |
| Северная **Америка** | | | | |
| Канада | 81,8 | 39,1 | 65,4 | 28,0 |
| США (SEER), белые | 79,8 | 51,4 | 61,3 | 33,8 |
| США (SEER), черные | **81,2** | 37,8 | 99,1 | 38,5 |
| **Азия** | | | | |
| Китай (Шанхай) | 71,5 | 28,2 | 56,1 | 18,2 |
| Индия (Бомбей) | 7,0 | 2,0 | 14,5 | 3,7 |
| Израиль | 30,4 | 12,4 | 27,0 | 9,2 |
| Япония (Мияги) | 56,3 | 18,2 | 39,6 | 10,3 |
| Европа | | | | |
| Беларусь | 73,3 | 10,0 | 66,8 | 6,0 |
| Дания | 82,4 | 42,4 | 51,9 | 25,4 |
| Эстония | 88,2 | 14,6 | 75,7 | 8,3 |
| Финляндия | 72,1 | 15,2 | 54,3 | 8,2 |
| Франция (Бас Рин) | 80,8 | 11,2 | 67,4 | 7,2 |
| Германия (Саарская область) | 108,8 | 20,9 | 70,9 | 10,3 |
| Германия (Восточная территория) | 74,1 | 13,8 | 59,2 | 7,6 |
| Исландия | 39,1 | 33,5 | 32,8 | 26,4 |
| Италия (Триест) | 184,5 | **42,8** | 82,7 | 14,9 |
| Латвия | 78,7 | 13,0 | 65,5 | 7,1 |
| Нидерланды | 99,8 | 18,7 | 73,0 | 13,0 |
| Норвегия | **55,1** | 21,8 | 34,3 | 12,6 |
| Польша (Варшава) | 97,6 | 35,6 | 68,4 | 19,5 |
| Чешская республика | 75,9 | 14,4 | 65,6 | 9,1 |
| Испания (Маллорка) | 89,1 | 7,5 | 61,4 | 4,3 |
| Испания (Сарагоса) | 77,3 | 5,5 | 48,0 | 2,7 |
| Швеция | 42,5 | **20,1** | 23,9 | 10,9 |
| Швейцария (Женева) | 76,6 | 26,8 | 53,7 | 14,3 |
| Великобритания (Англия, Уэльс) | 103,4 | 44,9 | 62,4 | 22,8 |
| Великобритания (Шотландия) | **123,3** | 64,1 | 79,8 | 33,7 |
| Россия | 77,7 | 12,5 | 66,0 | 6,9 |
| Санкт-Петербург | 80,8 | 15,5 | 61,8 | 7,0 |
| **Океания** | | | | |
| Австралия (столичная территория) | 30,1 | 13,3 | 39,1 | 13,9 |
| Новая Зеландия (не маори) | 62,2 | 27,7 | 46,5 | 18,3 |
| Новая Зеландия (маори) | 49,5 | 41,8 | 99,7 | 72,9 |

области (96,3%ооо), Калмыкии (92,7%ооо), Омской области (92,6%ооо). На уровне 80-89%ооо эти показатели находятся в Мурманской области, Карелии, Новгородской, Ивановской, Костромской, Астраханской, Курганской, Оренбургской, Челябинской, Новосибирской, Магаданской и Сахалинской областях, Алтайском и Хабаровском краях [1j.

Стандартизованный показатель заболеваемости раком легкого мужчин России практически не изменился за последние 20 лет и составил в 2000 году 64%ооо. У женщин те же тенденции, но на значительно более низком уровне (7,0%ооо).

*ТаблицЗ.1,2*
**Повозрастные показатели заболеваемости населения Санкт-Петербурга раком легкого (С33,34). 2000 г.**

| <15 | 15- | 30- | 40- | 50- | 60- | 70- | 80+ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Мужчины | | | | | | | |
| 0,3 | 0,6 | 1,7 | 30,6 | 137,5 | 327,3 | 457,9 | 362,1 |
| Женщины | | | | | | | |
| 0,3 | 0,2 | 1,7 | 5,3 | 14,0 | 26,1 | 62,8 | 90,2 |

*Таблица 3.13*
**Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения России и Санкт-Петербурга раком легкого (С33,34)**

| | **1980** | **1985** | **1990** | **1995** | **2000** |
|---|---|---|---|---|---|
| Россия | | | | | |
| Мужчины | 65,3 | 75,7 | **76,7** | 73,1 | **64,2** |
| Женщины | **7,5** | **7,9** | **8,1** | **7,5** | **7,1** |
| Санкт-Петербург | | | | | |
| Мужчины | 72,5 | 73,3 | **76,1** | **66,9** | 57,0 |
| Женщины | **7,8** | **9,2** | **8,6** | **7,9** | **6,8** |

В структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место и составляет 25%, доля рака легкого среди женского населения - 4,3%.

Стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого мужского и женского населения Санкт-Петербурга близки к среднероссийским как по уровню, так и по тенденциям. У мужчин отмечена динамика к снижению заболеваемости раком легкого с 1990 г., у женщин - с 1985г. (табл. 3.1.2).

Сохраняются значительные различия в уровнях повозрастных показателей заболеваемости раком легкого как у мужчин, так и у женщин. В табл. 3.1.3 представлено распределение повозрастных показателей заболеваемости раком легкого мужчин и женщин. Наиболее высокий риск заболеваемости у мужчин в возрасте 70 лет (457,9%ооо), у женщин - в возрасте 80 лет и старше (90,2%ооо) [2].

## Смертность

Ежегодно в России от рака легкого погибает около 60000 человек, что составляет более 20% от всех умерших от злокачественных новообразований. В структуре онкологической смертности мужчин рак легкого составляет более 31 %. В 2000 году смертность мужского населения от рака легкого составила в «грубых» показателях 73,7%, в стандартизованных - 60,8%ооо; у женщин эти показатели соответственно составили П,4и5,9%ооо[1).

Рак легкого в Санкт-Петербурге с 1991г. сохраняет первое место в структуре смертности (15,7%). При этом ежегодно регистрируется более 2000 случаев смерти от рака легкого, 4/5 которых приходится на мужчин. Мужчины в 8 раз чаще умирают от рака легкого, чем женщины (табл. 3.1.4).

## ЧАСТЬ III
## НЕМЕЛНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

*Таблица ЗЛА*

Смертность населения Санкт-Петербурга от рака легкого (МКБ-10, С33,34)

| Год | Абсолютное число умерших | «Грубые» показатели | Стандартизованные показатели | Абсолютное число умерших | «Грубые» показатели | Стандартизованные показатели |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Мужчины | | | Женщины | | |
| 1970 | 1096 | 63,7 | 70,3 | 263 | 11,6 | 7,0 |
| 1975 | 1223 | 64,0 | 66,9 | 382 | 15,0 | 9,0 |
| 1980 | 1527 | 74,8 | 72,7 | 428 | 16,5 | 8,6 |
| 1985 | 1533 | 75,5 | 71,6 | 466 | 17,3 | 8,7 |
| 1990 | 1827 | 80,8 | 71,6 | 498 | 18,2 | 9,2 |
| 1995 | 1829 | 84,5 | 68,3 | 427 | 16,3 | 7,7 |
| 2000 | 1619 | 77,4 | 57,5 | 433 | 17,0 | 7,0 |

*Таблица 3.1.5*

Наблюдаемая (н) и относительная (о) выживаемость больных раком легкого (С33.34)*

| Страна | Мужчины | | | | | | Женщины | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-летняя | | 3-летняя | | 5-летняя | | 1-летняя | | 3-летняя | | 5-летняя | |
| | н | 0 | н | о | н | 0 | н | о | н | о | н | о |
| Австрия | 34 | 35 | 14 | 15 | 9 | 11 | 32 | 33 | 18 | 19 | 14 | 15 |
| Англия | 21 | 22 | 7 | 9 | 5 | 7 | 21 | 22 | 8 | 9 | 6 | 7 |
| Германия | 30 | 32 | 10 | 12 | 8 | 10 | 33 | 34 | 16 | 17 | 13 | 15 |
| Дания | 23 | 24 | 7 | 8 | 5 | 6 | 25 | 26 | 9 | 9 | 6 | 7 |
| Исландия | 35 | 37 | 16 | 18 | 10 | 12 | 38 | 39 | 15 | 17 | 11 | 13 |
| Испания | 30 | 31 | 13 | 14 | 11 | 13 | 31 | 31 | 16 | 17 | 13 | 15 |
| Италия | 32 | 33 | 11 | 13 | 8 | 10 | 30 | 31 | 13 | 14 | 9 | 11 |
| Нидерланды | 38 | 40 | 14 | 16 | 10 | 12 | 42 | 43 | 18 | 19 | 13 | 14 |
| Польша | 27 | 28 | 9 | 10 | 6 | 7 | 27 | 28 | 10 | 11 | 8 | 10 |
| Россия, Санкт-Петербург** | 34 | 35 | 19 | 21 | 15 | 19 | 35 | 37 | 23 | 27 | 19 | 26 |
| Словакия | 32 | 33 | 12 | 14 | 10 | 12 | 32 | 34 | 19 | 21 | 16 | 19 |
| Словения | 30 | 31 | 10 | 11 | 6 | 8 | 26 | 27 | 10 | 11 | 6 | 7 |
| Финляндия | 39 | 40 | 13 | 15 | 9 | 11 | 39 | 41 | 15 | 17 | 10 | 12 |
| Франция | 40 | 41 | 15 | 17 | 11 | 13 | 72 | 43 | 24 | 25 | 18 | 20 |
| Швейцария | 38 | 40 | 15 | 17 | 10 | 12 | 38 | 39 | 16 | 17 | 10 | 12 |
| Швеция | 30 | 32 | 10 | 12 | 7 | 9 | 33 | 33 | 13 | 14 | 10 | 11 |
| Шотландия | 21 | 23 | 7 | 8 | 5 | 6 | 22 | 22 | 8 | 9 | 12 | 14 |
| Эстония | 29 | 30 | 8 | 9 | 5 | 7 | 32 | 33 | 16 | 18 | 12 | 14 |

' Eurocare-H Study (1985-1989ГГ.)

** Данные ПРР 1995г.

*Таблица 3, 1.0*

Наблюдаемая относительная 5-летняя выживаемость мужчин, Санкт-Петербурга, больных раком легкого (С33,34)

| 1994 | | | 1995 | | | 1996 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Заболело | **Наблюдаемая** | **Относительная** | Заболело | **Наблюдаемая** | **Относительная** | Заболело | **Наблюдаемая** | **Относительная** |
| Всего | | | | | | | | |
| 1630 | 20,6±1,0 | 2б,б±1,3 | 1658 | 15,0±0,9 | 15,4±0,9 | 1674 | 13,2±0,8 | 17,4±1,1 |
| Младше 50 лет | | | | | | | | |
| 123 | 30,1±4,1 | 32,0±4,4 | 159 | 17,4±3,0 | 18,б±3,2 | 142 | 16,9±3,1 | 18.1±3,4 |
| 50 лет и старше | | | | | | | | |
| 1507 | 19,9±1,0 | 2б,1±1,4 | 1499 | 14,7±0,9 | 19,3±1,2 | 1532 | 12,9±0,9 | 17,3±1,2 |
| Стадия I—II | | | | | | | | |
| 319 | 33,9±2,б | 43,6±3,4 | 313 | 31,5±2,б | 40,2±3,4 | 286 | 29,4±2,7 | 38,4±3,5 |
| Стадия III-IV | | | | | | | | |
| 1134 | 1б,0±1Д | 20,8±1,4 | 1154 | 11,3±0,9 | 15,5±1,3 | 1090 | 11,1±1,0 | 14,5±1,3 |

Стандартизованный показатель смертности от рака легкого у мужчин снизился с 70,3%ооо в 1970 г. до 57,5%ооо в 2000 г. или на 22,3%, и остался неизменным у женщин - 7,0%ооо [3].

Наиболее высокий уровень смертности от рака легкого приходится на мужчин в возрасте 70-79 лет (509,5%).

## Выживаемость

Рак легкого относится к новообразованиям с высоким уровнем летальности. В табл. 3.1.3 представлены последние данные наблюдаемой и относительной выживаемости в рамках европейского исследования, проведенного под эгидой Международной ассоциации исследований рака (МАИР). В большинстве стран однолетняя выживаемость составляет 20-30% [7]. К сожалению, в имеющихся обзорах по выживаемости отсутствуют данные, учитывающие распределение больных по стадиям, специфику возрастного распределения больных. По России данные о выживаемости имеются только вПопуляционном раковом регистре Санкт-Петербурга (табл. 3.1.4). Какие можно сделать выводы:

1. Более благоприятные показатели для заболевших в 1994 г. в определенной мере связаны с большим удельным весом больных, выявленных в ранних стадиях заболевания.

2. Возраст больных не оказывает существенного влияния на величину относительной выживаемости. Показатели наблюдаемой выживаемости отличаются существенно.

3. Показатель 5-летней относительной выживаемости при распространенном процессе в 2 раза меньше, чем при локализованном.

Анализ имеющихся данных о 5-летней выживаемости на примере больных раком легкого, проживающих в Санкт-Петербурге, позволяет сделать вывод об определенной эффективности использования крупнокадровой флюорографии с целью раннего

выявления рака легкого. На основании этих данных можно предположить, что обязательное флюорографическое обследование всего взрослого населения не реже одного раза в 2 года, а также флюорографические исследования органов грудной клетки всем лицам, впервые обратившимся в лечебно-профилактическое учреждение в текущем году, регламентируемые приказами Минздрава СССР № 595 от 16.04.72 г. и № 747 от 07.09.72 г., инструкцией Минздрава СССР№ 114 «а» от 27.12.73 г., возможно, способствовало более раннему выявлению рака легкого. Опыт НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова по созданию консультативных комиссий, состоящих из фтизиатра, онколога и рентгенолога, в задачу которых входит осмотр лиц, входящих в группу риска после проведения крупнокадровой флюорографии, еще больше расширил возможности метода и увеличил долю первично выявленных больных в I—II стадиях распространения процесса [4]. Свертывание работы по вторичной профилактике злокачественных новообразований легких в последнее время, несомненно, отразится на показателях выживаемости этой группы онкологических больных в данный период.

## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. - М., 2000, 263 с.

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, МКБ-10. - Женева: ВОЗ, 1995. - Т. I (часть I). - 698с.

3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (1980-2001). СПб., 225с.

4. Общая онкология (Руководство для врачей) / Под ред. Н.П.Напалкова. -Л., 1989. - 646с.

5. Справочник сопоставления кодов Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров по классу новообразований. 2-е изд. / Под ред. В.М.Мерабишвили. - СПб., 1998.-92с.

6. Cancer incidence in five continents Vol. 7, IARC, Sci. Publ. № 143. - Lyon, 1997. - 240 p.

7. Survival of Cancer Patients in Europe: The EUROCARE - 2 Study. IARC Sci. Publ. №151.- Lyon, 1998.-572 p.

# Глава 2
# Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого

*С.В. Орлов*

Термин «рак легкого» объединяет различные по морфогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. В настоящее время общепринято подразделять многообразные виды рака легкого по трем основным классификациям: клинико-анатомической, патоморфологической и стадиям заболевания (I–IV).

**Клинико-анатомическая классификация рака легкого**

Центральный рак легкого

- Эндобронхиальный
- Перибронхиальный узловой
- Разветвленный

Периферический рак легкого

- Узловой
- Пневмониеподобный (бронхиолоальвеолярный)
- Рак верхушки легкого (синдром Панкоста)

**Гистологическая классификация всемирной организации здравоохранения (1981 г.)**

*Дисплазия/карцинома in situ*
***Плоскоклеточный рак** (30%)*
***МРЛ** (18,2%):*
- Овсяноклеточный рак
- Промежуточно-клеточный рак
- Комбинированный овсяноклеточный рак

*Аденокарцинома (30,7%):*
- Ацинарная аденокарцинома
- Папиллярная аденокарцинома
- Бронхиолоальвеолярный рак
- Солидный рак с образованием муцина

**Крупноклеточный рак (9,4%)**:
- Гигантоклеточный рак (0,3%)
- Светлоклеточный рак

**Железисто-плоскоклеточный рак (1,5%)**
**Карциноидные опухоли (1,0%)**
**Рак бронхиальных желез:**
- Мукоэпидермоидный рак (0,05%)
- Аденокистозный рак (0,04%)
- Другие

Международная классификация рака легкого по системе TNM (1986 г.)

**Первичная опухоль(Т):**

**TX** — первичная опухоль не может быть оценена или на присутствие первичной опухоли указывают злокачественные клетки в мокроте или бронхиальных смывах, но она не визуализована компьютерными методами или бронхоскопией;

ТО — нет свидетельств первичной опухоли;

**Tis** — карцинома in situ;

Tl — опухоль 3 см или меньше в максимальном измерении, окруженная легочной или висцеральной плеврой без бронхоскопического свидетельства проникновения ближе долевого бронха (т.е. не в главный бронх);*

Т2 — опухоль более 3 см в максимальном измерении. Вовлекает главный бронх, расстояние от киля трахеи 2 см или более проникает в висцеральную плевру. Вызывает ателектаз или пневмонит всего легкого;

Т3 — опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов: грудную стенку (включая надключичные опухоли), диафрагму, медиастинальную плевру или перикард. Опухоль в главном бронхе на расстоянии менее 2 см от киля трахеи, но не распространяющаяся на трахею;

Т4 — опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов средостения: сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тело позвонка, киль трахеи; или опухоль со злокачественным плевральным выпотом** или выпотом в перикард. Сателлитный узел (узлы) в доле, содержащей первичную опухоль.

**Лимфатический узел (N):**

**NX** - региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 — нет метастазов в локальных лимфатических узлах;

N1 — метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных лимфатических узлах корня легкого, включая непосредственное распространение опухоли на эти узлы;

N2 — метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или бифуркационных лимфатических узлах;

N3 — метастазы в контралатеральных медиастинальных, корневых, ипсилатеральных или контралатеральных лестнично-мышечных или надключичных лимфатических узлах.

**Отдаленные метастазы (М):**

**MX** — присутствие отдаленного метастаза не может быть установлено;

МО — отдаленные метастазы отсутствуют;

Ml — отдаленный метастаз.***

* Редко встречающаяся поверхностная опухоль любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным бронхиальной стенкой, которая может распространяться проксимальнее главных бронхов - также классифицируется как Т1.

* * Большая часть плевральных выпотов обусловлена канцероматозом плевры. Однако существуют больные, у которых многочисленные цитологические исследования плевральной жидкости не выявляют опухолевых клеток. Плеврал-

мая жидкость в этом случае не кровянистая и не является экссудатом. Когда эти признаки и клиническая картина указывают, что выпот не связан с опухолью, таковой должен быть исключен как элемент стадировзния и пациент должен быть отнесен к Tl, Т2 или Т3. По этому же правилу классифицируется выпот в перикард.

*** Опухолевые узлы в ипсилатеральном легком, но недоле с первичной опухолью, классифицируются как Ml.

## Новая международная классификация стадий рака легкого (1997 г.)

| | |
|---|---|
| Стадия 0 | Tis |
| Стадия IAO | T1 N0 MO |
| Стадия IB | T2 N0 M0 |
| Стадия HA | T1 N1 M0 |
| Стадия ИВ | T2 N1 MO, T3 N0 MO |
| Стадия ША | T3 N1 MO, T1-3 N2 MO, T3 N1 MO |
| Стадия ШВ* | T4 любое N MO |
| Стадия IV | Любое T любое N Ml |

*В связи с возможной различной хирургической тактикой выделяют 4 подгруппы стадии ШВ: 1) стадия ШВ, N3; 2) стадия ШВ, Т4: - $T4_1$ - прорастание трахеи, карины, верхней полой вены, левого предсердия (потенциально резектабельные поражения); - $T4_2$ - прорастание позвонка, пищевода, злокачественный плевральный выпот (хирургия не показана): 3) стадия ШВ, T4 N3; 4) стадия ШВ, T4 + плевральный выпот.

Основными гистологическими типами рака легких являются аденокарцинома, плоскоклеточный, крупно-клеточный и мелкоклеточный рак легкого [27]. Последний выделяется в отдельную группу вследствие ряда биологических особенностей течения и иных подходов к лечебной тактике [3]. Остальные типы рака объединяются в группу с общим названием «немелкоклеточный рак легкого» (НМРЛ).

Диагностика рака легкого, как и большинства онкологических заболеваний, состоит из двух последующих этапов:

1. *Первичная диагностика* с установлением клинико-анатомической формы, гистологической структуры опухоли и степени дифференцировки опухолевых клеток.

2. *Уточняющая диагностика,* направленная на:

а) определение степени распространения опухоли (стадирование по системе TNM),

б) оценка общего состояния пациента (функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, уровни ЛДГ, альбумин и др. лабораторные данные).

Методы первичной и уточняющей диагностики представлены ниже:

## Принципы диагностики рака легкого

### Методы первичной диагностики (рекомендованные для всех пациентов)

1. Полное клиническое обследование:

- физикальный осмотр, анализ крови (включая электролиты, кальций, альбумин, щелочную фосфатазу, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин).

2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

3. Бронхологическое исследование.

4. Трансторакальная пункция опухоли (в случае периферического рака).

5. Патоморфологическое подтверждение злокачественности.

Уточняющие методы диагностики (рекомендованные для пациентов, которым необходимо хирургическое или лучевое лечение)

1. Компьютерная томография грудной клетки и надпочечников.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и грудной клетки.
3. Сканирование костей скелета.
4. Рентгенография костей скелета.
5. КТ или МРТ головного мозга.
6. Функциональное исследование легких и сердца.
7. Медиастиноскопия, медиастинотомия, торакоскопия, торакотомия.

Обследование больного с подозрением на рак легкого необходимо начинать с выяснения жалоб, анамнестических данных, общего осмотра пациента, пальпации и перкуссии.

## Симптомы

Своевременная диагностика рака легкого на стадии, когда возможно радикальное излечение, представляет определенные трудности в связи со скудностью клинических проявлений и объективных данных. Многочисленные симптомы, обусловленные прогрессированием опухоли, как правило, свидетельствуют о наличии распространенного процесса. Клинические проявления при раке легкого зависят от трех основных факторов:

1) клинико-анатомической формы заболевания (распространения первичной опухоли в пределах грудной клетки, размеров и локализации опухоли);

2) наличия и локализации отдаленных метастазов;

3) системных нарушений, вызванных паранеопластическими синдромами.

*Симптомы, вызванные внутрипюракальным распространением опухоли*

**Центральный рак легкого:**

- кашель;
- кровохарканье;
- повышение температуры тела и одышка (гиповентиляция или ателектаз);
- лихорадка и продуктивный кашель (параканкрозный пневмонит).

**Периферический рак легкого:**

- боль в груди;
- кашель;
- одышка;
- клиника абсцесса легкого (при распаде опухоли).

Наиболее частым симптомом при раке легких является *кашель*. Обструкция опухолью дыхательных путей может приводить к параканкрозной пневмонии. *Кровохарканье* редко бывает обильным, чаще всего в мокроте наблюдаются только прожилки крови в течение нескольких дней подряд. *Одышка* появляется на ранних стадиях и обычно обусловлена увеличением количества мокроты и кашля. Если опухоль обтурирует главный бронх, то она может вызвать одышку и *стридор*. Боль, типичная для плеврита, возникает в результате попадания инфекции или прямого распространения опухоли на поверхность плевры. Вовлечение в процесс ребер и позвоночника может вызвать непрерывные локализованные боли. *Охриплость голоса* появляется при ущемлении левого возвратного нерва. *Синдром верхней полой вены* развивается из-за прорастания опухолью стенки сосуда и тромбоза или сдавления извне увеличенными паратрахеальными лимфатическими узлами. *Дисфагия* чаще вызывается компрессией пищевода при метастатическом увеличении медиастинальных лимфатических узлов и реже - при не-

посредственном прорастании опухоли. Метастазы в область сердца редки и встречаются на поздних стадиях, поскольку перикард является эффективным естественным барьером. Однако канцероматозный перикардит нередок, и в некоторых случаях выпот может вызвать классические симптомы тампонады. Боль в плече, часто отдающая вниз по руке, может быть вызвана опухолью в верхушке легкого или верхней легочной борозде (опухоль *Pancoast'a).* Вовлечение последнего шейного и I грудного сегментов симпатического ствола проявляется синдромом *Ногпега'а.*

*Симптомы, обусловленные внеторакальным распространением опухоли*

Около трети пациентов НМРЛ уже во время клинического выявления опухоли имеют симптомы отдаленных метастазов. Поражение печени наблюдается нередко, но функциональные нарушения появляются лишь при развитии крупных и многочисленных метастазов. Метастазы в надпочечники и парааортальные лимфатические узлы часто бывают бессимптомными. Надключичные и передние шейные лимфатические узлы поражаются у 15-30 %, костные поражения регистрируются у 20 % больных. Внутричерепные метастазы развиваются у 10 % пациентов [22].

*Паранеопластические синдромы*

Различные паранеопластические синдромы имеют место у 10-20 % больных НМРЛ. Их появление связано с тем, что опухолевые клетки способны вырабатывать различные биологически активные вещества - гормоны, антигены, способные вызвать соответствующие гормональные или аутоиммунные реакции в различных органах и тканях.

## Паранеопластические синдромы, связанные с раком легких, системные

Анорексия, кахексия, потеря массы тела
Лихорадка
Ортостатическая гипотония
Небактериальный эндокардит
Дерматомиозит/ полимиозит
Системная красная волчанка
**Кожные**
Гипертрихоз
Акрокератоз
Дерматомиозит
Акантоз
Гипертрофическая легочная остеоартропатия
Герпетиформный кератит
Васкулит
**Гематологические**
Анемия/полицитемия
Гиперкоагуляция
Тромбоцитопеническая пурпура
Диспротеинемия (включая амилоидоз)
Лейкоцитоз/лейкемоидная реакция
Эозинофилез
Неврологические
Периферическая нейропатия
Миастенический синдром Ламперта-Итона
Некротическая миелопатия
Церебральная энцефалопатия
Потеря зрения
Висцеральная нейропатия
**Эндокринные**
**или метаболические**
Синдром Кушинга
Гиперкальциемия
Гипонатриемия
Гиперглицемия
Гипертензия
Акромегалия
Гипертиреоидизм
Гиперкальцитонинемия
Гинекомастия
Галакторея
Карциноидный синдром
Гипоглицемия
Гипофосфатемия
Молочно-кислый ацидоз
Гипоурикемия
Гиперамлаземия
**Почечные**
Гломерулопатии
Тубулоинтерстициальные
нарушения

У некоторых больных подобная симптоматика может появляться даже на ранних стадиях опухолевого процесса, до появления локальных признаков легочного поражения. Это необходимо учитывать при обследовании больных [18].

## Анамнез

Группу риска заболевания раком легкого составляют:
- заядлые курильщики старше 40 лет,
- имеющие хронические обструктивные заболевания легких,
- имевшие предшествующие онкологические заболевания верхних дыхательных путей и легких,
- имеющие в семейном анамнезе онкологическую патологию,
- лица, подвергавшиеся канцерогенным воздействиям на респираторные органы, в особенности асбестом и радоном.

*Следует учитывать, что у больных, находящихся в группе риска, изменение характера кашля, появление других симптомов, выявление «затяжного бронхита», «пневмонии» должно служить поводом для безотлагательного рентгенологического и бронхологического обследования*

## Методы первичной диагностики рака легкого

### Осмотр и клиническое обследование

Перкуссия и аускультация грудной клетки даже при центральной опухоли, провождающейся ателектазом сегмента, а зачастую и доли, чаще всего не приводит к выявлению патологии. Как правило, только развитие ателектаза всего легкого, появление плеврального выпота или увеличенных надключичных лимфатических узлов позволяют на основании осмотра больного установить диагноз. К сожалению, это свидетельствует уже о распространенном процессе и помогает лишь избежать других более сложных методов обследования.

### Рентгенологическое обследование

Большинство первичных диагнозов рака легкого устанавливается при рентгенографических обследованиях грудной клетки (рис. 3.2.1). Однако, существует немного клинических ситуаций, при которых только рентгенологического исследования достаточно для окончательного установления распространения опухоли, например, когда обнаруживается очевидное метастатическое поражение костей или когда присутствуют крупные контралатеральные корневые или медиастинальные лимфатические узлы. Как правило, одного этого метода бывает недостаточно. Многочисленные исследования [9,15,26) показали, что *рентгенография грудной клетки мало чувствительна для выявления метастазов в медиастинальных лимфатических узлах, определения прорастания опухоли в грудную стенку или органы средостения.*

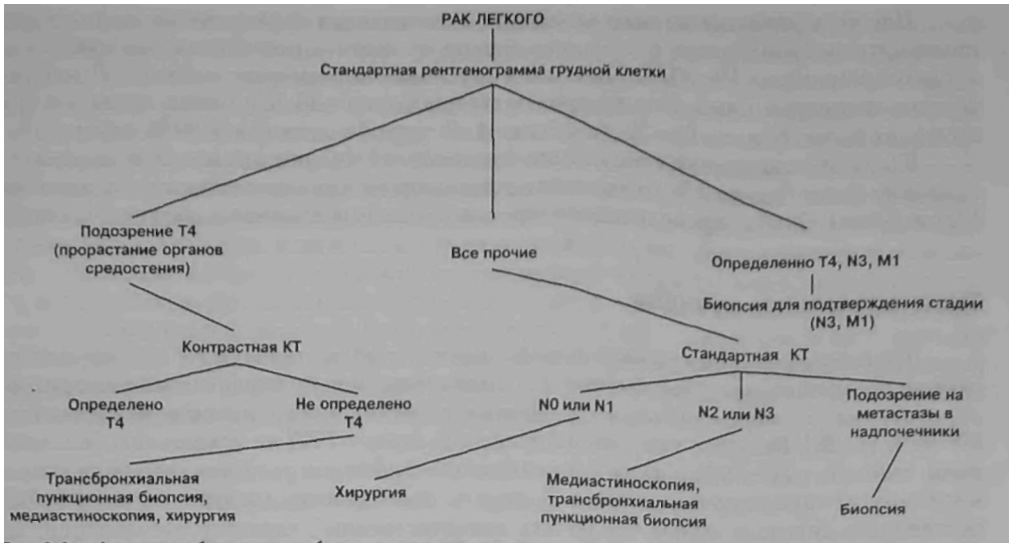


Рис. 3.2.1. Алгоритм обследования больного раком легкого.

## Бронхологическое обследование

*Проведение бронхофиброскопии (БФС) рекомендовано всем больным для выявления как центральных, так и периферических поражений легких.*

С точки зрения принципов диагностики, БФС играет двойную роль в обследовании больных с подозрением на рак легкого: морфологическая верификация диагноза и определение местного распространения опухоли.

*При центральном раке легкого* диагностическая эффективность БФС в результате бронхиальных щипцовых и щеточных биопсий составляет около 70%, причем она увеличивается, если поражение определяется визуально [5]. Сочетание бронхиальной биопсии и браш-биопсии является взаимодополняющим, добавление бронхиального смыва не приводит к улучшению диагностики. Три или четыре биопсии обычно позволяют получить морфологическую верификацию диагноза. Вероятность ложноположительных результатов по данным бронхиальных биопсий и браш-биопсий крайне низка [7].

Важным элементом бронхологического обследования является применение *трансбронхиальной, пункционной биопсии* (ТБПБ) медиастинальных лимфатических узлов. Эта методика позволяет оценить распространенность заболевания и в ряде случаев избежать ненужного хирургического вмешательства. Общая чувствительность определения поражения медиастинальных лимфатических узлов с помощью ТБПБ составляет 50% при специфичности 96% [12]. Поскольку чем больше лимфатический узел, тем больше вероятность положительного результата, с целью обеспечения оптимального выбора точки пункции предварительно должна проводиться компьютерная томография грудной клетки (КТ). ТБПБ следует выполнять до забора других проб, и пункционная игла не должна проходить через область с явной эндобронхиальной опухолью. Основными осложнениями, связанными с ТБПБ, являются пневмоторакс и кровотечение, которое бывает крайне редко даже в тех случаях, когда случайно происходит пункция и аспирация из легочных или системных сосудов.

*При периферическом раке легкого* диагностическая эффективность применения смывов, трансбронхиальных биопсий с двухпроекционной рентгеноскопией ниже колеблется в пределах 40-80 %. Колебания обусловлены размерами опухоли. При поражениях диаметром менее 2 см диагноз подтверждается в 30 % случаев, тогда как при опухолях более 2 см - в 60-70 %, а более 4 см - приблизительно в 80 % случаев [5].

Процент осложнений в результате применения БФС для диагностики рака легкого крайне низок (менее 2 %) и включает пневмоторакс и значительные кровоизлияния (более 50 мл). Слабые кровотечения встречаются часто и обычно не дают последствий.

## Трансторакальная пункция

*Трансторакальная пункция, выполняемая под контролем КГ или рентгеноскопии, является методом выбора для диагностики периферического рака легкого, особенно размером менее 3 см.* Диагностическая эффективность ее составляет 80-95% [1, 20]. Вместе с тем, *отрицательный ответ ТТЛ не исключает диагноза рака, так как у 20-30% таких пациентов впоследствии устанавливается злокачественный характер поражения.* Только гистологическое доказательство доброкачественного диагноза может исключить злокачественный характер заболевания, однако, это бывает редко. Именно поэтому многие пациенты подвергаются хирургическому лечению, минуя ТТП или бронхоскопию.

Пациенты с отрицательным ответом ТТП, не подвергавшиеся хирургическому удалению подозрительного образования вследствие серьезных противопоказаний, должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2 лет. Косвенными признаками доброкачественной природы поражения является определение на КТ или МРТ кальцинации или жирового включения внутри узла, неизменность размеров (что обычно проявляется отсутствием роста за более чем 2-летний период) и/или очень низкая вероятность злокачественного заболевания из-за возраста пациента (как правило, менее 35 лет) и неподверженности табачному дыму и иным легочным канцерогенам.

Другими показаниями для проведения ТТП являются диагностика опухолей средостения, определение стадии заболевания у пациентов с подозрением на локальное распространение рака в корень легкого, средостение, грудную стенку или плевру.

Наиболее часто встречающимся осложнением после ТТП является пневмоторакс, который возникает у 25-30% пациентов, при этом в 5-10% случаев требуется дренирование плевральной полости. Другими осложнениями могут быть внутрилегочные гематомы и реже - тяжелые кровоизлияния, воздушная эмболия и диссеминация опухоли по пути иглы. Описаны редкие случаи летальных осложнений.

## Оценка плеврального выпота при немелкоклеточном раке легких

Около 1/3 пациентов, страдающих НМРЛ, имеет в момент диагностики плевральный выпот. Наличие плеврального выпота у больного раком легких чаще всего свидетельствует о плевральных метастазах, однако, в 30-40% случаев экссудат может быть также вследствие парапневмонического процесса и других заболеваний. Поэтому доказательство злокачественности необходимо, так как от этого может зависеть тактика лечения [19).

Первичным методом оценки плеврального содержимого является торакоцентез с цитологическим исследованием 50-100 мл жидкости, что позволяет поставить диаг-

ноз приблизительно у 65% пациентов с выпотом злокачественной природы. Закрытая пункционная биопсия плевры имеет более низкую диагностическую ценность. Поскольку повторное цитологическое исследование плевральной жидкости увеличивает вероятность выявления опухолевых клеток, целесообразно в случае первичного негативного заключения повторить процедуру. Если после торакоцентеза не получено подтверждения злокачественной природы поражения, но клинические подозрения сохраняются, то на следующем этапе целесообразной представляется *торакоскопия*. Диафрагмальная, висцеральная и медиастинальная плевра легко доступна для осмотра и прицельной биопсии. Дополнительным преимуществом торакоскопии является возможность определить степень поражения внутригрудных лимфатических узлов или прорастание других медиастинальных органов и структур, которые могли бы помешать успешной резекции и излечению. Если других препятствий для хирургической резекции не имеется, то торакоскопия должна проводиться первым этапом запланированной хирургической операции. Выявление метастатического поражения плевры позволит избежать ненужного оперативного вмешательства [14].

### Лабораторные методы диагностики

Всем пациентам следует выполнять полный клинический и биохимический анализы крови, которые включают в себя определение электролитов, щелочной фосфатазы, альбумина, трансаминаз, общего билирубина и креатинина.

К сожалению, ни один из исследовавшихся *опухолевых маркеров* не показал достаточной чувствительности и специфичности для того, чтобы дать возможность надежного выявления скрытого заболевания или контроля эффективности лечения. *По этой причине рутинные измерения онкомаркеров при скрининге, определении стадии или оценке развития заболевания в настоящее время не рекомендованы* [11].

## Морфологический диагноз

Одним из наиболее важных моментов при установлении диагноза рака легкого является тесный контакт между патологом и клиницистом, особенно если случай неординарен или если морфологический диагноз не соответствует клинической картине [25]. Достоверность диагноза может зависеть от количества и качества жизнеспособных клеток в пробе. Некоторые бронхоскопические биопсии повреждаются артефактами, что значительно затрудняет морфологический диагноз. Последний может быть поставлен на основании цитологических проб либо хирургических биопсий. Существует шесть типов цитологических проб, которые могут быть использованы для установления диагноза:

- мокрота,
- бронхиальные смывы,
- бронхиальные браш-биопсии,
- трансбронхиальные пункционные аспирационные биопсии,
- бронхоальвеолярный лаваж,
- трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия.

Цитологическое исследование мокроты является одной из самых доступных процедур. Возможность точного установления диагноза повышается при использовании произвольно откашлянных образцов и исследовании многих (по крайней мере, трех), а не единичных проб.

Гистологические биопсийные пробы могут быть получены с помощью эндобронхиальной, трансбронхиальной, трансторакальной биопсии или открытых процедур, таких как инцизионная клиновидная биопсия, торакоскопическая биопсия, лобэктомия или пневмонэктомия.

Установление подтипа НМРЛ по данным бронхоскопических биопсийных проб может быть очень трудной задачей. Примерно 40 % полученных хирургически проб отличаются по клеточному типу от соответствующих бронхоскопических. Если морфологические критерии не позволяют классифицировать клетки как плоскоклеточные либо как аденокарциному, следует ставить общий диагноз как «рак легкого, немелкоклеточный тип» [25].

## Скрытый рак легкого

Пациентам с отсутствием отклонений от нормы на рентгенограмме грудной клетки, но у которых найдены раковые клетки при цитологическом анализе мокроты, показан осмотр отоларингологом и тщательная БФС. Если признаки опухоли обнаружены, делается прямая щипцовая биопсия и браш-биопсия. *При отсутствии патологических изменений в результате эндоскопического исследования и КТ грудной клетки проводится БФС под общим наркозом с одновременным отбором щеточных проб всех субсегментов.* При получении положительного результата цитологического анализа процедура должна быть повторена в вовлеченном сегменте или доле. Если результаты положительны при двух последующих процедурах, то рекомендуется хирургическое вмешательство.

## Методы уточняющей диагностики рака легкого

### Внутриторакальное определение стадии

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки является общепринятым стандартом для определения стадии рака легкого. При выполнении исследования рекомендуется соблюдать следующие условия:

1) использование оборудования для КТ третьего или четвертого поколений с временем сканирования слоя 2 с или меньше;

2) максимальная толщина слоя и межслойный интервал должны быть 10 мм;

3) область сканирования должна быть от верхушек легких до надпочечников;

4) поле зрения должно включать грудную стенку;

5) отпечатанные на бумаге копии должны иметь соответствующие окна легких и средостения.

Введение внутривенного контраста не обязательно и рекомендуется лишь при центральной опухоли с возможным распространением на органы средостения и в случаях, когда трудно отличить медиастинальные сосуды от увеличенных лимфатических узлов.

*Оценка первичной опухоли (Т-фактора).* Диагностическая ценность КТ при выявлении поражения опухолью париетальной плевры и грудной стенки (Т3) не высока и ограничена 62 % (26]. Только выявление опухолевой массы или отчетливая

реберная деструкция свидетельствуют о поражении грудной стенки. Чувствительность КТ к повреждению жизненно важных медиастинальных структур также низка; по опубликованным данным, она составляет 60-75 %. Адекватная оценка медиастинального проникновения требует контрастно-усиленного изображения, которое предпочтительно проводить тонкими срезами (5 мм и меньше). *В связи с этим операбельность центральных опухолей, которые прорастают в органы средостения, часто может быть определена лишь в процессе хирургического вмешательства.*

Магнитнорезонансная томография (МРТ) рекомендована для оценки степени распространения опухолей верхней легочной борозды. Возможность многоплоскостного изображения позволяет точно оценить вовлечение в подобные опухоли плечевого сплетения, спинномозгового канала, грудной стенки и подключичной артерии [26].

*Определение метастазов в лимфатических узлах средостения (N-фактор).* КТ - наиболее информативный метод определения метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (чувствительность - 79 % и специфичность - 78 %) [21 ]. Применение КТ для оценки медиастинальной лимфаденопатии рекомендуется всем пациентам НМРЛ. Это связано с тем, что у оперированных пациентов со стадией cT1-2N0 в 10,5-16,3% случаев выявлено поражение медиастинальных лимфатических узлов (N2). При этом у 6,2-25% из них были так называемые «прыгающие» (skipping) метастазы - в медиастинальных лимфатических узлах при интактных корневых и внутрилегочных [21]. От КТ грудной клетки можно отказаться только в том случае, если у пациента при объективном исследовании и рентгенографии грудной клетки выявлены отдаленные метастазы (M1) и не предполагается дальнейшего хирургического или лучевого лечения. Следует подчеркнуть, что вследствие низкой специфичности КТ увеличенные лимфатические узлы должны подвергаться биопсии с целью точного определения стадии заболевания. В 37% случаев в увеличенных удаленных во время операции узлах (размером до 4 см) обнаруживается доброкачественная гиперплазия, особенно часто в случаях, когда имеется параканкрозный пневмонит [15]. КТ может служить в качестве «проводника» для выбора узлов для трансбронхиальной или трансторакальной пункционной аспирации лимфатических узлов.

## Определение отдаленных метастазов

Поиск отдаленных метастазов требует тщательного клинического обследования для оценки состояния пациента с вновь диагностированным НМРЛ. Такие неспецифические симптомы, как потеря массы тела, боли в костях скелета, недавние изменения в ментальном состоянии, обмороки, головные боли, анемия, должны вызывать подозрения на наличие отдаленных метастазов. Доказано, что тщательное обследование позволяет обнаружить отдаленные метастазы у 50 % таких больных [22]. Вместе с тем, любая патология, обнаруженная при КТ или радионуклидных процедурах, должна быть тщательно рассмотрена, поскольку встречаются ложноположительные заключения. В случае каких бы то ни было сомнений следует получить гистологическое подтверждение, чтобы стадия заболевания была точно установлена, а больной получил адекватное лечение.

*Метастазы в надпочечники.* Надпочечники являются распространенной точкой локализации метастазов при НМРЛ. Наиболее оптимальным методом диагностики является исследование надпочечников одновременно с КТ грудной клетки, поскольку это требует минимального дополнительного времени, слоев КТ и дозы облучения и не требует введения контраста.

*Метастазы в печень.* Для определения метастазов НМРЛ в печени применяю КТ или УЗИ. Могут возникнуть трудности при проведении дифференциального диагноза между доброкачественным поражением, таким как киста и гемангиома, и метастазами, особенно в случае выявления одиночного узла. В таких случаях используется контрастно усиленная КТ (неспиральная или спиральная), которая требует дополнительного времени сканирования и увеличенной дозы облучения и потому не рекомендуется при отрицательной клинической оценке [22]. Морфологическое подтверждение метастазов получают с помощью чрескожной биопсия, или лапароскопии.

*Костные метастазы.* Костные метастазы также являются частым осложнением НМРЛ и могут быть выявлены с помощью радионуклидного сканирования. Показанием к проведению этого исследования являются боли в костях, патологические переломы и повышенный уровень щелочной фосфатазы или сывороточного кальция. Однако при интерпретации данных радионуклидного сканирования кости следует быть осторожным, поскольку ложноположительные показатели сканирования весьма распространены.

*Метастазы в головной мозг.* Метастазы в головной мозг нехарактерны для больных раком легкого, но по мере прогрессирования болезни возможность их появления возрастает. Исследования показали [22], что при отсутствии клинических проявлений метастазы в мозг обнаруживаются не более чем у 3 % больных НМРЛ. В связи с этим проведение КТ головного мозга показано только при наличии специфических жалоб (например, головных болей, припадков).

## Оценка легочной функции

Объективная оценка легочной функции является важной для пациентов с НМРЛ, которым показано хирургическое или лучевое лечение. Принципиально важно определить пациента, который не перенесет резекцию и которому можно предложить альтернативные хирургическому вмешательству методы лечения, минимизирующие потерю легочной функции.

*Спирометрия* дает достаточную информацию для определения, сможет ли больной раком легкого перенести резекцию легочной ткани. Если односекундный объем форсированного выдоха (FEV^ составляет более 2,0 л или 60 % от прогнозируемой должной величины, то высока вероятность, что такой пациент, с функциональной точки зрения, перенесет пневмонэктомию [10]. Могут быть полезными также дополнительные тесты: максимальная вентиляция легких должна быть более 50% от прогнозируемой нормальной величины, отношение остаточного объема к общей емкости легких - менее 50%, диффузная емкость - более 60 % от прогнозируемой нормальной величины. *Газовый анализ артериальной крови* является другим важным и простым показателем. Гипоксемия ($PaC0_2$ < 60 мм рт. Ст.) и гиперкарния ($PaC0_2$ > 45 мм рт. Ст.), в случае невозможности их коррекции, являются относительным противопоказанием для легочной резекции (при наличии ателектаза легкого необходимо учитывать последствия внутрилегочного шунтирования крови).

Если перечисленные показатели не подтверждают возможность безопасной резекции легочной ткани, в ряде случаев может оказаться полезной оценка легочной функции с помощью количественного радионуклидного сканирования и тестов на нагрузку. *Перфузионно-легояное сканирование* позволяет определить процент перфузии в легком, которое останется после операции. На основании полученных данных и предоперационной FEV, можно рассчитать послеоперационный FEV^ если этот показатель превышает 40% от прогнозируемой нормальной величины, вероятность

благоприятного исхода после пневмонэктомии достаточно велика (операционная смертность 0-15 %) [13|.

*Тесты на нагрузку* могут дать дополнительную полезную информацию при оценке операционного риска. Если прогрессивный тест на нагрузку показывает, что максимальное потребление кислорода менее 20 мл/кг/мин, то вероятность послеоперационных осложнений и летального исхода значительно возрастает [8].

## Предоперационная оценка немелкоклеточиого рака легких: медиастиноскопия, медиастинотомия и торакоскопия

В случаях, когда в результате КТ грудной клетки в средостении не выявлено лимфатических узлов диаметром более 1 см, вероятность неоперабельной степени распространения (N2) невысока. Поэтому считается, что выполнение перед оперативным лечением больным дополнительной медиастиноскопии и передней медиастинотомии нецелесообразно. Если при КТ обнаружен лимфатический узел размером более 1 см, медиастиноскопия показана при увеличении узла справа, а передняя медиастинотомия или торакоскопия - при увеличении слева [23]. Медиастиноскопия с биопсией правых паратрахеальных узлов (4R) также показана в случае, когда увеличены лимфатические узлы слева, чтобы исключить метастатическое поражение контралатеральных лимфатических узлов (N3).

Шейная медиастиноскопия является в настоящее время наилучшей процедурой для правильной оценки паратрахеальных лимфатических узлов (поле 4R) и в большинстве случаев - бифуркационных (поле 7). Левые паратрахеальные (поле 4L), супрааортальные (поле 6) узлы и узлы аортопульмонального окна (поле 5) из-за дуги аорты обычно недоступны (рис. 3.2.2).

При медиастиноскопии рекомендовано проводить множественную биопсию лимфатических узлов.

## Определение стадии заболевания

Целью системы стадирования является разделение пациентов по анатомическим подгруппам, которые могут использоваться для облегчения составления прогноза заболевания и определения лечебной тактики [см. Международную классификацию TNM и стадийного группирования, которые были одобрены Американским комитетом по раку (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC) в 1996 г.] [16].

В последнее время в классификацию внесены некоторые изменения. Наиболее значимыми из них представляются следующие.

Категория непроникающих опухолей определена как «рак *in situ*» (Tis) и относится к стадии 0. Т3 определены как опухоли, которые захватывают соседние внелегочные анатомические структуры (грудную стенку, диафрагму, перикард), но хирургически операбельны при соответствии определенным критериям. Например, опухоли верхней легочной борозды, которые не захватывают тел позвонков, относят к Т3.

Стадия I теперь разделена на стадию IA (T1N0M0) и IB (T2N0M0). Следует заметить, что больные со стадией T1N0M0 теперь относятся к стадии ПА, а стадия ИВ включает в себя T2NIM0 и T3N1M0. T3N1M0 перешла из стадии ША в ИВ в связи с лучшими показателями выживаемости. Стадия IV включает больных с отдаленными метастазами (Ml), однако разделительная линия для надключичных (N3) и цервикальных (Ml) узлов - нечеткая. *Общим правилом является, что при наличии сомнения пациент должен быть отнесен к стадии с лучшим прогнозом.*

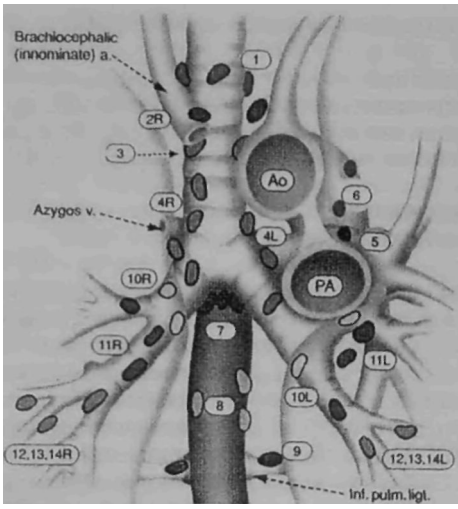



**Рис. 3.2.2. Схема расположения региональных лимфатических узлов, используемая для стадирования рака легкого (модификация Mountain/ Dresler, 1997).**
1 - верхние медиастинальные,
2 - верхние паратрахеальные,
3 - преваскулярные и ретротрахеальные,
4 - нижние паратрахеальные (трахеобронхиальные),
5 - субаортальные (аорто-пульмональное окно),
6 - парааортальные (восходящая аорта),
7 - бифуркационные,
8 - параэзофагальные,
9 - узлы легочной связки N1, 10 - корневые,
11 -междолевые,
12 - долевые,
13 - сегментарные,
14 - субсегментарные.

Клиническое стадирование «cTNM» основывается на диагностической информации, полученной при обследовании пациента до начала лечения. Патологическое или послеоперационное стадирование «pTNM» является более точным, так как добавляются морфологические данные, полученные во время операции.

Важной причиной необходимости тщательного и правильного установления стадии болезни у больных НМРЛ является последующее изучение результатов различных методов лечения и других исследуемых показателей.

*Таким образом, проведение подобного обследования обязательно для всех больных с подозрением или клинически установленным диагнозом НМРЛ,* так как позволяет, с одной стороны, определить степень распространения опухоли, а с другой, оценить функциональные возможности пациента и тем самым выбрать оптимальную для него тактику лечения.

## Литература

1. *Вагнер Р.И., Барчук А.С, Блинов Н.Н.* Диагностика рака легкого в поликлинических условиях. - Л.: Медицина, 1986. - 186 с.

*2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е.* Рак легкого. - М.: Радикс, 1994. - 210с.

3. *Переводчикова Н.И., Бычков М.Б.* Мелкоклеточный рак легкого. - М.: Медицина, 1984, - 160с.

4. *Трахтенберг А.Х.* Рак легкого,- М.: Медицина, 1987. - 304с.

*5. Arroliga A.C., Malthay R.A.* The role of bronchoscopy in lung cancer// Clin.Chest. Med. - 1993.-Vol.14.-P. 87-98.

6. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas// Hum. Pathol. - 1995. - Vol. 26. - P. 937-939.

7. *Borchers S.D., Beamis J.F.* Flexible bronchoscopy // Chest. Surg. Clin. North. Amer. - 1996,-Vol.6.-P. 169-192.

8. *Bechard D., Wetstein L.* Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection// Ann. Thorac. Surg. - 1987. -Vol. 44. - P. 344-349.

9. *Colby T. V., Koss M.N., Travis W.D,* Tumors of the lower respiratory tract. In Armed Forces Institute of Pathology Fascicle. Third Series. Armed Forces Institute of Pathology. - Washing DC, 1995.

10. *Dunn W.F., Scanlon P.O.* Preoperative pulmonary function testing for patients with lung cancer// Mayo Clin. Proc. - 1993. - Vol. 68. - P. 371-377.

11. *Ferrigno D., Buccheri C* Clinical applications of serum markers for lung cancer// Respir. Med. - 1995. - Vol. 89. - P. 587-597.

12. *Harrow EM., Wungi K.P.* The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration// Chest. Surg. Clin. North. Amer. - 1996. -Vol. 6. - P. 223-235.

13. *Markos J., Mullan B.P., Hillman D.R. et at.* Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection// Amer. Rev. Respir. Dis. - 1989. - Vol. 139. - P. 902-910.

14. *Menzies R., Charbonneau M.* Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease//Ann. Int. Med.- 1991.-Vol. 114. - P. 271-276.

15. *Mcloud T.C., Bourgouin P.M., Greenberg R.W. elal.* Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum wilh CT by corrective lymph node mappingand sampling// Radiology - 1992. - Vol. 182. - P. 319-323.

16. *Mountain C.F.* Revisions in the International System for staging lung cancer//Chest.- 1997.-Vol. 111.-P. 1710-1717.

17. *Mountain C.F.,DreslerC.M.* Regional lymph node classification for staging lung cancer// Ibid.-P. 1718-1723.

18. *PatciA.M.Jett J.R.* Clinical presentation and staging of lung cancer/ In Aisner J., ArrigadaR., Green M.R., Martini N. and Perry M.C, eds. Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology. Baltimore: Williams and Wilkins. - 1996. - P. 293-318.

19. *Prakash U.B.S., Reiman H.M.* Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the elevaluation of pleural effusion '.analysis of 414 cases//Mayo Clin. Proc. - 1985. - Vol. 60. - P. 158-164.

20. *SalazarA.M., Westcolt.J.L.The* role of transthoracic needle biopsy for the diagnonisand staging of lung cancer/ / Clin. Chest Med.- 1993. - Vol. 14. - P. 99-110.

21. *Seety J., Mayo J.R., Miller R.R. et al.* Tl lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases (diagnostic accuracy of CT)// Radiology. - 1993.-Vol. 186. - P. 129-132.

22. *Silvestri G.A., Littenberg B., Colice G.L.* The clinical evolution for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis// Amer. J. Respir. Crit. Care Med,- 1995. -Vol. 152. - P. 225-230.

23. The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer// Ann. Thorac. Surg. - 1995. - Vol. 60. - P. 1382-1389.

24. The official statement of the ATS/ERS. Pretreatment evolution of non-small cell lung cancer/ /Amer. J. Respir. Crit Care Med. - 1997. - Vol. 156 - P. 320-332.

25. *Travis W. D., UnderJ., Mackay B.* Classification histology, cytology and electron microscopy/ In Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H. and Turrisi A.T. eds. Lung Cancer. Principles and Practice. - Philadelphia: Lippincott-Raven., 1996. - P. 361-395.

26. *Webb W.R., Gatsonis C., Zerhouni E.A. et al.* CT and MR staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Croup// Radiology - 1991. - Vol. 178.-P. 705-713.

27. World Health Organization. Histological Typing of LungTumors. 2nd ed. -Geneva: World Health Organization, 1981.

# Глава 3
# Хирургическое лечение рака легкого

*И.С. Стилиди, М.Д. Тер-Ованесов*

В индустриальных странах мира рак легкого - самая распространенная форма злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается высокий рост заболеваемости и у женщин. Поданным мировой литературы, в 1997 г. заболеваемость раком легкого на 100 тыс. населения составила 71,1 среди мужчин и 7,7 среди женщин. В России в структуре заболеваемости доля эпителиальных злокачественных новообразований легкого составляет 26,1 и 4,8% соответственно. В 1997 г. первичный диагноз рака легкого был установлен у 65,7 тыс. пациентов. Как показывают расчеты, к концу 2000 г. в России ожидается прирост числа заболевших всеми злокачественными новообразованиями на 25,4% по сравнению с 1985 г., число же больных раком легкого возрастет при этом на 44,4%, а смертность-на 34,4%. В целом в мире ежегодная смертность от этого заболевания составляет около 1 миллиона человек.

Наиболее перспективным путем улучшения результатов лечения рака легкого остается выявление опухоли на ранней стадии, поскольку на стойкое 5-летнее излечение у 60-80% больных можно рассчитывать только после радикальной операции при размерах новообразования до 3 см и отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, т.е. при I стадии заболевания. К сожалению, несмотря на применение современных инструментальных, морфологических и лабораторных методов, I стадия рака выявляется только у 5-8% заболевших. Именно поэтому огромное практическое значение вкладывается в понятие «раннее выявление», что подразумевает активную диагностику у не предъявляющих жалоб людей. Чрезвычайно важным методом исследования при раннем выявлении рака легкого, особенно центрального, является фибробронхоскопия, позволяющая визуально оценить состояние слизистой оболочки трахеи и бронхов, прицельно взять биопсийный материал, сделать смыв для морфологического исследования, аспирировать содержимое бронхов.

Существующие хирургический, лучевой и химиотерапевтический методы лечения рака легкого не являются равноценными и не могут конкурировать друг с другом. Радикальная операция по праву считается наиболее полным лечением. К сожалению, только у 10-20% больных опухоль диагностируют в операбельной стадии. Эти цифры остаются практически неизменными последние 10-15 лет. Основным критерием эффективности хирургического лечения больных раком легкого является продолжительность жизни - 5-летняя выживаемость. Совокупная статистика данных многочисленных авторов показывает, что, несмотря на совершенствование хирургического метода, этот срок переживает не более 20-30% радикально оперированных больных и заметной тенденции к улучшению этих результатов не наблюдается. Общепризнанно, что основными факторами, влияющими на продолжительность жизни, являются распространенность и гистологическая структура опухоли.

С 1980 по 1995 г. в торакальном отделении ОНЦ РАМН оперировано 1145 больных немелкоклеточиым раком легкого. Анализ показал, что пробные вмешательства выполнены у 112 (9,8%) больных. Резектабельность составила 90,2%. Преимущественно это были радикальные (934) и значительно реже паллиативные (99) операции.

Резекции легкого (586) преобладали над пневмоиэктомиями (447). Большей части г. пых (521) были выполнены типичные радикальные операции. У 413 произведены расширенные или расширенно-комбинированные вмешательства.

Различные осложнения зарегистрированы у 302 (26,4%) больных. Общее число осложнений, зачастую сочетанных, составило 494. Из них 55,9% можно расценить как «нехирургические», а 54,1% осложнений - «хирургические». «Нехирургические» осложнения представлены в основном пневмонией (отмечены у 101 больного) и различными сердечно-сосудистыми нарушениями (144 больных).

К хирургическим осложнениям в первую очередь относится недостаточность швов бронха (НШБ), выявленная у 36 (3,6%) больных из 995 перенесших пневмонэктомию илилобэктомию. После выполнения пневмонэктомии частота НШБ составила 6,5%, а после лобэктомии - 1,2%. Следует отметить, что объем операции (типичная или расширенная) достоверно не влияет на частоту НШБ.

К наиболее тяжелым «хирургическим» осложнениям относятся также кровотечения, развившиеся у 24 (2,1%) из 1145 больных, оперированных в отделении. Частота кровотечений после удаления легкого и его резекции была практически одинаковой: 2,2 и 2,4% соответственно. Эмпиема плевры без НШБ, обусловленная интраоперационным инфицированием раны, наблюдалась у 19 (1,6%) больных. Ранний фиброторакс после проведенной пневмонэктомии развился у 40 (8,9%) больных. В нашей практике трижды отмечено такое редкое осложнение легочных операций, как хилоторакс в результате ранения грудного лимфатического протока (дважды после пневмонэктомии справа и слева и один раз после нижней лобэктомии справа).

По нашему мнению, *причиной подавляющего количества «хирургических» послеоперационных осложнений являются технические погрешности в выполнении оперативного вмешательства.* Отражением общего возросшего уровня хирургии рака легких является снижение послеоперационной летальности с 7,8% в 1979 г. до 4,1% в 1995 г. Снижение послеоперационной летальности наблюдается как при выполнении пневмонэктомии (с 10,8 до 6,9%), так и при резекции легкого (с 4,6 до 2,5%).

Одним из самых спорных, с онкологической точки зрения, остается вопрос о *расширенных и комбинированных операциях.* Термины «типичная», «расширенная» и «комбинированная» операции при раке легкого отражают сложившиеся в настоящее время представления об объеме хирургического вмешательства.

***ТИПИЧНОЙ*** считается пневмон- или лобэктомия, которая сопровождается удалением корневых, верхних и нижних (бифуркационных) трахеобронхиальных лимфоузлов с окружающей клетчаткой. Во всех случаях расширения границ операции за указанные пределы следует говорить о ***расширенных*** или ***комбинированных*** вмешательствах. В группе расширенных операций справедливо выделяются *«расширенные по принципиальным соображениям»*, когда полная медиастинальная лимфодиссекция выполняется при отсутствии данных за метастатическое поражение лимфоузлов, и *«вынужденно расширенные вмешательства»*, когда производят удаление метастатически измененных лимфоузлов средостения.

*Комбинированные операции* включают в себя, кроме удаления легкого, резекцию вовлеченного в опухолевый процесс соседнего органа (перикарда, грудной стенки, диафрагмы, блуждающего или диафрагмального нерва, реже верхней полой вены, предсердия, пищевода, легочной артерии). Следует отметить, что интраоперационная оценка прорастания опухоли в соседние структуры зачастую трудна. Выраженный воспалительный или спаечный процесс часто макроскопически принимается за истинную опухолевую инвазию или создает условия, при которых технически невозможно выполнить операцию без резекции предлежащего органа. Последующее прицельное

гистологическое исследование участков сращения опухоли с прилегающими соседними органами чрезвычайно важно для оценки распространенности опухолевого процесса.

Часто распространенность опухоли (или принципиальная позиция хирурга) заставляет совмещать расширенные и комбинированные операции. Анатомо-функциональной основой расширенных операций являются современные представления о внутригрудной лимфодинамике. Они подробно изложены в работах Д.А.Жданова (1946,1952), А.Л. Ротенберга (1955), М.С. Спирова с соавт. (1961), А.А. Тюриной (1963), H. Ronviere (1932). Классической работой поданному вопросу считается монография И.С. Колесникова с соавт., «Оперативные вмешательства при раке легкого» (1975).

Заслуживает внимания деление каждого легкого на три зоны: верхнюю, среднюю и нижнюю, основанное на различиях в лимфооттоке правого и левого легкого. Границы этих зон не соответствуют принятым анатомическим границам или междолевым бороздам. В левом легком *верхняя лимфатическая зона* соответствует верхней части верхней доли. Лимфоотток происходит в левые паратрахеальные лимфатические узлы, соединяющиеся с передними левыми медиастинальными узлами и с лимфатическими узлами области левого возвратного нерва. *Средняя лимфатическая зона* включает язычковые сегменты верхней доли, а также верхнюю часть нижней доли. Лимфатические сосуды этой области впадают в правые паратрахеальные лимфатические узлы и левые паратрахеальные узлы, частично - в бифуркационные лимфатические узлы. *Нижняя лимфатическая зона* представляется базальными сегментами нижней доли, а лимфатические сосуды впадают в бифуркационные лимфатические узлы.

Таким образом, из нижней трети левого легкого, частично средней зоны, а также из правого легкого лимфа впадает в правые паратрахеальные лимфатические узлы и в правый лимфатический проток. Знание путей лимфооттока в зависимости от локализации первичной опухоли помогает предсказать пути лимфогенного метастазирования. Согласно Международной анатомической классификации (1980), лимфатические узлы легкого и средостения подразделены на группы, которым соответствуют этапы регионарного метастазирования:

I

I) *пульмональныелимфоузлы* вдоль сегментарных бронхов - являются первым этапом регионарного метастазирования;

2) *бронхопульмональные лимфоузлы* - находятся вдоль долевых бронхов - это второй этап метастазирования;

3) *лимфоузлы, локализующиеся вдоль главных бронхов и окололегочных сосудов,* верхние и нижние трахеобронхиальные лимфатические узлы, а также узлы, расположенные у нижней стенки непарной вены, - третий этап регионарного метастазирования;

4) *паратрахеальные, превенозные, предаортокаратидные, преперикардиальные и параэзофагальные лимфоузлы* - четвертый этап метастазирования.

* В целом отражая закономерность и последовательность лимфогенного метастазирования, эта классификация не полностью учитывает многообразие процессов метастазирования. Кроме анатомических вариантов лимфооттока, возможно «повреждение» регионарных лимфатических коллекторов при ранее перенесенных или сопутствующих воспалительных заболеваниях, в частности, при туберкулезе. В этих случаях метастазы, минуя первоначальные группы лимфоузлов, сразу же могут поражать последующие этапы. Все это в каждом конкретном случае представляет трудности при интраоперационной оценке распространенности опухоли. *Поэтому справедливо мнение, основанное на данных анатомических и клинических исследований, что наиболее обоснованным является стремление максимально удалить все группы лимфатических узлов средостения на стороне пораженного опухолью легкого.*

Подробное описание техники выполнения медиастинальной лимфаденэктомии представлено в соответствующих руководствах. В то же время мы считаем, что суть и смысл расширенной операции больше отражает термин не лимфаденэктомии, а ***«расширенная лимфодиссекция клетчатки средостения с лимфатическими узлами».***

За последнее десятилетие мы выполнили 341 расширенную операцию при немелкоклеточном раке легкого. Из них у 196 (57,4%) больных отсутствовали метастазы во внутригрудных лимфоузлах и у 145 (42,5%) определялось поражение лимфоузлов корня легкого и средостения. Комбинированные (22) и расширенно-комбинированные (50) операции выполнены 72 больным. На наш взгляд, отсутствие равноценных по радикальности альтернативных методов лечения оправдывает выполнение расширенных и комбинированных вмешательств. Об этом свидетельствуют данные безрецидивной выживаемости после типичных и расширенных операций. Сравнительный анализ показывает, что при отсутствии метастазов во внутригрудные лимфоузлы (T1-3N0M0) выполнение расширенных операций достоверно улучшает 1-годичную выживаемость больных по сравнению с типичными вмешательствами с 67 до 86%. Далее разница выживаемости недостоверна - 3-летняя выживаемость одинакова, независимо от объема хирургических вмешательств, и составляет 46%. Показатели 5-летней выживаемости для расширенных и типичных операций составили 24 и 30% соответственно.

При T1-3N1M0 с метастатическим поражением лимфоузлов корня легкого и средостения (N1, N2) выполнение расширенных операций практически не влияет на показатели выживаемости: 5-летняя выживаемость составила 14 и 23% при типичных и расширенных операциях. Метастазы в лимфоузлы средостения катастрофически ухудшают результаты операций: уже на первом году наблюдения погибает более 50% больных, 5 лет после расширенных или типичных операций переживают единичные пациенты (12,5 и 8,3% соответственно). Это говорит о том, что поражение верхних и нижних трахеобронхиальных лимфоузлов настолько неблагоприятный фактор, что даже более широкое удаление клетчатки средостения не улучшает результатов лечения.

Комбинированные и расширенно-комбинированные операции также выполняются в силу необходимости из-за большой распространенности опухолевого процесса. Обобщенный анализ результатов хирургического лечения этой группы показал, что в целом они малоудовлетворительны - менее трети (28,3%) больных переживают три года и единичные (8,3%) живут более 5 лет. Однако даже эти скромные результаты значительно лучше получаемых при консервативном лечении больных с аналогичной стадией заболевания. Возможно, что резервы улучшения 3- и 5-летней выживаемости лежат на пути широкого использования комбинированных методов лечения немелкоклеточного рака легкого.

Таким образом, рак легкого является многообразной, сложной для диагностики и лечения патологией. В условиях нарастающей заболеваемости улучшение результатов лечения рака легкого связано с профилактикой заболевания (и прежде всего отказом от курения), ранней диагностикой, разработкой новых и совершенствованием имеющихся методов лечения.

## Литература

**1.** *БерезкинД.М., Вагнер Р.И,, Екимов В.И., Филатов В.Н. //* Вопр. онкол. - 1988. - Т. 8. - С. 936-941.

2. *Вагнер Р.И., Позмогов А.И., Шумаков А,Г. и др.* //Там же. - 1982. - Т. 2. - С. 28-33.

4. *ГиоргадзеД.М.* Осложненный рак легкого: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1984.

5. *Двойрин В.В., Аксель ЕМ.* // Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках: (Статистический справочник). - М., 1989. - С. 106-109.

6. *Коваленко В.Л.* Бронхиолоальвеолярный рак: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М 1988.

7. *Лактионов К,П.* Эпидермоидный рак легкого: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. - М., 1988.

8. *Ольховская И.Г.* Патологическая анатомия опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова, Д.С. Саркисова. - М., 1982. - С. 129-135.

9. *Переводчикова Н.И., Бычков ММ.* Мелкоклеточный рак легкого. - М., 1983. - 158 с.

10. *Пирогов А.И., Голдобенко Г.В. и др.* // Мед. радиол. - 1984. - Т. 1. - С. 44-47.

11. *Пирогов А.И., Полоцкий Б.Е. и др.* //Вопр. онкол. - 1989.-Т. 2. - С. 154-158.

12. *Попеску К.Ф.* Выбор метода лечения больных аденокарциномой легкого: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1988.

13. *Савицкий А.И.* Рак легкого. -М., 1957.

14. *Трахтенберг А.Х., Захарченков А.В. и др.* // Сов. мед. - 1989. -Т. 1. - С. 92-95.

15. *Трахтенберг А.Х., Киселева Е.С. и др.* // Вопр. онкол. - 1987. - Т. 2. - С. 25-30.

16. *Трахтенберг А.Х.* Рак легкого. - М., 1987.

17. *Drings P.* II Onkologic. - 1986. - Bd: 9, № 2. - S. 57-64.

18. *Matthay R.A., Fontana R.S. et al.* // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1987. - Vol. 136, № 4. - P. 1040-1043.

# Глава 4
# Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого

*А.В. Бойко, А.В. Черниченко, И.А. Мещерякова, Д.В. Соколов*

Большинство больных раком легкого к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Среди пациентов, у которых опухоль признана резектабельной, подавляющее большинство относится к лицам старше 60 лет, и из них серьезные сопутствующие заболевания имеют более 30% (в 1970-1980 гг. - 9%). Вероятность «функциональной» неоперабельности у них весьма высока.

Несмотря на существенно возросший уровень и совершенствование хирургической техники, улучшение предоперационной функциональной диагностики, анестезиологического обеспечения, пред- и послеоперационной интенсивной терапии, из общего числа больных раком легкого оперативному вмешательству подвергаются не более 20%, а резектабельность составляет около 15%. В этой связи лучевая терапия является одним из основных методов лечения больных с местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого.

Немелкоклеточный рак легкого характеризуется невысокой радиочувствительностью, особенно в поздних стадиях, поэтому с помощью лучевой терапии удается добиться излечения лишь у 7-12% больных. На протяжении нескольких десятилетий стремление к повышению эффективности лучевой терапии вообще и рака легкого в частности заключается в поиске методов и средств (разработка аппаратов и применение новых режимов фракционирования дозы, радиосенсибилизаторов), обеспечивающих селективное усиление повреждения опухолевой ткани и снижение радиопоражаемости нормальных тканей, т.е. в расширении так называемого терапевтического интервала.

Сегодня техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевой терапии при лечении опухолей грудной полости. Разрабатываются методики сочетанной лучевой терапии рака трахеи и бронхов. Значительно расширены показания к применению лучевого метода, в том числе у больных, ранее относившихся к категории некурабельных.

Традиционно, при лучевой терапии рака легкого применяют режим так называемого *классического фракционирования,* заключающийся в подведении разовых доз 1,8-2,5 Гр ежедневно 5-6 раз в неделю до суммарных доз 60 Гр. Подобный вариант фракционирования обеспечивает достаточно хорошее восстановление нормальной соединительной ткани. Данные экспериментальной и клинической радиобиологии, полученные в последние 2-3 десятилетия, а также неудовлетворенность результатами лучевой терапии рака легкого с применением классического режима фракционирования послужили предпосылками для поиска новых вариантов фракционирования дозы.

**ЧАСТЬ III**
**НЕМЕЛНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО**

К настоящему времени накоплен значительный опыт применения при немелкоклеточном раке легкого, наряду с классическим режимом фракционирования дозы, *укрупненных (3-5 Гр) и крупных (более 6 Гр) фракций дозы* при ежедневном облучении, с интервалом 48 ч и более, а также при динамическом фракционировании дозы, когда подведение укрупненных фракций сочетается с последовательным применением более мелкого фракционирования. Наряду с результатами гипофракционирования и динамического фракционирования изучается эффективность гипер- или мультифракцмонирования, когда ежедневную дозу делят на 2-3 фракции, которые подводят в течение дня с интервалом 4-5 ч [2]. J. Cox и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в рандомизированном исследовании изучили эффективность режима фракционирования 1,2 Гр два раза в день с интервалом 6 ч при СОД-60 Гр, 64,5 Гр, 69,6 Гр, 74,4 Гр, 79 Гр [5]. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: 1 год жили 58%, 3 года - 20% больных.

Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр. Ее подводят за 5-8 нед. При этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. При плоскоклеточном раке суммарная доза обычно составляет 60-65 Гр, при железистом - 70-80 Гр.

Для лечения рака легкого применяют статическую и ротационную гамма-терапию либо тормозное излучение ускорителей. Применение излучений высоких энергий позволяет расширить показания к лучевому лечению благодаря наилучшему распределению дозы в очаге и окружающих тканях, снижению общей реакции.

Лучевая терапия рака легкого может носить ***радикальный или паллиативный характер.***

Радикальное лучевое лечение предусматривает получение длительного и стойкого эффекта в результате гибели всей опухоли в облучаемом объеме, тогда как при паллиативном облучении имеется в виду лишь частичное ее разрушение с целью облегчения клинических проявлений опухоли.

Объем тканей, подвергающихся радикальному лучевому воздействию, должен охватывать видимую первичную опухоль, вероятные метастазы I—III этапа лимфогенного распространения - бронхолегочные, прикорневые, верхние и нижние (бифуркационные) трахеобронхиальные, паратрахеальные лимфатические узлы.

***Показания к лучевой терапии рака легкого по радикальной программе*** (суммарная очаговая доза не менее 60-70 Гр):

1) центральный рак легкого I—III стадии (при отсутствии или наличии увеличенных лимфатических узлов в зонах регионарного метастазирования) у больных, которые отказались от операции или которым хирургическое лечение противопоказано (низкие функциональные резервы, сопутствующие заболевания);

2) периферический рак легкого I—III стадии (при отсутствии или наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов) у больных, которым операция противопоказана или которые отказались от нее. Показания к лучевой терапии по радикальной программе обычно расширяют.

***Показания к лучевой терапии по паллиативной программе*** (суммарная очаговая доза не превышает 40 Гр):

1) центральный или периферический рак легкого с метастазами во все группы лимфатических узлов средостения;

2) значительное распространение опухоли на грудную стенку, сдавление магистральных сосудов средостения, прорастание в перикард, диафрагму;

3) метастазы в надключичные лимфатические узлы;

4) рецидив или солидные метастазы в легком;

5) состояние после пробной торакотомии, обусловленной прорастанием опухоли в перикард, обширным распространением по клетчатке средостения.

Довольно часто в процессе лучевой терапии отмечается выраженная регрессия опухоли, поэтому при хорошем общем состоянии больного можно изменить план лечения и провести лучевую терапию по радикальной программе.

***Противопоказаниями к лучевой терапии рака легкого являются:***

- деструкция в первичной опухоли или ателектаз с образованием полости(ей) распада;
- обильное кровохарканье;
- клинические проявления пневмонита (повышение температуры тела и т.д.);
- множественные метастазы в легкие;
- выпот в плевральную полость;
- раковый лимфангит;
- выраженная интоксикация (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- недавно (до 6 мес) перенесенный инфаркт миокарда;
- активная форма туберкулеза;
- декомпенсированные формы сахарного диабета;
- выраженные явления сердечно-сосудистой, печеночной и почечной недостаточности;
- психические расстройства.

К приведенным противопоказаниям нельзя подходить догматически, так как отказ от лучевого воздействия в случае отсутствия альтернативных вариантов лечения означает быстрое наступление смерти больного. Вследствие этого поиск той самой «золотой середины», когда риск возникновения осложнений не должен превышать опасность самого заболевания, требует от лучевого терапевта такой же взвешенности и чувства ответственности при оценке оправданного риска, которые проявляет хирург при решении вопросов резектабельности и операбельности.

***Непосредственные и отдаленные результаты.***

Эффект лучевого лечения при раке легкого зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарных очаговых доз и методики их подведения. В ранних стадиях заболевания лучевое лечение может привести к стойкой ремиссии. В целом непосредственный эффект при облучении в режиме классического фракционирования и СОД 60 Гр достигается не более чем у 50% больных. Отдаленные результаты лучевого лечения колеблются в значительных пределах. Распространенность процесса является определяющим прогностическим фактором продолжительности жизни больных после лучевого лечения (табл. 3.4.1).

По сводным данным ретроспективного анализа (1988-1996), выживаемость больных НМРЛ I—II стадии составила: более 2 лет - 20-75%, 5 лет - от 6 до 32%. При опухолях менее 4 см и более 4 см после облучения в СОД 60-80 Гр 3-летняя выживаемость составила 74 и 44%, 5-летняя - 31 и 22% [6]. При облучении опухоли менее 4 см в СОД менее 60 Гр жили 3 года 36%, 5 лет - 21 % больных [7], опухоли более 4 см - 20% и 12% больных. При местнораспространенном процессе 5-летняя выживаемость ниже - 6-12% [11].

Применение современных методик фракционирования дозы также влияет на эффективность лучевой терапии. M. Saunders и S. Dische сообщили о 64% одногодичной и 32% двухлетней выживаемости больных ША и ШБ стадии немелкоклеточного рака легкого после 12-дневного облучения в СОД 50,4 Гр в режиме 1,4 Гр три раза в день каждые 6 ч [12].

Среди больных, получавших после пробной торакотомии только симптоматическую терапию или паллиативную лучевую терапию, 1 год пережили соответственно 9,4 и 28,6%, а 2 года - 3,2 и 1,6%. Если же за пробной операцией следовал радикальный курс лучевой терапии, показатели - 1-, 2- и 3-летней выживаемости составили соответственно 47,3, 28 и 15,4%. Локальный рецидив отмечен у 50% больных, которым облучение проведено в СОД не менее 50 Гр, у 22% - при дозе 50-55 Гр и лишь у 5% - при дозе более 60 Гр.

Таким образом, из факторов, влияющих на продолжительность жизни больных раком легкого после лучевого лечения, основное значение имеют распространенность опухолевого процесса, гистологическая структура опухоли, величина суммарной очаговой дозы. При ранних стадиях лучевое лечение может оказаться радикальным методом и привести к полному выздоровлению больных.

## Эндобронхиальная лучевая терапия

Из-за низкой толерантности критических органов грудной полости СОД при наружном облучении, как правило, не превышает 60 Гр, что при высоко- и умереннодифференцированном плоскоклеточном, аденогенном раке не обеспечивает стойкого локального контроля и в большинстве случаев позволяет достичь лишь паллиативного эффекта. В то же время при осложненном течении местнораспространенного опухолевого процесса асфиксия и/или пневмонит, обусловленные выраженным стенозом трахеи и крупных бронхов, в ряде случаев препятствуют реализации эффекта дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

С этих позиций представляет особый интерес метод сочетанного лучевого воздействия, включающий наружное дистанционное облучение и эндобронхиальную

*Таблица 3.4.1*
Лучевое лечение больных НМРЛ

| Авторы, год публикации | Число больных | Стадия (клиническая) | СОД (Гр) | Медиана (мес) | Пережили (годы), % | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | >2 | >5 |
| P. Coy et al. (1988) | 141 | TI-3 Nx | 50-57 | - | 31 | 11 |
| Y. Cooper et at. (1988) | 72 | TI-3 N0-1 | Разная | 9 | - | 6 |
| B. Haffty et al. (1988) | 43 | TI-2 N0-1 | 54-59 | 28 | 60 | 21 |
| E. Noordikj et al. (1988) | 50 | TI-2 N0 | 60 | 25 | 56 | 16 |
| H. Zhang et al. (1989) | 44 | TI-2 N0 | 55-70 | >36 | 55 | 32 |
| B. Talton et al. (1990) | 77 | TI-3 N0 | 60 | 17 | 36 | 17 |
| H. Sandler et al. (1991) | 77 | TI-2 | 60 | 20 | 30 | -10 |
| R. Ono et al. (1991) | 38 | TI N0 | 60-70 | 40 | 68 | 42 |
| D. Dosoretz et al. (1992) | 152<br>44<br>63<br>41 | TI-3 N0-1<br>TI<br>T2<br>T3 | 50-70<br>50-70<br>50-70<br>50-70 | 17<br><br>12<br>12 | 40<br>-60<br>-30<br>-30 | 10<br>-60<br>-10<br>-10 |
| K. Kayakawe et al. (1992) | 17<br>47 | I стадия<br>II стадия | 60-80<br>60-80 | - | 75<br>44 | 31<br>22 |
| S. Rosenthal et al. (1992) | 62 | TI-2 N1 | 60 | 17,9 | 33 | 12 |
| B. Kaskowitz et al. (1993) | 53 | TI-2 N0 | 63 | 20,9 | 43 | 6 |

лучевую терапию (ЭБЛТ). За счет ЭБЛТ возможно значительно увеличить подводимую непосредственно к опухоли дозу ионизирующего излучения без повреждения окружающих нормальных тканей. Градиент дозы при ЭБЛТ позволяет сочетать наружное и внутриполостное облучение и таким образом существенно увеличить дозу, подводимую непосредственно к опухоли без повреждения нормальных тканей.

Внутриполостная лучевая терапия - направление в лучевой терапии, переживающее очередной этап своего развития на основе современной радиотерапевтической техники последнего поколения. Современная радиотерапевтическая аппаратура последнего поколения основана на тросовой системе подачи источника излучения, которая является отличительной особенностью аппаратов этого класса, позволяет проводить брахитерапию опухолей трахеи и бронхов ЭБЛТ по принципу автоматизированного «afterloading» с использованием пространственно-временной оптимизации. Аппаратами такого класса являются «Гаммамед-121» с источником излучения $^{192}$1г, «Селектрон» с источником излучения $^{137}$Cs и др. Широкий набор эндостатов, а также эндостаты типа «Fritz» позволяют проводить ЭБЛТ не только главных бронхов и трахеи, но и долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов.

Внутриполостное облучение бронхов возможно и на отечественном аппарате «Агат-ВУ» с источником излучения $^{60}$Со при наличии специального эндостата оригинальной конструкции диаметром 3 мм [1].

В истории эндобронхиальной лучевой терапии наиболее значимыми считаются две даты. В 1980 г. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center выполнен первый сеанс ЭБЛТ по принципу автоматизированного дистанционного «afterloading» [13]. В 1984 г. доктор QW. Schumacher в Берлине впервые применил комбинацию лазерной деструкции (ЛД) и ЭБЛТ на современном аппарате для внутриполостного облучения.

За прошедшие полтора десятилетия накоплен весомый мировой опыт использования ЭБЛТ при раке трахеи и бронхов. В последние годы возможности эндобронхиальной лучевой терапии значительно расширились за счет эндоскопической и лазерной техники. При выраженном стенозе трахеи и бронхов лазерная и/или электродеструкция экзофитной части опухоли, выполненная на первом этапе лечения, обеспечивает восстановление просвета трахеи и бронхов, улучшает вентиляцию дистально расположенной легочной ткани и тем самым создает условия для проведения ЭБЛТ иДЛТ.

Эндобронхиальное облучение относится к категории высоких технологий лучевой терапии. ЭБЛТ применяют как самостоятельный вариант лучевого лечения, но чаще в плане сочетанного лучевого воздействия с наружным облучением. Распространенность опухолевого процесса является определяющим фактором в выборе варианта лечения.

Внутриполостную лучевую терапию как самостоятельный вариант, так и в сочетании с наружным дистанционным облучением осуществляют по радикальной программе или с паллиативной целью.

На первых этапах изучения метода ЭБЛТ использовали преимущественно с паллиативной целью для купирования тягостных симптомов болезни [4, 8]. Многие исследователи придерживаются данной позиции до сих пор. H.N. Macha et al. располагают большим опытом использования ЭБЛТ на аппарате «Микроселектрон-HDR» у неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого [10]. Они проводили 2—3 сеанса ВПЛТ в разовой дозе 7-10 Гр. У 2/3 пациентов удалось достичь стойкого паллиативного эффекта только за счет ЭБЛТ, дополнительные паллиативные противоопухолевые воздействия не потребовались до конца жизни пациентов. Лечение не сопровождалось тяжелыми реакциями и осложнениями.

P.H. Kohek проводил сочетанную лучевую терапию и только ЭБЛТ у 79 больных с местнораспространенным раком легкого в основном при поражении крупных бронхов. Улучшение легочной проводимости отмечено у 87% больных, осложнения констатированы у 7% больных после ЭБЛТ (независимо от сочетания с дистанционным компонентом) [9].

В последние годы идеология эндобронхиальной лучевой терапии существенно изменилась - от паллиативного облучения до радикального воздействия, включающего многократные сеансы ЭБЛТ и дистанционного облучения с использованием нетрадиционных вариантов фракционирования дозы в сочетании с лазерной реканализацией и без таковой. Радикальное лучевое лечение с ЭБЛТ предусматривает получение стойкого и длительного эффекта.

Общий план лучевого лечения включает выбор дозы как от дистанционного, так и от контактного компонентов сочетанного лучевого воздействия. В зависимости от общего плана лечения величина разовой дозы ЭБЛТ составляет 5-10 Гр. Режимы облучения: по 5 Гр через день, 3 раза в неделю, до СОД 25-30 Гр; по 7-10 Гр 1 раз в неделю до СОД 28-40 Гр. В зависимости от клинической ситуации дистанционное облучение проводят в различных режимах фракционирования до СОД 40-60 Гр. Интервал между компонентами сочетанного лучевого лечения составляет в среднем 10-20 дней.

Показаниями к ЭБЛТ являются:

- резектабельный центральный рак легкого у функционально неоперабельных больных;
- продолженный рост опухоли и рецидив в бронхах после хирургического, лучевого и комбинированного лечения;
- наличие опухоли по линии резекции бронха после нерадикальной операции;
- первично-множественные опухоли бронхов и трахеи;
- опухоли трахеи с поражением одного или двух главных бронхов;
- «малые» первичные и рецидивные опухоли бронхов.

Противопоказаниями к ЭБЛТ являются:

- заболевания сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- выраженная легочная недостаточность вследствие хронических заболеваний легких;
- активная форма туберкулеза легких;
- прорастание опухоли в соседние органы.

*Реакции и осложнения.*

ЭБЛТ больные, как правило, переносят вполне удовлетворительно. Местные лучевые реакции проявляются очаговыми или сливными эпителиитами слизистой оболочки трахеи и бронхов в конце курса облучения. Лучевые реакции не препятствуют проведению лечения и купируются за 10-14 дней.

Однако в мировой практике описаны случаи стеноза, кровотечения с летальным исходом, образование свищей, медиастинита. Частота летальных исходов, обусловленных кровотечением, составляет в среднем 5 % при ЭБЛТ низкими и средними дозами и 8% - при назначении высоких доз.

Непосредственные результаты эндобронхиальной лучевой терапии (1 -3 внутриполостных облучения) представлены в табл. 3.4.2 и 3.4.3.

И.А. Мещерякова и соавт. осуществили ЭБЛТ у 43 больных, в том числе с поражением двух главных бронхов и трахеи с выраженным стенозом, первично-множественными синхронными и метахронными опухолями бронхов, рецидивами после ранее проведенного хирургического и лучевого лечения [3]. Всего проведено і 73 сеанса ЭБЛТ.

*Таблица 'i.4.7*
Непосредственные результаты паллиативной ЭБЛТ

| Авторы | Число больных | Улучшение (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | клиническое | рентгенографическое | бронхоскопическое |
| D. Allen et al. (1985) | 15 | 100,0 | 38 | - |
| M.F. Schray et al. (1988) | 65 | - | - | 60 |
| M.P. Mehte et al. (1992) | 66 | 78 | 78 | 93 |
| M. Roach et al. (1990) | 17 | 53 | 17 | 60 |
| T.C. lo et al. (1992) | 87 | 59 | 0 | 76 |
| P. Locken et al. (1990) | 18 | 83 | 0 | 70 |
| J.C. Poradelo et al. (1992) | 32 | 66 | 21 | 85 |
| S.S. Susherwala (1992) | 14 | 50 | 75 | - |
| P.I. Raju et al. (1993) | 39 | 83 | 82 | 89 |

*Таблица 3.43*
Непосредственные результаты радикальной ЭБЛТ

| Авторы | Улучшение (в %) по данным исследований | | |
|---|---|---|---|
| | клинического | рентгенологического | бронхоскопического |
| D. Nori et al. (1987) | 80 | 88 | - |
| S. Seagren et al. (1985) | 94 | - | 100 |
| H.N. Macha et al. (1987) | 74 | 88 | 75 |
| M. Gauwitz et al. (1992) | 88 | 83 | 100 |
| B. Speizer, L. Spratling (1993) | 85-99 | - | 80 |
| P.A. Burt et al. (1990) | 50-86 | 46 | 88 |
| D.E. Fass et al. (1990) | 75 | - | - |
| J. Bedwinek et al. (1991) | 76 | 64 | 82 |
| *3.* Miller, T. Phillips (1990) | - | - | 80 |
| P. Kohek et al. (19990) | 65-77 | 26 | 61 |
| R. Staut et al. (1990) | 51-86 | 46 | - |
| M. Mehta et al. (1992) | 71-100 | 85 | - |
| T. Sutedje et al. (1992) | - | - | 72 |

При оценке непосредственного эффекта у 36 больных отмечена полная резорбция опухоли, у 7 - частичная. Осложнений с летальным исходом не было. Из 43 больных, в том числе ранее отнесенных к категории некурабельных, 16 пережили 5-летний срок. Авторы полагают, что показания к радикальной ЭБЛТ должны быть существенно расширены.

В целом возможности лучевой терапии рака легкого далеко не исчерпаны. Перспективы дальнейшего улучшения результатов лучевого лечения больных раком легкого заключаются в использовании научных достижений современной радиобиологии, позволяющей вести поиск эффективных способов избирательной защиты нормальных и повышения радиочувствительности опухолевых тканей, расширяя тем

самым радиотерапевтический интервал. Наряду с этим определенную перспективу имеет применение лучевого лечения в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией или средствами стимуляции иммунных механизмов организма больного.

## Литература

1. *Бойко А.В., Черниченко А,В., Мещерякова И.А. и др.* Внутриполостная лучевая терапия злокачественных опухолей трахеи и бронхов // Рос. онкол.журн.- 1996. -№ 1. — С. 30—33.

2. *Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В.* Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей / / Рос. онкол. журн. - 2000. - № 1. - С. 48-55.

3. *Мещерякова И.А.* Внутриполостная лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей трахеи и бронхов: Автореф. канд. дне. - М., 2000. - 25 с.

4. *Alberti W., Bauer P.C., Bush M. et al.* The management of recurrent or obstructive lung cancer with the Essen afterloading technique and the Neodymium-YAG laser // Tumor Diagnost. Ther. - 1986. - Vol. 7. - P. 22-25.

5. *Cox J., Azarnia N., Byhardt R. et al.* A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with dose 169.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11 / / J . Clin. Oncol. - 1990. - Vol. 8 - P. 1543-1555.

6. *Hayakawa K., Mitsuhashi N., Furuta M. et al.* High-dose radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1) // Strahlenther. Onkol. - 1996. - Vol. 172(9). - P. 489-495.

7. *Haffty B., Goldberg N., Gerstley J.* Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1988. - Vol. 15.-P. 69-73.

8. *Hllarls B.S.* Brachytherapy in Lung Cancer // Chest. - 1986. - Vol. 89, 4, - 349 p.

9. *Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H.* Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction // Europ. J. Oncol. - 1994. - Vol. 20(6). - P. 674-680.

10. *Macha H.M., Wahlers B., Reichle C. et al.* Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with Iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients // Lung.- 1995.-Vol. 173.-P. 271-280.

11. *Rosenthal S., Curran W.J., Herbert S. et al.* Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone: The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N 1 disease) / / Cancer (Philad.). - 1992. - Vol. 70. - P. 2410-2417.

12. *SaundersM.,DlscheS.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus // Int. J. Radiat. Biol. Phys. - 1990. - Vol. 19. - P.1211-1215.

13. *Schray M.F., McDougall J.C., Martinez A. et at.* Managment of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy / / Chest. - 1988. - Vol. 93. - P. 264-264.

# Глава 5
# Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого - состояние проблемы в 2000 г.

*Н.И. Переводчикова*

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), объединяющий плоскоклеточный или эпидермоидный рак, аденокарциному, крупноклеточный рак и некоторые более редкие формы, такие как аденосквамозный, недифференцированный и бронхиолоальвеолярный рак, составляет около 75% всех раков легкого. Учитывая то обстоятельство, что более половины больных НМРЛ уже неоперабельны в момент установления диагноза, либо в связи с местнораспространенным процессом, либо в связи с наличием отдаленных метастазов, очевидна актуальность разработки методов консервативной терапии этой формы рака, до 80-х годов считавшейся нечувствительной к химиотерапии.

В наше время лекарственная терапия НМРЛ - один из наиболее динамично развивающихся разделов клинической химиотерапии опухолевых заболеваний. Если до 80-х годов возможности химиотерапии НМРЛ были настолько ограниченны, что использование ее не имело практического значения, то с введением в практику производных платины и разработкой платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для включения химиотерапии в систему лечения больных НМРЛ.

Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как винорельбин, таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, а также исследования 90-х годов по неоадъювантной химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных НМРЛ. Реальным стало использование этого метода не только в поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения НМРЛ. Наконец, в самые последние годы на основе трансляционных исследований по переносу в клинику результатов изучения молекулярно-биологических особенностей рака легкого наметились перспективы принципиально новых возможностей терапии этой формы рака.

## Химиотерапия распространенных форм НМРЛ

Чувствительность НМРЛ к различным противоопухолевым препаратам представлена в табл. 3.5.1.

Как видно из этой таблицы, классические цитостатики, использовавшиеся до 80-х годов, не обладали выраженной активностью при НМРЛ. В 80-е годы в практику пошли производные платины (цисплатин и несколько позже карбоплатин). Несмотря на относительно невысокую противоопухолевую активность этих препаратов при использовании в качестве монохимиотерапии при НМРЛ, оказалось, что применение их в составе лекарственных комбинаций позволяет не только получить клинический эффект (обычно частичную ремиссию) у 25-30% больных с распространенным НМРЛ, но и несколько увеличить их выживаемость. В рандомизированных исследованиях было

*Таблица 3.5.1*
Противоопухолевая активность отдельных препаратов при НМРЛ (А>)

| Годы | Препараты | Эффективность, % |
|---|---|---|
| До 1980 | Циклофосфан | 20-23 |
| | Метотрексат | 20-22 |
| | CCNU | 13-17 |
| | Доксорубицин | 18-20 |
| | Винкристин | 15-20 |
| | Винбластин | 15-18 |
| | Митомицин С | 18-22 |
| 1980-1990 | Цисплатин | 15-20 |
| | Карбоплатин | 10-17 |
| | Этопозид | 15-18 |
| | ACNU | 15-20 |
| | Ифосфамид | 15-18 |
| | Виндезин | 10-15 |
| После 1990 | Навельбин (Винорельбин) | 12-40 |
| | Таксол (паклитаксел) | 21-24 |
| | Таксотер (доцетаксел) | 23-34 |
| | Гемзар (Гемцитабин) | 20-27 |
| | Иринотекан | 18-32 |
| | Топотекан | 20-26 |

доказано преимущество комбинированной химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с монохимиотерапией этими препаратами.

Наиболее часто для проведения химиотерапии НМРЛ использовали комбинацию цисплатина с этопозидом [2]. Медиана выживаемости больных распространенным НМРЛ, получающих комбинированную химиотерапию, до последнего времени составляла 6-8 мес, и лишь 20-30% больных живут более 1 года. Эти скромные результаты требовали объективного подтверждения целесообразности химиотерапии у больных с распространенным НМРЛ.

Мета-анализ индивидуальных данных 1190 больных НМРЛ IIIB-IV стадии, включенных в 11 рандомизированных исследований по сравнению результатов комбинированной химиотерапии (комбинации цисплатина и этопозида или цисплатина и винкалкалоидов) и симптоматической терапии, показал, что риск смерти к 1 году был уменьшен на 27% для больных, получавших химиотерапию, 1-годичная выживаемость была улучшена на 10%, медиана продолжительности жизни была увеличена на 6нед[3, 4]. Квалифицированно оценить качество жизни этих больных оказалось невозможно, в то время как именно этот показатель при полученных скромных результатах может иметь решающее значение [4, 5].

В 90-е годы в практику вошел ряд новых противоопухолевых препаратов, активных при НМРЛ: Навельбин (винорельбин), таксаны - Таксол (паклитаксел) и Таксотер (доцетаксел), Гемзар (гемцитабин), ингибиторы топоизомеразы I - иринотекан и топотекан. Их противоопухолевая активность при НМРЛ в качестве 1-й и 2-й линии суммированы H. Hansen [6]. Приводим модифицированную табл. 3.5.2 из его публикации 1998 г., в которую дополнительно включены данные об активно изучающихся в последнее время в порядке I—III фазы при НМРЛ двух новых препаратах - оксалиплатине и новом антиметаболите МТА (multitargeted antifolate - мультиферментный антифолат) - антифолиевом препарате, ингибирующем несколько энзимов (тимидилатсинтетазу, дигидрофосатредуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу) [25],

Выраженная противоопухолевая активность винорельбина, таксанов и гемцитабина, обладающих оригинальным механизмом действия, послужила основанием к их

*Таблица 3.52*
**Новые препараты при НМРЛ**

| Препарат | Больные, не получавшие ХТ | | Больные, не получавшие ХТ | |
|---|---|---|---|---|
| | Число больных | Эффект (95% CI) | Число больных | Эффект (95% CI) |
| Таксол | 259 | 27% (21-33) | **70** | **13%** (6-23) |
| Таксотер | 205 | 26% (19-32) | **88** | **17%** (7-23) |
| **CPT-11 (иринотекан)** | **151** | 36% (29-44) | **48** | **6%** (4-25) |
| **Топотекан** | **115** | 11% (5-18) | **-** | **-** |
| **Навельбин** | 361 | 20% (13-26) | **43** | **5% (3-24)** |
| **Гемцитабин** | 398 | 21% (16-25) | **25** | **32% (11-43)** |
| **Оксалиплатин** | **33** | 15% (9-21) | **-** | |
| **МТА** | **75** | 21% (15-27) | **67** | **21% (15-27)** |

интенсивному изучению при НМРЛ. Появилось множество публикаций по результатам клинического изучения этих препаратов в моно- и полихимиотерапии с сообщениями о впечатляющих результатах [7, 11 ].

Однако современная объективная оценка результатов применения нового препарата подразумевает получение не только данных о его непосредственной эффективности (процент полных и частичных ремиссий), но и сведений о качестве жизни больных в процессе химиотерапии и влиянии последней на выживаемость. Получение этих данных возможно при проведении больших мультицентровых рандомизированных исследований с тщательной статистической обработкой полученных результатов при учете распределения прогностических факторов в сравниваемых группах больных.

Первым из новых препаратов в клинику вошел винкалкалоид винорельбин (Навельбин), который при клинических испытаниях по II фазе оказался эффективным именно при НМРЛ, и к настоящему времени для определенной группы больных, в частности, лиц пожилого возраста, является препаратом выбора в связи с его хорошей переносимостью.

В 1994 г. в рандомизированном исследовании T. Le Chevalie и соавт. [10] показано преимущество комбинации цисплатина с винорельбином по сравнению с одним винорельбином и виндезином с цисплатином при НМРЛ. Комбинация винорельбина с цисплатином оказалась не только статистически достоверно более эффективной (30% эффективности по сравнению с 14 и 19%), но и обеспечивала большую выживаемость (медиана выживаемости 40 недпо сравнению с 32 и 31 нед) [12].

Рандомизированное исследование по сравнению комбинации винорельбина с цисплатином и цисплатина при НМРЛ, выполненное группой SWOG, показало, что комбинация эффективна у 26% больных (2% полных + 24% частичных ремиссий), в то время как один цисплатин оказался эффективным у 12% (частичные ремиссии), медиана выживаемости при использовании комбинации составила 8 мес и 36% больных жили более года, в то время как при монохимиотерапии цисплатином эти показатели составляли 6 мес и 20% соответственно. Авторы пришли к выводу о статистически достоверном преимуществе комбинации винорельбина и цисплатина [13].

Та же группа SWOG провела рандомизированное исследование по сравнению комбинации паклитаксела (Таксол) в дозе 225 мг/м$^2$ и карбоплатина AUC-6 1 раз в 3 нед с комбинацией винорельбин - цисплатин. Результаты (эффективность 28 и 28%, медиана выживаемости - 8 и 8 мес, выживаемость более 1 года - 36 и 38%) были одинаковыми. Переносимость режима паклитаксел - карбоплатин была лучше, но фармако-

экономический анализ показал, что стоимость лечения в этом режиме в 2 раза больше, чем в режиме винорельбин - цисплатин [14].

Особый интерес среди новых препаратов привлекают к себе таксаны, эффективность которых при НМРЛ составляет около 26%. Появился ряд сообщений об эффективности комбинаций, содержащих таксаны, порядка 40-60%. Как обычно, в рандомизированных исследованиях эти показатели оказались ниже.

В рандомизированном исследовании ECOG показано, что комбинация паклитаксела (Таксол) с цисплатином имеет преимущество перед стандартной комбинацией цисплатина с этопозидом. Сравнивались 3 режима комбинированной химиотерапии:

1) цисплатин 75 мг/м$^2$- в 1-й день + этопозид 100 мг/м$^2$в 1, 2, 3-й дни;

2) паклитаксел (Таксол) 250 мг/м$^2$ 24-часовая инфузия в 1-й день + цисплатин 75 мг/м$^2$ - во 2-й день + G-CSF 5 мкг/кг с 3-го дня до восстановления показателей лейкоцитов 10 000;

3) паклитаксел (Таксол) 135 мг/м$^2$ в виде 24-часовой инфузии в 1-й день + цисплатин 75 мг/м$^2$ во 2-й день.

Достоверно лучшие результаты были получены при использовании комбинации паклитаксела (Таксола) с цисплатином по сравнению паклитаксела (Таксола) с цисплатином по сравнению с комбинацией этопозид-цисплатин не только в отношении эффективности (31 и 26% по сравнению с 12%), но, самое главное, выживаемость при применении Таксола - цисплатина была достоверно выше (медиана 10,3 и 9,6 по сравнению 7,4 мес, пережили 1 год- 40,4 и 37,3% больных по сравнению с 31%) [15, 16].

Режим паклитаксел (Таксол) 135 мг/м$^2$ в виде 24-часовой инфузии + цисплатин 75 мг/м$^2$ каждые 3 нед был избран группой ECOG в качестве стандартного и организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором при НМРЛ сравнивались 4 режима:

1) Таксол 135 мг/м$^2$ + цисплатин 75 мг/м$^2$ каждые 3 нед;

2) Таксол 225 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC-6 каждые 3 нед;

3) цисплатин 75 мг/м$^2$ + таксотер 75 мг/м$^2$ каждые 3 нед;

4) цисплатин 100 мг/м$^2$ + гемцитабин 1,0 г/м$^2$ в 1,8, 15-й дни каждые 4 нед.

Противоопухолевая активность и токсичность этих терапевтических режимов представлены в табл. 3.5.3 и 3.5.4.

Таким образом, при практически одинаковой эффективности изученных комбинаций, соотношение их противоопухолевой активности и токсичности оказалось наиболее благоприятным для комбинации Таксола с карбоплатином, которая и была рекомендована для практического применения.

В мультицентровом рандомизированном исследовании EORTC сравнивалась эффективность комбинации цисплатин 80 мг/м$^2$ + тенипозид 100 мг/м$^2$(1, 2, 3-й дни) и комбинации цисплатин 100 мг/м$^2$ + Таксол 175 мг/м$^2$. Эффективность первой комбинации оказалась равной 29%, второй - 47%, однако промежуточный анализ не выявил существенной разницы в выживаемости больных (медиана для обеих групп около 9 мес) [29].

Таксотер (доцетаксел) вошел в клиническую практику позже Таксола и соответственно менее изучен, но его противоопухолевая активность при НМРЛ доказана. В качестве I линии химиотерапии его эффективность при НМРЛ 24 % (19-32), в качестве II линии - 17%. Вдвух рандомизированных исследованиях показано, что применение Таксотера в дозе 75 мг/м$^2$ 1 раз в 3 нед у больных НМРЛ, прогрессировавших на комбинированной химиотерапии с использованием производных платины, и у ранее не леченных больных улучшает выживаемость по сравнению с использованием симптоматической терапии (BSC) [19, 20].

**Эффективность комбинированной химиотерапии НРМЛ (рандомизированное исследование ECOG)**

| Режим | Число больных | Эффективность, % | Время до прогрессирования, мес | Продолжительность жизни, мес | Жили > 1 года, % |
|---|---|---|---|---|---|
| Таксол + цисплатин | 282 | **21,3** | **3,5** | **7,8** | **36** |
| Таксол + карбоплатин | 272 | 15,3 | **3,3** | **8,2** | **35** |
| Таксотер + цисплатин | 273 | **17,3** | **3,6** | **7,4** | **31** |
| Гемцитабин + цисплатин | 278 | 21 | **4,5** | **8,1** | **38** |
| Всего | 1015 | 18,5 | **3,6** | **7,8** | **33** |

*Таблица 3.5.4*

**Токсичность 4 режимов комбинированной химиотерапии (EC0G)**

| Режим | Нейтропеиия IV степени, % | Тромбоцитопения IV степени, % | Фебрильиая нейтропения,% | Токсичность IV степени, % |
|---|---|---|---|---|
| Таксол + цисплатин | **55** | **2** | **16** | **69** |
| Таксол + карбоплатин | **42** | **1** | **3** | **57** |
| Таксотер + цисплатин | **49** | **1** | **10** | **66** |
| Гемцитабин + цисплатин | **37** | **26** | **4** | **70** |

В комбинации с цисплатином эффективность Таксотера составляет, по данным различных авторов, от 30 до 52% с медианой выживаемости 10 мес [21]. В упомянутом выше исследовании ECOG комбинация, включающая Таксотер с цисплатином, оказалась близкой по эффективности к комбинации Таксол - цисплатин, гемцитабин - цисплатин и Таксол - карбоплатин. Изучение этого препарата по III фазе продолжается.

Гемцитабин (Гемзар) - новый препарат из группы антиметаболитов привлек к себе внимание в связи с хорошей переносимостью и выраженной противоопухолевой активностью в качестве II линии химиотерапии при НМРЛ. Эффективность в качестве I линии - 21 %, II - 25%. В двух рандомизированных исследованиях показана выраженная противоопухолевая активность комбинации гемцитабина с цисплатином при НРМЛ. При сравнении этой комбинации с одним цисплатином эффективность комбинации оказалась достоверно выше, чем эффективность цисплатина (32% по сравнению с 10%, медиана выживаемости 9,1 по сравнению с 7,6 мес, выживаемость более 1 года - 39 и 28% соответственно) [22]. При сравнении комбинации гемцитабин - цисплатин с комбинацией митомицина С, ифосфамида и цисплатина обнаружена достоверно большая эффективность комбинации с гемцитабином (38% по сравнению с 26%), без преимуществ в выживаемости [23].

Таким образом, на сегодняшний день можно считать доказанной эффективность при НМРЛ новых комбинаций Таксол - карбоплатин, Таксол - цисплатин, Навельбин - цисплатин, гемцитабин - цисплатин. Комбинация Таксотер - цисплатин еще проходит III фазу клинических испытаний. Однако вопрос о выборе оптимального режима остается открытым.

В ряде текущих исследований изучается целесообразность применения при НМРЛ тройных комбинаций (Таксол + карбоплатин + гемцитабин; Таксотер + карбоплатин + гемцитабин; Навельбин + цисплатин + гемцитабин; Навельбин + ифосфамид + гемцитабин), а также целесообразность последовательного применения трех наиболее активных современных противоопухолевых препаратов. Исследуется противоопухолевая активность комбинаций, не содержащих производные платины (гемцитабин + Навельбин, Таксотер + Навельбин, Таксол + гемцитабин, Таксотер + иринотекан, Таксол +

Навельбин, гемцитабин + топотекан). Интересным подходом является попытка применения таксанов в новом еженедельном режиме монохимиотерапии [24].

В табл. 3.5.5 приведены наиболее популярные современные режимы комбинированной химиотерапии НРМЛ.

## Химиотерапия при местнораспространенном раке легкого

Платиносодержащие режимы комбинированной химиотерапии, разработанные в процессе лечения больных с распространенным НМРЛ, при местнораспространенном НМРЛ используются в сочетании с лучевой терапией. Мета-анализ индивидуальных данных 11 рандомизированных исследований показал, что использование платиносодержащих комбинаций в сочетании с облучением на 10% снижает риск смерти у больных НРМЛ по сравнению с одной лучевой терапией [2].

НА 35-й сессии ASCO в 1999 г. W. Curran четко сформулировал положение, что при местнораспространенном НМРЛ (стадия ША и ШВ) у больных в хорошем общем состоянии без выраженного падения массы тела использование комбинированной платиносодержащей химиотерапии в сочетании с облучением имеет преимущество перед чисто лучевой терапией [25]. К настоящему времени это подтверждено пятью крупными мультицентровыми рандомизированными исследованиями, показавшими статистически достоверное улучшение выживаемости при использовании химиолучевой терапии по сравнению с чисто лучевой терапией [26-30].

Эффективным оказалось использование комбинированной химиотерапии, включающей производные платины в плане неоадъювантной (предоперационной) химиотерапии у больных НМРЛ Ша стадии. Как известно, больные НМРЛ с метастазами в медиастинальные лимфатические узлы (N2) имеют 5-летнюю послеоперационную выживаемость около 2%. Предоперационная химиотерапия, как было показано в рандомизированных исследованиях, более чем в 3 раза увеличивает выживаемость больных, получивших перед операцией 3 курса платиносодержащей комбинированной химиотерапии, по сравнению с контрольной группой, подвергшейся лишь операции (табл. 3.5.6) [31, 32].

В ряде исследований показано, что предоперационная химиолучевая терапия позволяет перевести больных НРМЛ ША-ШВ стадии в операбельное состояние и существенно улучшить их выживаемость [33]. Результаты многочисленных исследований по предоперационной химиотерапии и химиолучевой терапии, выполненных в 90-х годах в США и странах Западной Европы, позволяют считать использование этих методов

*Таблица 3.5.5*

Наиболее часто используемые **режимы комбинированной химиотерапии НРМЛ**

| **Режим** | Схема лечения |
|---|---|
| Эгспозид<br>Цисплатин | 120 мг/м² внутривенно в 1, 3, 5-й дни<br>80 мг/м² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед |
| Таксол<br>Цисплатин | 175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день<br>80 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед |
| Таксол<br>Карбоплатин | 175 мг/м² в течение 3 ч в 1-й день<br>AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед |
| Навельбин<br>Цисплатин | 25 мг/м² 1 раз в 7 дней - 3 нед<br>80 мг/м² в 1-й день 1 раз в 4 нед |
| Гемзар<br>Цисплатин | 1000 мг/м² 1 раз в 7 дней - 3 нед<br>80 нг/м² 1 раз в 4 нед |

апробированным компонентом комплексного лечения больных НРМЛ. Можно надеяться, что использование новых более активных терапевтических режимов позволит улучшить полученные на сегодня результаты.

Значительно меньше ясности в вопросе об адъювантной послеоперационной химиотерапии НМРЛ. Убедительных доказательств ее целесообразности нет. До настоящего времени проблема адъювантной химиотерапии НРМЛ составляет предмет клинических исследований, в определенной степени оправданных двумя старыми рандомизированными исследованиями, в которых были зарегистрированы увеличение безрецидивного периода и тенденция к увеличению общей выживаемости при использовании комбинаций цисплатина, доксорубицина и циклофосфана после оперативного лечения [34, 35].

## Первые результаты применения принципиально новых противоопухолевых препаратов при НМРЛ

Принципиально новым направлением в разработке методов лечения НМРЛ является использование данных молекулярно-биологических исследований для создания новых терапевтических средств. Фундаментальные исследования используют молекулярно-биологические различия между нормальными и опухолевыми клетками, идентифицируя перспективные препараты, имеющие своей мишенью прогрессию опухолевого цикла, нарушение пути передачи сигнала и включение апоптоза. Ожидается, что использование этих новых препаратов позволит увеличить выживаемость больных НРМЛ.

Особенности этих препаратов определяют необходимость новых подходов к их клиническим испытаниям. Эта проблема вызывает особый интерес и еще не решена должным образом. Очевидно, что важнейшим критерием эффективности этих препаратов может быть выживаемость. Соответственно в ряде клинических испытаний препараты этой группы используются в сочетании с традиционными противоопухолевыми препаратами и оценивается в первую очередь их влияние на выживаемость.

Среди препаратов, уже проходящих клинические испытания:

1) гипоксические цитотоксины (тирапазамин);

2) моноклональные антитела к рецепторам фактора роста опухоли (герцептин, или трастузумаб, - анти HER-2/neu и цетуксимаб - анти EGFR);

3) модуляторы трансдукции сигнала (бриостатин, UCN-01, R115777);

4) ингибиторы матриксной металлопротеиназы и антиангиогенезные агенты (маримастат, BAY 12-9566 и анти-VEGF);

5) генозаместительная терапия (Ad-p53).

*Тирапазамин*- это бензотриазин, представляющий новый класс селективных гипоксических цитотоксинов, избирательно действующих на клетки в состоянии

*Таблица 3.5.6*

**Предоперационная химиотерапия при НМРЛ (ША стадия) (рандомизированные исследования)**

| Автор, год публикации, номер сылки | Лечебная тактика | Число больных | Химио-терапия | Эффект, % | Предопера-ционная лучевая терапия, Гр | Выживаемость | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | медиана, мес. | 2 года, % | 5 лет, % |
| J.A. Roth, 1994 [31] | Химиотерапия + операция | 28 | CEPxЗ | 39 | 66 | 64 | 60 | 40 |
| | Операция | 32 | | | 66 | 11 | 25 | 18 |
| R. RoseLL et al., 1994 [32] | Химиотерапия + операция | 30 | M1PxЗ | 60 | 50 | 26 | 25 | 13 |
| | Операция | 30 | | | 50 | 8 | 8 | 0 |

гипоксии. В проходящих в настоящее время клинических исследованиях показано, что при НМРЛ он повышает эффективность цисплатина и увеличивает выживаемость больных, а также то, что он может быть использован при комбинированной химиотерапии в режиме Таксол - цисплатин без увеличения токсичности [24, 36, 37].

***Герцептин (трастузумаб)*** - гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с рецептором HER-2/neu. Гиперэкспрессия HER-2/neu с амплификацией или без амплификации регистрируется приблизительно у 25% больных НРМЛ и коррелирует с меньшей выживаемостью и резистентностью к химиотерапии [38]. Начаты клинические испытания герцептина при HER-2/neu положительном НМРЛ [39].

***МаЬ С 225, или цетуксимаб,*** - гуманизированное моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Блокада EGFR возможна не только с помощью цетуксимаба, но и с помощью непептидных ингибиторов тирозинкиназы препаратов СР 358, 774 и ZD 1839 (Iressa). В настоящее время изучается возможность их применения при НМРЛ [39].

К модуляторам передачи сигнала относится ***бриостатин,*** полученный из морского беспозвоночного Bugula neredina. В предклинических исследованиях выявлена активность бриостатина при НМРЛ. Во время II фазы клинических испытаний отмечен его противоопухолевый эффект, и в настоящее время он испытывается в сочетании с таксанами и цисплатином при НМРЛ [40].

***UCN-01*** — аналог стауроспорина, изолированный из стрептомицина, in vitro на клеточной линии НМРЛ, потенциирует цитотоксический эффект цисплатина [41]. Заканчивается I фаза клинических испытаний, и вскоре будет начато его клиническое изучение при платиносодержащей химиотерапии.

Ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы нарушают функцию онкогена RAS. Селективный ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы - препарат R115777 прошел I фазу клинических испытаний, и планируется II фаза при НМРЛ [42].

Ингибиторы матриксной металлопротеиназы (MMPI) и антиангиогенезные агенты имеют своей мишенью процесс метастазирования и образования новых сосудов, связанный **с** инвазией, ростом и распространением опухоли. Наиболее изучен среди ингибиторов матриксной металлопротеиназы маримастат, который в настоящее время изучается в порядке III фазы клинических испытаний при местнораспространенном НМРЛ и МРЛ [43, 44].

***Препарат BAY 12-9566*** - прошел I фазу клинических испытаний [45] и будет изучаться с точки зрения его влияния на прогрессию и общую выживаемость у больных с нерезектабельным НМРЛ **III** стадии после химиолучевой терапии.

VEGF - это эндотелиальный ангиогенный фактор роста, участвующий в нормальной и вызванной опухолью неоваскуляризации. Экспрессия VEGF при НМРЛ прогнозирует плохую выживаемость. ***Анти-VEGF-*** это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, созданное с целью ингибировать VEGF-ассоциированный ангиогенез, рост опухоли и процесс метастазирования. Проходит 1 фазу клинических испытаний, планируется изучить его в процессе II фазы в сочетании с комбинацией Таксол - карбоплатин при НМРЛ [46].

Генозаместительная терапия привлекает к себе особое внимание. Мутация гена p53 встречается при НМРЛ приблизительно у 50% больных. Этот ген играет центральную роль в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптозе клетки.

Предклиническое изучение **аденовирусного вектора Ad-p53,** кодирующего ген p53, показало, что он индуцирует апоптоз и вызывает регрессию опухоли, однако необходимость прямого интратуморального введения ограничивает возможности его клн-

нпческого применения [47|. Изучается возможность применения Ad-p53 путем пов ного бронхоальвеолярного орошения при бронхиолоальвеолярном раке легкого.

Ряд других препаратов, полученных на основе трансляционных исследований, еще проходит в настоящее время предклиническое изучение, и, можно надеяться, что разработка этого направления позволит получить препараты, улучшающие результаты лечения больных НМРЛ [48].

## Заключение

Современные возможности химиотерапии НМРЛ могут быть сформулированы следующим образом.

1. При диссеминированном НМРЛ комбинированная химиотерапия с использованием производных платины может контролировать заболевание и улучшает выживаемость больных по сравнению с использованием чисто симптоматической терапии.

2. Производные платины пока остаются основой современной комбинированной химиотерапии.

3. Использование новых противоопухолевых препаратов, в первую очередь, таксанов, Навельбина, Гемцитабина в сочетании с производными платины позволило достичь более высокого уровня выживаемости больных с распространенным НМРЛ.

4. До настоящего времени ни одна из эффективных современных комбинаций не может достоверно быть признана наилучшей.

5. Использование производных платины достоверно улучшает результаты лучевой терапии при местнораспространенном НМРЛ.

6. Предоперационная неоадъювантная химиотерапия и химиолучевая терапия с последующей операцией могут считаться апробированным методом и рассматриваться как один из вариантов лечения при III стадии НМРЛ.

7. Нет убедительных доказательств эффективности послеоперационной адъювантной химиотерапии при НМРЛ, хотя имеются основания для продолжения дальнейших клинических исследований в этом направлении.

8. Развитие исследований по разработке новых терапевтических средств на основе данных молекулярно-биологических особенностей НМРЛ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой формы злокачественных новообразований.

## Литература

1. *Трапезников Н.Н., Аксель ЕМ.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. - М., 2000.

2. *Albain K.S., Crowley J.J., Le Blanc M. et al.* Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer. The Southwest Oncology Group experience // J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol.9.-P. 1618-1626.

3. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer. A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials // Brit. Med. J. - 1995.-Vol. 311. (7010).-P. 899-909.

4. *Smith I.E.* Chemotherapy of advanced stage non SCLC. Impact on quality of life and symptom control // Lung Cancer. - 1997.-Vol. 18 (suppl. 2). 67 p.

5. *Hopwood P.* Evidence for the impact on quality of life // Ibid. - 66 p.

6. *Hansen H.* Is there any impact of new drugs on the outcome of lung cancer. 23th ESMO Educational book, 1998. - P. 27-31.

7. *Johnson D.H.* Paclitaxel-combination chemotherapy in non-small cell lungcancer // Lung Cancer. - 1997. - Vol. 18 (suppl. 2). - P. 55-56.

8. *Fassella F.* Docetaxel (Doc) For non-small cell lung cancer / / Ibid. - P. 62-63.

9. *Hansen H.* The effect of gemcitabine in NSCLC // Ibid. - P. 60-61.

10. *Le Chevalier T.* Vinorelbine (Navelbine) in non-small cell carcinoma // Ibid. - P. 58-59.

11. *Fukuoka M.* Camptothecines / / Ibid. - 57 p.

12. *Le Chevalier T., Brisgand D., Doillard J.Y. et al.* Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of European multicenter trial including 612 patients / / J . Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12(2).-P. 360-367.

13. *Wozniak A.J., Crawley J.J., Balcerzak S.P. et al.* Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study// Ibid. - 1998. -Vol. 16, №7. - P. 2459-2465.

14. *Kelly K., Crowley J., Bunn R.B. et al.* A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (PC) versus vinorelbine plus cisplatin (VC) in untreated advanced non-small cell lungcancer (NSCLC): A Southwest Oncology Group (SWOG) trial / / Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18. - Abstr. 1777.

15. *Bonomi P., Kim K., Chang A. et al.* Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C) versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) // Ibid.- 1996. -Vol. 15.-Abstr. 1145.

16. *Bonomi P., Kim K., Johnson D.* Phase III experience with paclitaxel in non-small cell lung cancer. North American experience // Taxanes in lung cancer therapy / Eds. D. Johnson and J. Klastersky, NY: Marcel Dekker, 1998. - 81 p.

17. *Schiller J.H., Harrington D., Sandler C. et al.* A randomized trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. Program and Abstracts of the ASCO 36th Ann. Meeting. New Orlean. - 2000. - Abstr. 2.

18. *Giaccone C, Splinter T., Postmus P. et al.* Paclitaxel-cisplatin versus teniposide-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer / / Proc. ASCO. - 1996. - Vol. 15. - 373 p.

19. *Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R.* A prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 2095-2103.

20. *Roszkowsky K.* On behalf of Tax 308 Study Group Taxotere (Docetaxel) versus best supportive care (BSC) in chemotherapy naive patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of the phase III study. Taxotere in the treatment of NSCLC. International Clinical Update meeting. - NY, 2000. - 8 p.

21. *Gratia R.J.* Docetaxel trials in non-small cell lung carcinoma. Taxanes in lungcancer / Ed. D. Johnson, J. Klastersly - NY: Marcel Dekker, 1998. - P. 105-115.

22. *Sandler A., Nemunaitis J., Dehnam C et al.* Phase III study of cisplatin (C) with or without gemcitabine (G) in patients with advanced non-small cell lungcancer / / Proc. ASCO. - 1998. - Vol. 17.-454a p. (Abstr. 1747).

23. *Crino L., Conte P., De Marinis F. et al.* A randomized trial of gemcitabine cisplatin (CP) versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase III study / / Ibid. - 455a p. (Abstr. 1750).

24. *Kelly K.* Future Directions for New Cytotoxic Agents in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer / / Proc. ASCO. - 2000. - Educational book. - P. 357-367.

25. *Curan W.J.* Issues in the nonoperative management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer // Proc. ASCO. - 1999. - Educational book / Ed. M.C. Perry; ASCO. - 1999.-P. 370-373.

26. *Ditlman R.O., Herndon J., Seagren S.L. et al.* Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial // J.Nat. Cancer Inst. - 1996. - Vol. 88. - P. 1210-1215.

27. *Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E. et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectablc non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients // Ibid. - 1991. - Vol. 83. - P. 417-423.

*ake-Koning, Van Den Bogert W., Dalesio O. etat.* Effect of concomita! radiotherapy in inoperable non-small cell lung cancer // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326. -

29. *Sause \\", Scott C, Taylor S. et al.* Radiation Therapy Oncology Group (RT< and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer / / J. Nat. Cancer Inst. - 1995. - Vol. 87.[1] P. 198-205.

30. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovie L. et al.* Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin / etoposide for stage III non-small cell lung cancer: A randomized study // J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. - P. 1065-1070.

31. *Roth J.A., Fossella F., Komaki R. et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery alone in respectable stage IIIA non-small cell lung cancer // J. Nat. Cancer Inst. - 1994. - Vol. 86 (9). - P. 673-680.

32. *Rosell /?., Gomez-Codina /., Camps C. et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer / / New Engl. J. Med.'- 1994.-Vol. 330(3).-P. 153-158.

33. *Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J. et al.* Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805 / / J. Clin. Oncol. - 1995. - Vol. 13(8). - P. 1880-1892.

34. *Homes A.C.* Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma / / Chest. - 1994. - Vol. 106 (6 suppl.). - P. 293-296.

35. *Lad T., Rubinstein L., Sadeghi A.* The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer / / J. Clin. Oncol. - 1988. - Vol. 6(1). - P. 9-17.

36. *Von PawelJ., Von RoemelingR.* Survival benefit from Tirazone (tirapazamine) and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Final results from the phase III Catapult trial// Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1998.-Vol. 17. - 454a p. (Abstr. 1749).

37. *Treat J., Haynes B., Johnson E. et al.* Tirapazamine with cisplatin. A phase II trial in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) //J.Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 3524-3527.

38. *Kern J .A., Schwartz D.A.,Nordberg J.E. et al.* P185neu expression in human lung adenocarcinoma predicts shortened survival // Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P. 5184-5191.

39. *Kris M.G., Laurie S.A., Miller V.A.* Integrating new agents and approaches into chemotherapy regimens for non-small-cell lung cancer // ASCO. - 2000. - Educational book. - P. 368-374.

40. *Jayson G.C., Crowther D., Prendivitle J. et al.* A phase I trial of bryostatin-1 in patients with advanced malignancy using a 24-hour intravenous infusion // Brit. J. Cancer. - 1995. - Vol. 72.-P. 461-468.

41. *Mack P.C., Edelman MJ'., Gandara D.R. etal.* Association of RB status with activity of combination 7 hydroxystaurosporine (UCN-01) plus cisplatin (CDDP) treatment in non-small cell carcinoma (NSCLC) cell lines // Proc. Amer. Ass. Cancer Res. - 199S. - Vol. 39. - Abstr. 1220.

42. *Zujewski J., Horak l.D. Woestenborghs R. et al.* Phase I trial of farnesyl-transferase inhibitor Rl 15777 in advanced cancer / / Ibid. - 1998. - Vol. 39. - 270 p. (Abstr. 1848).

43. *Rasmussen H., Rugg T., Brown P. et al.* A 371 patient meta-analysis of studies of marimostat in patients with advanced cancer // Ibid. - 1997. - Vol. 16. - 429 p. (Abstr. 1538).

44. *Wojtowlcz-Praga S., Torri J., Johnston AL et al.* Phase I trial of marimostat a novel matrix metalloproteinase inhibitor, administered orally to patients with advanced lung cancer // J. Clin. Oncol,- 1998.-Vol. 16, № 6. - P. 2150-2155.

45. *Rowinsky £., Hammond L., Aylesworth C. et al.* Prolonged administration of BAYI2-9566, an oral non-peptidic biphenyl matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor: a phase I and pharmacokinetic study / / Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 17. - 216a p. (Abstr. 836).

46. *Gordon M.S., Talpaz M., Margolin E. et al.* Phase I of recombinant humanized anti-vascular endothelial growth factor in patients with metastatic cancer // Ibid. - 210a p. (Abstr. 809).

47. *Swisher S.G., Roth J.A., Lawrence D.D. et al.* Adenoviralmediated p53 gene transfer in patients with advanced NSCLC / / Ibid. - 1997. - Vol. 16. - 437a p.

48. *Gumerlock P.H.* Molecular-clinical correlative studies in non-small cell lung carcinoma. / / ASCO. - 1999. - Educational book / Ed. - M.C. Perry; ASCO. - 1999. - P. 374-381.

# Глава 6
# Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания

*Р. В. Орлова*

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) представляет одну из наиболее сложных проблем в клинической онкологии. Прежде всего, это связано с особенностями этой опухоли:

***— НМРЛ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований;***

***— в 70% случаев НМРЛ выявляется при зна чительном местно-регионарном распространении (ШВ стадия) и наличии отдаленных метастазов***

***— НМРЛ малочувствителен к существующим стандартным методам лечения.***

С морфологической точки зрения НМРЛ представляет собой неоднородную группу, включающую аденокарциному, плоскоклеточный и недифференцированный раки (крупноклеточный, смешанноклеточный, бронхоальвеолярный). Они объединяются в одну группу НРМЛ в связи с отсутствием принципиальной разницы в особенностях течения, прогнозе и лечении. Прогноз у больных НМРЛ в значительной степени определяет стадия заболевания, с увеличением которой показатели 5-летней выживаемости существенно снижаются: I стадия - 65%; II стадия - 40%; ША стадия - 19%; ШВ стадия - 5 % ; IV стадия - 2%.

Другими прогностическими факторами у этой категории больных являются возраст, общее состояние, сопутствующая патология [1]. Поэтому для определения лечебной тактики у больных НМРЛ решающими являются:

***— размер первичной опухоли и степень ее распространения;***

***— возраст и общее состояние пациента.***

Единственным радикальным методом лечения НМРЛ остается ***хирургический,*** при этом эффективным он может быть только у больных с ранними (начальными) стадиями заболевания. Возможность применения этого метода ограничена тем, что большинство больных к моменту установления диагноза уже имеют распространенный процесс. Это связано в первую очередь с особенностями естественной истории роста опухоли, а также с отсутствием эффективных программ раннего выявления. Таким образом, по данным разных авторов, операбельными являются только 10-30% больных. Однако даже у радикально оперированных пациентов результаты лечения вряд ли можно считать удовлетворительными. Пятилетняя выживаемость в этой группе, несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники, колеблется в пределах 25-30%, не имея заметной тенденции к повышению в течение последних лет [6]. Причина в том, что многие пациенты к моменту установления диагноза уже имеют отдаленные

микрометастазы, не выявляемые с помощью существующих сегодня диагностичс методов. Поэтому хирургическое лечение больных НМРЛ1 должно рационально сочетаться, а при наличии показаний быть заменено лучевым и /или системным лекарсч ным лечением.

***Лучевая терапия*** при НМРЛ может носить радикальный (в суммарной дозе облучения не менее 60 Гр) и паллиативный характер. Применение радикальной лучевой терапии является альтернативой хирургическому лечению у больных НМРЛ I-IIIA стадии, которым операция противопоказана в силу объективных причин (возраст, общее состояние, сопутствующая патология). Роль паллиативной лучевой терапии сводится к облегчению клинических проявлений опухолевого роста. Использование лучевой терапии как с неоадъювантной, так и с адъювантной целями является предметом клинических исследований. Последний мета-анализ 9 рандомизированных исследований [3, 7] показал, что адъювантная лучевая терапия существенно не влияет на показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости у больных НМРЛ I и II стадии.

Целесообразность использования ***химиотерапии*** в лечении НМРЛ до недавнего времени являлась предметом дискуссий. Причина в низкой чувствительности опухолевых клеток к цитостатикам, что объясняется высокой экспрессией гена множественной лекарственной резистентности. Однако внедрение в клиническую практику препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), этопозида, таксанов, винкаалкалоидов, гемцитабина, иринотекана изменили возможности лекарственного воздействия при лечении как местнораспространенных, так и диссеминированных форм НМРЛ. В последнее время активно изучаются возможности неоадъювантной химиотерапии. Ее задачами являются:

***— уменьшение размеров первичной опухоли;***
***— элиминация микрометастазов;***
***— повышение резектабельности.***

Основой химиотерапии при НМРЛ являются препараты платины (цисплатин, карбоплатин). На сегодняшний день стандартной считается комбинация цисплатина с винорельбином или паклитаксела с карбоплатином (последняя широко используется в США) [4]. Возможно также проведение как монохимиотерапии (винорельбин, гемцитабин), так и других режимов полихимиотерапии (VC, CAV, CAP и др.).

Таким образом, стандартными методами лечения больных НМРЛ сегодня являются:

***— хирургический;***
***— лучевой (по радикальным или паллиативным программам);***
***— лекарственный (неоадъювантная или паллиативная химиотерапия).***

Выбор лечебной тактики зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента.

## Оккультный НМРЛ (TXN0M0)

Оккультный НМРЛ - это карцинома, доказанная только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляемая рентгенологическими методами. Такие пациенты подлежат динамическому наблюдению (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, бронхоскопия) до обнаружения первичной опухоли. В последующем тактика лечения определяется в соответствии со стадией опухолевого процесса.

### Стадия 0 (TISNOMO)

Пациенты с неинвазивной карциномой легкого подлежат хирургическому лечению в объеме сегментэктомии или клиновидной резекции с максимальной экономией легочной ткани. У этой группы пациентов существует повышенный риск развития в последующем второй опухоли легких [2, 5]. Поэтому альтернативным может быть метод эндобронхиальной лучевой терапии (ЭБЛТ). Достоинством этого метода является его щадящий характер, так как исключается повреждение окружающих нормальных тканей за счет непосредственного подведения ионизирующего облучения к опухоли. Основными показаниями ЭБЛТ являются ранние формы центральной карциномы легкого с протяженностью внутри бронха менее 1 см.

Таким образом, при TISNOMO возможны:

1) резекция (сегментэктомия или клиновидная резекция) с максимальным сохранением нормальной легочной ткани;

2) эндобронхиальная лучевая терапия.

### Стадия IAB (T1N0M0, T2N0M0)

Основной метод лечения этой группы пациентов - хирургический: лобэктомия или сегментэктомия. Объем оперативного вмешательства определяется с учетом возраста, общего состояния, сопутствующей патологии и функционального состояния легочной ткани. Риск летальности непосредственно после лобэктомии у пожилых больных увеличивается на 3-5%. Результаты рандомизированного исследования группы EORTC (1998) показали, что лобэктомия снижает вероятность возникновения местного рецидива в сравнении с экономной резекцией, однако объем операции не влияет на показатели общей выживаемости [2]. Пожилым пациентам в удовлетворительном общем состоянии (индекс Карновского более 70%) со сниженными показателями функции легких целесообразно выполнение сегментэктомии. При невозможности выполнения оперативного вмешательства по причине старческого возраста и/или неудовлетворительного общего состояния следует обсудить вопрос о лучевой терапии в суммарной дозе облучения не менее 60 Гр. Целесообразность проведения химиотерапии при этой стадии является предметом клинических исследований.

Таким образом, при T1N0M0 и T2N0M0 в зависимости от конкретной клинической ситуации возможно проведение:

1) лобэктомии или сегментэктомии;

2) радикальной лучевой терапии;

3) эндобронхиальной лучевой терапии.

### Стадия HA, B (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0)

У пациентов с этой стадией заболевания основным методом лечения также является хирургический. Объем операции расширяется до пульмонэктомии или лобэктомии и определяется с учетом основных прогностических признаков (размер опухоли, возраст, общее состояние, сопутствующая патология, показатели функции легких). Риск летальности после пульмонэктомии у пожилых больных увеличивается на 5-8%.

Пациентам, не подлежащим по тем или иным причинам хирургическому л< иию, проводится лучевая терапия по радикальной программе. Использование этого метода позволяет в ряде случаев добиться удовлетворительного лечебного эффекта. Так, ретроспективный анализ исследования показателей выживаемости 152 пациентов НМРЛ со II стадией, получавших лучевую терапию, показал достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 10%. Кроме того, у 44 пациентов с T1 отмечено увеличение безрецидивной выживаемости до 60% [7|.

Проведение химиотерапии у этой группы пациентов также является предметом клинических исследований.

Тактика лечения TIN 1 MO, T2N1 MO и T3N0M0 предполагает, таким образом, проведение в зависимости от конкретной клинической ситуации:

1) хирургического лечения в объеме лобэктомии или пульмонэктомии;
2) радикальной лучевой терапии.

## Стадия ША (T3N1M0,T1-3N2M0)

В зависимости от клинической ситуации для лечения больных НМРЛ ША стадии, в первую очередь, используется химиотерапия с последующим оперативным или лучевым лечением.

Предоперационная (неоадъювантная) химиотерапия с использованием препаратов платины (2-4 цикла) в 3 раза увеличивает медиану выживаемости этих больных. Причем у 75% пациентов с гистологически доказанными N2 после химиотерапии удается выполнить радикальную операцию и обеспечить 3-летнюю выживаемость для 27% больных. Применение препаратов платины, митомицина С, винорельбина обеспечивает объективный лечебный эффект (полный и частичный) у 77% больных, причем полная регрессия опухоли при гистологическом исследовании выявляется у 14% оперированных больных, а 5-летняя выживаемость составляет 26%. В связи с высокой токсичностью химиотерапии кандидатами для ее проведения могут быть только больные в удовлетворительном общем состоянии.

Лучевая терапия, хотя и не позволяет добиться полного регресса опухоли, тем не менее обеспечивает сравнительно продолжительный лечебный эффект у 5-10% больных после стандартного фракционирования до 60 Гр. Кроме того, лучевая терапия позволяет достичь паллиативного эффекта со значительным уменьшением симптомов заболевания, улучшая тем самым качество жизни пациентов. Результаты лучевой терапии могут быть улучшены при дополнительном проведении химиотерапии. Как показали результаты мета-анализа 11 рандомизированных исследований, комбинирование лучевой терапии и химиотерапии препаратами платины позволяет снизить риск смерти на 10% по сравнению с больными, получавшими только лучевое лечение [3].

Объем хирургического вмешательства при ША стадии планируется с учетом общего статуса пациента, степени распространения процесса и эффективности неоадъювантной химиотерапии.

Тактика лечения T1-3N2M0 и T3N1 MO может быть представлена следующим образом:

1) неоадъювантная химиотерапия (с включением препаратов платины);
2) лучевая терапия;
3) хирургическое лечение.

### Стадия ШВ
### (Т любая N3M0 и Т4 N любая М0)

Хирургическое лечение у больных НМРЛ ШВ стадии не проводится, так как не обеспечивает адекватного лечебного эффекта. Лечебная тактика предполагает проведение химиотерапии, лучевой терапии или комбинации этих двух методов. При выборе того или иного метода следует учитывать общее состояние больного и локализацию очагов поражения. Большинству пациентов в хорошем общем состоянии (индекс Карновского >70%) целесообразно проведение комбинированной терапии. Как показали результаты 52 рандомизированных исследований, комбинированный метод позволяет достоверно увеличить показатели 2-летней выживаемости на 4%. При этом предпочтение отдается химиотерапии (препаратам платины в комбинации с винорельбином или паклитакселом, или этопозидом, или ифосфамидом, или доксорубицином) [8, 9].

При наличии выпота в плевральной полости рекомендуется внутриплевральное введение цитостатиков (например: цисплатин 150 мг на 100 мл 0,9% изотонического раствора NaCl) или склерозирующих препаратов (делагил).

Больным с ШВ стадией в неудовлетворительном общем состоянии и при невозможности проведения химиотерапии лечение ограничивается симптоматической и / или паллиативной лучевой терапией с целью облегчения симптомов заболевания (кашель, одышка, боли).

Тактика лечения при ШВ стадии сводится в зависимости от клинической ситуации к:

1) паллиативной химиотерапии;
2) лучевой терапии;
3) комбинации химиотерапии и лучевой терапии.

### Стадия IV (Т любая N любая M1)

Химиотерапия является основным методом лечения этих больных. При этом предпочтение следует отдавать полихимиотерапии, которая эффективнее монохимиотерапии. Эффективность различных схем, с точки зрения частоты лечебных эффектов, их продолжительности и выживаемости больных, одинакова. Схемы различаются только спектром токсичности. Приводим некоторые рекомендуемые и наиболее часто используемые режимы химиотерапии.

1. Монохимиотерапия

Винорельбин 25-30 мг/м$^2$ в/в еженедельно или
Гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в/в инфузия в 1, 8, 15-й дни.

2. Полихимиотерапия

VC: цисплатин 80 мг/м$^2$ в/в в 1-й и 29-й дни,
винорельбин 30 мг/м$^2$ в/в еженедельно.
Интервал 6 нед.

ТС: цисплатнн 80 мг/м$^2$ или
карбоплатин 300 мг/м$^2$ в 1-й день,
паклитаксел мг/м$^2$ в виде 3-часовой в/в инфузии в 1-й день.
Интервал 3-4 нед.
РЕ: цисплатнн 60 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
этопозид 120 мг/м$^2$ в/в в 1-3-й дни.
Интервал 3 нед.
**PEC:** цисплатнн 60 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
этопозид 100 мг/м$^2$ в/в в 1-3-й дни,
циклофосфамид 500 мг/м$^2$ в/в в 1-й день.
Интервал 3-4 нед.
**CAV:** циклофосфан 500 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
доксорубицин 50 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
винкристин 1,4 мг/м$^2$ в/в в 1-й день.
Интервал 4-6 нед.
**PIM:** цисплатнн 50 мг/м$^2$ в/в в 1-й день
ифосфамид3 г/м$^2$в/в в 1-й день + месна 400 мг/м$^2$ в/в перед введением ифосфамида и через 4 и 8 ч после введения ифосфамида,
митомицин С 6 мг/м$^2$ в/в в 1-й день.
Интервал 4-6 нед.
**CarboVP-16:** карбоплатин 300 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
доксорубицин 40 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
циклофосфамид 400 мг/м$^2$ в/в в 1-й день.
Интервал 4 нед.
**IP:** цисплатнн 75 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
ифосфамид2 г/м$^2$в/в в 1-5-й дни + месна по схеме (см. выше).
Интервал 4 нед.
**PVP:** цисплатнн 80 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
винбластин 8 мг/м$^2$ в/в в 1-й день,
митомицин С 10 мг/м$^2$ в/в в 1-й день.
Интервал 4-6 нед.

Больные в удовлетворительном общем состоянии с небольшим числом метастазов имеют, как правило, лучший лечебный эффект. В этом случае частота объективных показателей средней продолжительности до 40 нед достигает 30%. Ошибочной считается точка зрения, что у больных без выраженных клинических симптомов начало химиотерапии может быть отложено до их появления, так как это отрицательно сказывается на показателях выживаемости больных.

Тактика лечения при IV стадии сводится таким образом к:

1) паллиативной химиотерапии;

2) симптоматической терапии.

В основу данной статьи положены стандарты Clinical Practice Guidelines, разработанные Национальным институтом рака (NCI) США в 1999 г.

## Литература

1. *Feld R., Borges M., Gines et al.* Prognostic factors in Non Small Cell lung Cancer / / Lung Cancer. - 1994. - Vol. 11 (suppl. 3). - P. 19-23.

# Часть IV
# РАК ЯИЧНИКОВ

# Глава 1
# Молекулярная генетика рака яичников

*К. П. Хан сон, Е.Н. Имянитов*

Опухоли яичников занимают одно из лидирующих мест в структуре онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин. Более того, так как рак яичников (РЯ) обычно диагностируется лишь на поздних стадиях, он является основной причиной смертельных исходов в онкогинекологии.

Факторы риска РЯ включают возраст, отсутствие родов, а также многочисленные причины, определяемые факторами окружающей среды. Наследственным факторам еще десять лет назад не придавали особого значения, хотя отдельные указания на существование семейной предрасположенности кданному заболеванию появились довольно давно; однако на сегодняшний день роль генетической конституции в патогенезе РЯ не вызывает сомнений [22].

В настоящее время достоверно установлено, что причиной злокачественной трансформации клеток является накопление разнообразных мутаций, локализованных, в частности, в онкогенах и генах-супрессорах. Онкогены кодируют белки, играющие важную роль в процессах позитивной регуляции клеточного деления и дифференцировки; если их экспрессия избыточна или протекает в измененном виде, то это индуцирует неконтролируемую пролиферацию клеток. Гены-супрессоры, называвшиеся до недавнего времени антионкогенами, ответственны за синтез белков, осуществляющих негативный контроль клеточного деления или индукцию апоптоза. В противоположность онкогенам, функционально значимые мутации в супрессорных генах носят инактивирующий характер (1 ]. Установлено, что при раке яичников, как и в случае других опухолей, накапливаются генетические повреждения, которые лежат в основе прогрессивной трансформации доброкачественных или пограничных опухолей в злокачественные карциномы [17]. Существует значительное число онкогенов и генов-супрессоров, которые вовлечены в патогенез и прогрессию опухолей яичников. Эти гены могут быть разделены на несколько категорий в зависимости от того, участвуют ли они в образовании спонтанных либо же генетически обусловленных опухолей, а также в зависимости от выполняемых в клетке функций.

В данном обзоре будет рассмотрена роль онкогенов и генов-супрессоров в развитии спорадического и наследственного РЯ.

## Соматические мутации

Одним из наиболее изученных онкогенов, активация которого достаточно часто обнаруживается в РЯ, является ген ***K-ras.*** Продукт гена K-ras относится к классу G-белков и участвует в самых разнообразных аспектах регуляции клеточных процессов. Характер мутаций в гене K-ras зависит от гистологического типа и локализации опухоли яичников. Так, мутации K-ras встречаются значительно чаще в муцинозных по сравнению с немуцинозными РЯ, что позволяет обсуждать перспективность данного теста для дифференциальной диагностики. Другой онкоген, к которому привлечено в последние

годы пристальное внимание, - это ***c-erbB2/HER2,*** кодирующий мембранный гликопротеид семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Амплификация и/или гиперэкспрессия данного гена наблюдается в 10-50% РЯ. Во многих работах показано, что активация c-erbB2/HER2 указывает на неблагоприятный прогноз течения РЯ. Однако существуют и противоположные данные, поэтому практическая значимость с-егЬВ2/НЕР>2-тестирования остается спорной [8].

Существенное место в патогенезе РЯ принадлежит супрессорному гену ***p53.*** Данный ген локализован в геноме человека на коротком плече хромосомы 17, в локусе 17р 13.1. Он кодирует ядерный фосфопротеид, состоящий из 393 аминокислот и выполняющий регуляторную роль в цикле клеточного деления. Продукт гена р53 также отвечает за апоптотическое самоустранение клеток, получивших критические повреждения ДНК. Инактивация р53 наблюдается примерно в половине опухолей РЯ. Необходимо отметить, что мутации р53 довольно редко встречаются в пограничных опухолях, а если и обнаруживаются, то это сочетается с атипией, увеличенной митотической активностью, микроинвазией и наличием признаков карциномы яичников. Наконец, участие р53 в репарации ДНК и **апоптозе** указывает на возможную роль его мутаций в развитии резистентности опухолей к химиотерапии. В частности, установлена корреляция между инактивацией р53 и отсутствием ответа РЯ на препараты цисплатины. В настоящее время рассматривается целесообразность внедрения тестирования нарушений р53 в клиническую практику; предполагается, что РЯ, обладающие мутацией упомянутого гена, имею измененный спектр химиочувствительности, следовательно, сведения о статусе р53 дол жны приниматься в расчет при выборе цитостатиков. Однако данные подобного род носят отрывочный характер и нуждаются в более убедительном экспериментальном под тверждении [13, 19]. Причастность ***генов апоптоза*** к патогенезу РЯ не ограничиваете р53. В частности, амплификация онкогена с-пус в карциномах яичника была установле на еще в 80-х годах. Следует заметить, что хотя в первоначальных работах частота этог события достигала 30%, современные исследования демонстрируют значительно мень шие цифры. Со степенью апоптоза, и, как следствие, с прогнозом заболевания, коррели рует также гиперэкспрессия антиапоптотического гена bcl-2 **[11,** 23].

Нарушения в различных ***генах клеточного цикла,*** по-видимому, могут имет весьма сходные функциональные проявления. Известно, что регуляция клеточног цикла находится под контролем белкового комплекса, состоящего из циклинов и цик лин-зависимых киназ (Cdk). Описано пять основных классов циклинов (A, B, C, D, E функционирующих в клетках млекопитающих. Циклины С, Dl-3 и Е реализуют пере ход из G в S-фазу клеточного цикла, в то время как циклины А и В1-2 выступают качестве регуляторов перехода клеток к митозу. Гетеродимеры, состоящие из цикл! нов и Cdk, осуществляют свои контрольные функции, взаимодействуя с другими бел ками клеточного цикла, в частности, с pRB-продуктом гена ретинобластомы. Наряду этим открыта большая группа генов, выполняющих функцию Cdk-ингибиторов (Cki), которым относятся р21/WAFl, P16/INK4A, P15/INK4B и др. Считается, что абер рантная экспрессия перечисленных генов способна нарушать клеточную пролифера цию, что вносит значительный вклад в развитие и прогрессию опухолей. В самом деле активирующие события в генах циклинов и Cdk имеют онкогенный эффект, в то врем как Cki выступают как гены-супрессоры. Нарушения в системе циклинов, Cdk и Ск продемонстрированы для многих опухолей, в том числе и для РЯ [7]. Однако сведени о причастности регуляторов митоза к молекулярному патогенезу РЯ носят пока отры вочный характер и нуждаются в подтверждении.

В последние годы внимание широкого круга специалистов, в том числе и онко логов, привлечено к ферменту теломеразе. Основная функция теломераз состой

в препятствовании укорочению теломер (концевых участков хромосом) в процессе деления клеток, что обеспечивает неограниченный резерв пролиферации последних. Теломеразная активность присутствует исключительно в половых клетках, постоянных клеточных линиях и в опухолях, но не в нормальных клетках [3, 10|. Установлено, что при многих типах опухолей наличие активной теломеразы коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Теломеразная активность обнаруживается в 92% карцином яичника, в 17% пограничных опухолей и не выявляется в аденомах. При этом следует заметить, что наиболее высокая активность фермента обнаруживается в низкодифференцированных карциномах [14].

Практически для всех РЯ характерно присутствие обширных ***делеций генетического материала.*** Считается, что делеций участков хромосом отражают инактивацию локализованных на них супрессорных генов, причем в большинстве случаев последние остаются неидентифицированными. Делеций при РЯ могут носить как обширный (например, утрата хромосомы 17), так и ограниченный характер (в частности, потеря терминального участка короткого плеча хромосомы 1) [9]. Наиболее часто делеций затрагивают хромосомы 1,3,5, 6, 8, 11, 13, 16, 17, 22 и X [1].

## Роль генного полиморфизма в патогенезе рака яичников

Сведения о взаимосвязи между особенностями метаболизма эстрогенов и риском возникновения гормонозависимых опухолей, в частности рака молочной железы, яичников и эндометрия, можно на сегодняшний день считать твердо установленными. Предполагается, что подобный эффект эстрогенов связан с их стимулирующим действием на процессы клеточной пролиферации в упомянутых органах. Эстрогены образуются путем конверсии андрогенов, в результате сложной цепи биохимических преобразований. Именно поэтому некоторые полиморфные варианты генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов, могут несколько увеличивать риск новообразований репродуктивной сферы. В частности, к кандидатам относятся гены группы цитохрома p450 (CYP1A1, CYP17 и CYP19). Например, ген CYP19 кодирует фермент ароматазу, занимающую ключевую позицию на пути превращения андрогенов в эстрогены, т.е. катализирует реакцию, лимитирующую скорость процесса в целом. В популяционных исследованиях установлено, что полиморфизм CYP19 может быть ассоциирован с повышенным риском рака молочной железы, однако его роль в патогенезе РЯ пока не изучалась [18].

Значительный интерес представляют гены, ответственные за метаболизм эндогенных и экзогенных канцерогенов. Одним из наиболее важных классов химических канцерогенов, широко распространенных в окружающей среде, является группа полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). В метаболизме ПАУ ключевая роль принадлежит ферментам группы цитохрома p450 (CYP2E1, CYP1A1 и CYP2D6), хинон-оксиредуктазам (NQ1), глутатион-Б-трансферазам (GSTP1, GSTM1, GSTT1) и эпоксид-гидроксилазам (EPH-alpha). Полиморфизм этих генов может участвовать в формировании риска целого ряда новообразований. Их роль в отношении РЯ детально не изучалась. Однако данная область исследований представляется весьма перспективной, так как влияние ферментов метаболизма канцерогенов на органы репродуктивной сферы может быть связано не только с активацией/инактивацией агентов экзогенного происхождения, но и с модификацией кинетики биосинтеза и распада стероидных гормонов [6].

**ЧАСТЬ IV**
**РАК ЯИЧНИКОВ**

## Молекулярная генетика наследственного рака яичников

Хотя семейные раки яичника достаточно редки, их молекулярная генетика изучена значительно лучше по сравнению со спонтанными опухолями. Эпидемиологические исследования и анализ семейной истории РЯ позволили выявить, что около 10% случаев эпителиального РЯ обусловлены передаваемыми в поколениях генетическими изменениями [2, 4, 5]. В настоящее время описаны две независимые формы наследственного РЯ:

1. Синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrome), на который приходится 90-95% всех случаев наследственного РЯ.

2. Синдром неполипозного рака толстой кишки, ассоциированный с высокой семейной встречаемостью рака толстой кишки и раком эндометрия (5-10% случаев) (Lynch syndrome I).

Ранее также предполагалось, что существует третий, независимый тип манифестации наследственного РЯ, который не ассоциирован с опухолями других органов. Однако генетический анализ установил, что данная форма семейного заболевания ассоциирована с геном BRCA1, т.е. является разновидностью синдрома рака молочной железы и яичников. Наконец, роль генетического фактора подозревалась в патогенезе проявления инвазивного РЯ у очень молодых женщин (до 30 лет); тем не менее, недавно проведенные детальные исследования не подтвердили взаимосвязи подобных случаев с наследственной предрасположенностью [20].

Успехи молекулярной генетики привели к разработке методик прямого обнаружения случаев наследственного РЯ (таблица).

Как показывает генетический анализ, большинство случаев наследственного РЯ связано с врожденными мутациями гена ***BRCA1*** (табл. 4.1.1). Ген BRCA1 состоит из 22 кодирующих экзонов, расположенных на хромосоме 17q 12-21 и занимающих около 100 kbp [ 12]. Многочисленные исследования показывают, что мутации в BRCA1 приводят не только к высокому риску развития РЯ в течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц поврежденного BRCA1 зачастую наблюдается необычно ранний возраст возникновения РЯ, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением как яичников, так и молочной железы. И, наконец, семейный анамнез подобных пациенток характеризуется наличием большого числа случаев рака молочной железы и яичников у кровных родственников.

Мутации BRCA1 распределены по гену случайным образом, без выраженных «горячих точек», причем до 80% из них проявляются в виде стоп-кодона или сдвига рамки считывания. Характер мутаций свидетельствует о принадлежности BRCA1

***Таблица 4,1.1***
**Молекулярно-генетические детерминанты наследственного рака яичников (Boyd, 2000)**

| **Синдром** | **Гены** | Хромосомная **локализация генов** | **Удельная встречаемость в пределах синдрома (в** %) |
|---|---|---|---|
| Рак молочной железы и яичников | BRCA1<br>BRCA2<br>неизвестен | [illegible] | 75-90<br>10-25<br><5 |
| Наследственный неполипозный рак толстой кишки (HNPCC) | MSH2<br>MSH1<br>MSH6<br>PMS2<br>PMS1<br>неизвестен | 2p22-p21<br>3p21<br>2p16p15<br>7p22<br>2q31-q38<br>7 | 30-35<br>30-35<br>5<br><5<br><1<br>30 |

кгенам-супрессорам. Интересно отметить, что специфическая мутация l85delAG присутствует у 1% представительниц популяции евреев-ашкенази. Некоторые другие мутации гена BRCA1 встречаются относительно часто у женщин Голландии, Бельгии и скандинавских стран. В России подобные исследования пока единичны и о: тывают небольшое число пациенток с семейной наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ.

Нарушения гена ***BRCA2*** выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. Ген BRCA2 локализован на хромосоме 13q 12—13, состоит из 26 кодирующих экзонов и располагается на участке ДНК длиной 70 kbp. Мутации BRCA2, подобно BRCA1, рассеяны по всей длине гена и не проявляют склонности к накоплению в каких-либо «горячих точках». По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухолевого роста. Степень повышения риска опухолей при наличии наследственных повреждений в BRCA2 несколько ниже по сравнению с пенетрантностью аномалий BRCA1. В отличие от BRCA1, мутации BRCA2 могут носить соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического РЯ. Характер распределения мутаций BRCA2 в популяции также имеет некоторую этнико-генетическую специфику; так, у упоминавшихся выше евреев-ашкенази встречаемость делеции 617delT достигает 1,4%. В целом, эпидемиологические исследования показывают, что около 3-4% всех случаев РЯ связаны с мутациями гена BRCA2 [21].

В связи с изложенным, вполне естественно встает вопрос о функции белков, кодируемых генами BRCA1 и BRCA2. Заметим, что данный аспект проблемы нельзя считать окончательно выясненным. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом связанных с активацией транскрипции и репарацией ДНК. Например, показано, что клетки с инактивированным геном BRCA2 характеризуются повышенной чувствительностью к мутагенам и более интенсивно накапливают хромосомные повреждения [15].

Синдром неполипозного семейного рака толстой кишки (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer) в сочетании с РЯ и раком эндометрия (Lynch syndrome I) определяется наличием наследственного дефекта в каком-либо из пяти известных генов, ***MSH2, MLH1, MSH6, PMS2*** или ***PMS1*** (табл. 4.1.1). Хотя мутации описаны во всех этих генах, большинство (90) случаев HNPCC связаны с нарушениями генов MSH2 и MLH1. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в процессах репарации ДНК (mismatch repair, MMR), и потеря их функции приводит к специфической форме генетической нестабильности - так называемой «микросателлитной нестабильности». Таким образом, MMR гены выполняют функцию классических генов-супрессоров опухолевого роста. Микросателлитная нестабильность обнаруживается также при многих видах спорадических опухолей, никак не связанных с синдромом HNPCC. Остается неясным, каким образом микросателлитная нестабильность способствует возникновению опухолей яичников, эндометрия и других органов на фоне HNPCC синдрома. Микросателлитные последовательности распространены по длине всего генома и локализованы преимущественно в его некодирующих зонах. Однако нуклеотидные повторы представлены также и в кодирующих регионах некоторых генов (TGF-beta, BAX); по-видимому, соматические мутации в последних, сопровождающиеся инактивацией соответствующих продуктов, могут приводить к активации процессов пролиферации, инвазии и метастазирования [16].

В заключение остановимся коротко на том, какое клиническое значение имеют данные о наследственной природе определенной группы опухолей яичников. Накопленные

к настоящему времени результаты клинических исследовании не дают еще полного представления об особенностях течения и прогнозе наследственного РЯ. Первоначальное заключение о более благоприятном течении РЯ у носителей BRCA-1 мутаций, хотя и получило ряд подтверждений, оказалось весьма спорным при проведении дальнейших, более детальных исследований. В то же время не вызывает сомнений, что BRCA-1 ассоциированный РЯ морфологически относится к серозному типу и диагностируется обычно у более молодых женщин. Кроме того, создается впечатление, что в случае BRCA мутаций опухоли проявляют несколько большую чувствительность к химиотерапии. Последняя их особенность, по-видимому, связана с той ролью, которую BRCA-белки выполняют в репарации поврежденной ДНК, вызванной, в частности, химиопрепаратами. В самом деле, установлено, что приобретенная клетками РЯ человека резистентность к цитостатикам коррелирует с возрастанием экспрессии генов BRCA.

И, наконец, идентификация мутаций в генах наследственных раковых синдромов имеет решающее значение для превентивной медицины. Предполагается, что лабораторные генетические тесты позволяют сфокусировать мероприятия, направленные на раннюю диагностику новообразований, именно на тех лицах, которые в них больше всего нуждаются. В частности, обнаружение зародышевых мутаций, ассоциированных с семейным РЯ, свидетельствует о необходимости учащенных ультразвуковых обследований органов брюшной полости, пристального внимания к состоянию молочных желёз и т.д. В некоторых случаях целесообразно ставить вопрос о профилактической овариэктомии и мастэктомии. В настоящее время проходят испытания химиопрофилактических лекарственных препаратов, действие которых направлено на снижение индивидуального риска развития новообразований. Следует заметить, что широкому внедрению лабораторной диагностики семейных раковых синдромов препятствует чрезвычайно высокая себестоимость соответствующих молекулярно-генетических тестов, однако последняя имеет постоянную тенденцию к снижению [2].

Подводя краткий итог данному обзору, можно заключить, что в последние годы наши знания о молекулярных механизмах туморогенеза яичников существенно изменились. Хотя многие детали этого сложнейшего процесса остаются не до конца ясными, стало очевидным, что формируются научные основы повышения эффективности диагностики и лечения данной группы злокачественных новообразований.

## Литература


1. *Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г. и др.* Молекулярная генетика опухолей человека // Вопр. онкол., 1998. - Т. 43. - № 1. - С. 95-101.

2. *Имянитов Е.Н.,Хансон К.П.* Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей // Росс, онкол. журн. - 1998. - № 5. - С. 47-51.

3. *Оловников А.М.* Принцип маргенотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Доклад АН СССР, 1971. - Т. 201. - С. 1496-1499.

4. *Bewtra C, Watson P., Conwas T. et al.* Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. Int. J. Gynecol. Pathol., 1993, Vol. 11. - P. 180-187.

5. *Boyd J.* Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics and clinical implication. ASCO Educational Book, 2000. - P. 531 -540.

6. *Carrier J., Mangard CM., Le Mevel B., Bignon L.J.* Allelotype influence at GSTM1 locus on breast cancer susceptibility. Br. J. Cancer, 1999, Vol. 79, P. 346-351.

7. *Cordon-Cardo C.* Mutation of cell gene regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. Am. J. Pathol., 1995, Vol. 47, P. 545-560.

8. *Imyanitov E.N., Chernitsa O.L.Seroua OM., Knyazev P.O.* Rare occurrence of amplification of HER-2 (erbB-2/neu) oncogene in ovarian cancer patients. Eur. J. Cancer, 1992, Vol. 28Л, P. 1300.

9. *Imyanitov E.N., Birrell G. W., Filippovich I. et al.* Frequent loss of heterozygosity a1 in ovarian adenocarcinomas but the gene encoding p73 is unlikely to he the target. Oncogene, 1999, Vol. 18, P. 4640-4642.

10. *Kim N.W., Piatystew M.A., Prowse K.R. et al.* Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science, 1994, Vol. 266, P. 2011-2015.

11. *McMenamin M.E., O'Neil A., Gaffhey E.* Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferation indices, p53 expression and survival. J. Clin. Pathol., 1997, Vol. 50, P. 242-246.

12. *Miki L., Swensen J., Shattuck-Edens D. et al.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science, 1994, Vol. 266, P. 66-71.

13. *Milner B.J., Allan L.A., Eccles DM. et al.* p53 mutation is a common genetic event in ovarian carcinoma. Cancer Res., 1993, Vol. 53, P. 2128-2132.

14. *Murakami J., Nayal N., Ohauta K. et al.* Telomerase activity in ovarian carcinomas. Cancer, 1997, Vol. 80, P. 1085-1092.

15. *Patel K.J., Yu V.P., Lee H. et al.* Involvement of BRCA2 in DNA repair, Mol. Cell, 1998, Vol. 1, P. 347-357.

16. *Peltomakl P., Vasen H.F.A.* Mutations predisposing to hereditary поп-polyposis colorectal cancer: Database and results of a collaborative study. Gastroenterol., 1997, Vol. 113, P. 1146-1158.

17. *Powell D.E., Puis L., Raqell I.* Current concept in epithelial ovarian tumours: does benign to malignant transformation occur? Human Pathol., 1992, Vol. 23, P. 846-847.

18. *Sasano H., Harada N.* Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and ovarian malignancies. Endocr. Rev., 1997, Vol. 19, P. 593-607.

19. *Shelling A.N.* Role of p53 in drug resistance in ovarian cancer. Lancet, 1997, Vol. 349, P. 744-745.

20. *Strattonl.F., Thompson D., Bobrow L.* The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer. A population-based study. Am. J. Hum. Genet., 1999, Vol. 65, P. 1725-1732.

21. *Takahashi H., Chiw H.C., Bandero C.A. et al.* Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinoma. Cancer Res., 1996, Vol. 56, P. 2738-2741.

22. *Van den Berfhe H.,Dal Cin P.* Some aspects of ovarian tumours. Europ. J. Obst. Gynecol. Reproduct. Biol., 1998, Vol. 81, P. 283-287.

23. *Yamasuki F., Tokunara O., Susimorl H.* Apoptotic index in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathologic factors and prognosis. Gynecol. Oncol., 1997, Vol. 66, P. 439-448.

# Глава 2
# Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников

*А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова*

## Заболеваемость, смертность, выживаемость

Злокачественные опухоли репродуктивной системы: рак молочной железы и гинекологические опухоли (рак тела, шейки матки и яичников) - являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, и их суммарная доля превышает 35%. Рак яичников составляет 4-6% среди злокачественных опухолей у женщин и занимает седьмое место по частоте. По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников, и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников [6]. Если удельный вес рака яичников в онкологической заболеваемости женщин во всех странах мира примерно одинаков, то частота заболеваемости на 100 тыс. женского населения значительно варьирует. В Европе, особенно в Северных странах и Великобритании, а также в Северной Америке, стандартизованные показатели заболеваемости наиболее высокие (10 и более на 100 тыс.). В Центральной и Южной Америке, Африке и Азии, включая индустриальные страны, такие как Япония, но исключая Израиль, эти показатели значительно ниже (7 и менее на 100 тыс.) (рис. 4.2.1). За последние 20 лет уровни заболеваемости раком яичников в большинстве стран с высоким риском (Скандинавия, Великобритания, США, Канада) остаются стабильными и даже несколько снижаются. В то же время отмечено повышение заболеваемости в странах с низким риском, таких как Япония, Индия, Сингапур, а также в некоторых странах Южной и Восточной Европы (Португалии, Испании, Югославии, Польше). В России ежегодно рак яичников выявляется более чем у 11 000 женщин (10,17 на 100 000), занимая седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости (5%) и третье - среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки [2]. За последние 10 лет в стране произошел прирост заболевания на 8,5%. Интерпретация трендов в заболеваемости раком яичников крайне затруднительна, особенно в экономически развитых странах. С одной стороны, необходимо учитывать широкое применение оральных контрацептивов, обладающих протективным эффектом, как роды и лактация. С другой стороны, сокращение в цивилизованных странах числа беременностей и родов, приводящее к «непрекращающейся овуляции», способствует, возможно, повышению риска развития неоплазии в яичнике, как и применение препаратов, стимулирующих овуляцию в лечении бесплодия, и эстрогенов в терапии климактерических расстройств. Кроме того, нельзя не учитывать и фактора питания. Увеличение животных белков в рационе питания не исключает увеличения риска заболевания раком яичников.

В большинстве индустриальных стран мира рак яичников имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания. Летальность больных раком яичников на первом году

после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционнш раковых регистров стран Европы, I-летняя выживаемость больных раком яичник-/ ставляет63%, 3-летняя - 41 %, 5-летняя- 35% [23 J. На рис. 4.2.2 сопоставлены показатели выживаемости больных гинекологическими опухолями. За последнее десятилетие отмеченное в Европе увеличение 5-летнсй выживаемости больных злокачественными опухолями яичников на 3% (с 32 до 35%), а в США - на 4% (с 36 до 39%) объясняется не столько улучшением диагностики, сколько эффективным применением платиновой химиотерапии в лечении диссеминированных форм рака яичников и герминогенных опухолей.

## Диагностика

Рак яичников на начальных этапах заболевания не имеет патогномоничных клинических симптомов. Боли возникают уже при довольно значительных размерах кистозных опухолей, и даже при наличии уже диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания имеет «стертый» характер, выражающийся в «дискомфорте» со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличении объема живота за счет асцита. Почти у 70% больных раком яичников к моменту установления диагноза уже III или IV стадии заболевания, тогда как у пациенток с неэпителиальными опухолями (стромальноклеточными, герминогенными) в 70% случаев - I стадия заболевания. В отличие от эпителиальных опухолей яичников герминогенные опухоли имеют солидное строение, поэтому болевые ощущения возникают на начальных этапах развития опухоли из-за натяжения подвешивающей связки или ее перекрута. Опухоли, развивающиеся из стромы полового тяжа, являются гормонопродуцирующими, и симптомы заболевания могут быть проявлением гиперпродукции эстрогенов или андрогенов.

Клиническое обследование малого таза с помощью ректовагинального исследования позволяет нередко идентифицировать новообразование яичника. С 1970-х годов благодаря внедрению ультразвуковых технологий наступила новая эра в диагностике опухолей яичников. Ультразвуковое исследование малого таза стало рутинным методом в обследовании женщины при подозрении на опухоль яичника. При небольших

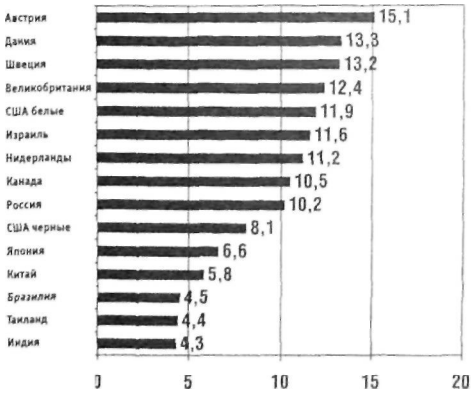



**Рис. 4.2.1. Стандартизованные показатели заболеваемости раком яичников в мире в 1990-е годы (на 100 000 женского населения), [6]**

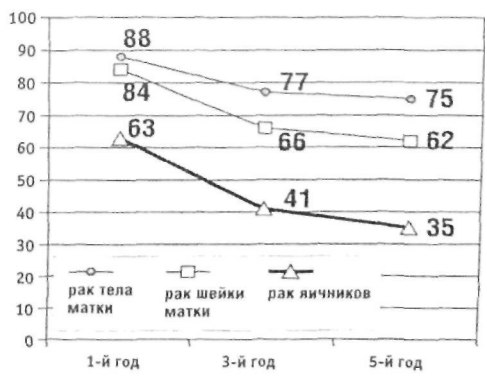



**Рис. 4.2.2 Относительная выживаемость больных гинекологическим раком по сводным данным популяционных раковых регистров Европы в 1990-е годы (%) [23]**

новообразованиях в малом тазу наибольшей информативностью обладает трансвлагалищная эхография, при образованиях более 6-7 см возрастает роль трансабдоминальной эхографии. При ультразвуковом сканировании здоровых женщин репродуктивного возраста яичник имеет гетерогенную структуру с развитым фолликулярным аппаратом размером до 3-4 см в поперечном сечении. Увеличение размеров яичников у женщин в репродуктивном возрасте может быть вызвано опухолевидными образованиями: фолликулярными или лютеиновыми кистами. О функциональном характере данных образований свидетельствует их самопроизвольный регресс на протяжении нескольких менструальных циклов или при назначении оральных контрацептивов в течение двух-трех месяцев. У женщин в постменопаузе размеры яичников не превышают 2 см и имеют однородную гипоэхогенную структуру. При ультразвуковом обследовании женщин этого возраста могут быть определены мелкие гладкостенные кисты от 1,5 до 3 см. Для исключения злокачественности этих кист рекомендуется определение показателей концентрации СА-125 в крови, при нормальных показателях которого возможно динамическое наблюдение за пациентками пожилого и старческого возраста. В случаях повышения уровня СА-125 показано безотлагательное хирургическое вмешательство. У женщин молодого возраста опухолевый маркер СА-125 не является столь специфичным, и его концентрация может меняться на протяжении менструального цикла и при неонкологических заболеваниях (см. далее опухолевые маркеры).

Рак яичника на ранних стадиях заболевания, а именно IA и IB, эхографически представляет собой кистозное образование с единичными сосочковыми образованиями с нечеткими контурами по внутренней стенке капсулы, тогда как при 1С и II стадиях визуализируются уже обширные папиллярные разрастания с нарушением целости капсулы кисты и определяется небольшое количество жидкости в позадиматочном пространстве (асцит). В дифференциальной диагностике доброкачественности и злокачественности опухолевого процесса ряд авторов рекомендуют изучение кровотока в зоне опухоли с помощью цветной допплеросонографии [4, 10]. По мнению Kurjak с соавт. [15], определенные допплерографические структуры и снижение индексов резистентности (менее 0,6) и пульсации (менее 1,0) могут свидетельствовать в пользу злокачественности процесса. Однако этот раздел эхографической диагностики опухолей яичников требует дальнейших уточнений порогов его чувствительности и специфичности.

Для генерализованных стадий рака яичников (III и IV) эхографически характерно наличие неправильной формы опухолевого конгломерата кистозно-солидного строения с размытыми границами и разрастаниями по наружному контуру. Асцит выявляется в 70-80% наблюдений. Удается установить прорастание опухоли в матку, метастазы в клетчатке дугласова пространства в виде солидных гипоэхогенных узлов, поражение большого сальника, Регионарных лимфатических узлов, брюшины. Эхографически метастазы в печени имеют вид одиночных или множественных гипо- или изоэхогенных очагов, окруженных анэхогенным ободком, размеры варьируют от 0,5 до 10 см и более, в центре больших узлов наблюдаются очаги некрозов. Использование цветного допплеровского картирования представляет дополнительные возможности в выявлении метастазов в печени. Для этого изучают сосудистый рисунок печени, оценивают расположение сосудов и их количество в 1 $см^2$. Описано два варианта ультразвуковой картины метастазов: гиперваскулярные и гиповаскулярные. Гораздо труднее диагностируются мелкие метастатические узлы (менее 0,5 см) в большом сальнике и по брюшине малого таза, в особенности при раздутых газом петлях кишки и ожирении. Выявление метастазов в забрюшинных лимфатических узлах затрудняется также из-за спаечно-инфильтративного процесса.

При выявлении эхографических признаков злокачественности опухоли цесса в яичниках и за их пределами необходимо дифференцировать первично'-!;, и вторичность поражения яичников. Для вторичных (метастатических) опухолей яичников характерно двустороннее поражение солидными опухолями с четкими бугристыми контурами небольших размеров, не спаянных с маткой, редко сопровождающихся асцитом.

Достоинством ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников является его высокая информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80-90%), простота, быстрота, безвредность, безболезненность, возможность объективного документирования и многократного проведения.

Как следующий этап углубленной диагностики злокачественных опухолей яичников может быть названа рентгеновская компьютерная томография в случаях, когда эхография не дает четкого представления о степени опухолевого поражения. В основе метода лежит математическая обработка данных о поглощающей способности тканей в отношении рентгеновских лучей с получением поперечного изображения тканей, «пироговского среза». Благодаря серийным исследованиям с высокой вероятностью (чувствительность 80-85%) возможно выявление метастазов в печени, большом сальнике, брыжейке кишки, забрюшинных лимфатических узлах. Однако дифференциальная диагностика опухолевых и гнойно-воспалительных процессов в малом тазу нередко бывает затруднительной. Отрицательной стороной метода является высокая лучевая нагрузка для больной и дороговизна исследования.

Магнитнорезонансная томография является более совершенным методом лучевой диагностики для оценки степени распространения злокачественного опухолевого процесса. В основе метода лежит избирательное поглощение различными тканями электромагнитного излучения. В отличие от компьютерной томографии получение изображений возможно в различных проекциях, что важно для выявления прорастания опухоли в соседние органы - в прямую кишку, мочевой пузырь. Другим преимуществом метода по сравнению с компьютерной томографией является меньшая лучевая нагрузка, но ограничением к использованию остается также высокая стоимость аппаратуры.

Большое значение в диагностике злокачественных опухолей яичников отводится поиску опухолевых маркеров - специфических биологических веществ, продуцируемых опухолью, которые можно было бы определять биохимическими или иммунологическими методами. В отношении рака яичников наиболее изучен опухоль-ассоциированный антиген СА-125. Данный опухолевый маркер представляет собой гликопротеиновый антиген, вырабатываемый клетками серозных злокачественных опухолей яичников и определяемый с помощью моноклональных антител. СА-125 не является строго специфичным только для рака яичника, он может быть повышен при других локализациях опухолей серозно-папиллярного строения, а также при циррозе печени, остром панкреатите, эндометриозе, миоме матки, беременности; у молодых женщин его концентрация за период менструального цикла может колебаться. Однако содержание СА-125 выше 35 Е/мл определяется почти у 80% больных раком яичников, у 90% с распространенным раком яичников и у 50% с ранними стадиями [21 ]. Это значительно чаще, чем при неопухолевых патологических состояниях (в 5-10%) или у здоровых женщин (до 1%). Поэтому СА-125, является стандартом в обследовании женщины при обнаружении опухолевых масс в малом тазу, подозрительных поданным клинико-эхографических исследований на рак. Однако возможность получения ложноположительных результатов среди здорового контингента обследуемых не позволяет использовать СА-125 как опухолевый маркер для скрининговых программ с целью раннего выявления рака яичников. Наибольшее значение приобретает определение уровня СА-125

в динамике проведения лечения рака яичника и в дальнейшем мониторинге больных для выявления рецидивов заболевания.

Продолжаются поиски более чувствительных и специфичных опухолевых маркеров рака яичников. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), определяемый у 70% больных раком яичников, возможно, будет дополнением к CA-125 [20].

В заключение обследования пациенток с подозрением на наличие злокачественной опухоли яичников показано рентгенологическое исследование грудной полости для исключения метастатического плеврита. Рентгенологическое или эндоскопическое обследование желудочно-кишечного тракта рекомендовано при наличии соответствующей симптоматики для исключения рака желудка с вторичным поражением яичников или же прорастания ректо-сигмоидного отдела кишки опухолью яичника.

Все перечисленные методы диагностики могут с большей или меньшей долей вероятности указывать на доброкачественность или злокачественность опухолевого процесса. Окончательный диагноз может быть установлен только при морфологическом исследовании. При наличии асцита цитологическому исследованию могут быть подвергнуты мазки из осадка центрифугированной асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе или пункции заднего свода влагалища. Обнаружение клеток аденокарциномы указывает на злокачественный процесс, но и их отсутствие не исключает рак яичников.

При сохраняющихся сомнениях после проведения перечисленных методов обследования для постановки окончательного диагноза встает вопрос о хирургической процедуре лапароскопии или лапаротомии.

## Скрининг

Ранняя диагностика рака яичников остается главной нерешенной проблемой в онкогинекологии. К сожалению, предлагаемые скрининговые программы для выявления рака яичников не отвечают большинству требований, сформулированных экспертами ВОЗ к скринингам в онкологии. Во-первых, до настоящего времени не разрешены вопросы патогенеза заболевания, а именно, остается неясным вопрос прогрессии доброкачественной кисты яичника в пограничную, а той, в свою очередь, в инвазивную карциному. Во-вторых, предлагаемые диагностические тесты не являются строго специфичными для выявления рака яичника, особенно на ранних стадиях, так как дают высокий процент ложноположительных результатов. В-третьих, окончательно не определена лечебная тактика при различной степени распространения опухолевого процесса, а результаты лечения рака яичников остаются неудовлетворительными.

Главной из трех перечисленных причин, почему не может быть рекомендован скрининг для рака яичников, остается недостаточная чувствительность и специфичность трех основных диагностических методов: пальпации, влагалищного ультразвукового исследования малого таза и определения концентрации CA-125 в крови. Скрининге использованием этих методов не позволяет поставить окончательный диагноз, однако позволяет выявить пациенток с потенциально высоким риском в отношении рака яичников. Если при скрининге возникает подозрение, то для постановки окончательного диагноза необходима хирургическая процедура, т.е. лапароскопия или лапаротомия.

Хотя пальпация (ректовагинальная) остается рутинной процедурой в диагностике рака яичника, она не может быть признана эффективной в современных скрининговых программах с целью выявления доклинических стадий заболевания. Основной акцент в предлагаемых скринингах делается на определение опухолевого

маркера и трансвлагалищное ультразвуковое исследование. В то же время, помимо рака яичников подъем уровня СА-125, как уже отмечалось, может быть связан С циррозом, панкреатитом, эндометриозом, миомой матки, доброкачественными кистами яичников. Для уменьшении числа ложноположительных результатов ультразвуковою исследования продолжается изучение возможностей одновременной цветной допплерометрии, позволяющей оценить состояние кровотока яичников, но ценность этого метода в крупномасштабных скринингах еще остается неясной. В популяционном исследовании в Англии [12] 22 000 женщин-волонтеров (с исключением наследственного анамнеза) участвовали в скрининге, включавшем определение СА-125, в случае повышения которого выше ЗОЕ/мл проводилось ультразвуковое обследование. Женщины, у которых при этом выявлялись при эхографии изменения в яичниках, подвергались лапаротомии. У 11 из них был выявлен рак яичников, но у 8 уже была III или IV стадии заболевания. Мета-анализ нескольких неконтролируемых скрининговых программ, включивших обследование более 36 000 женщин, показал, что из 29 случаев выявленного рака яичников во время скрининга только у 12 больных была I стадия. Несмотря на предпринятый скрининг, для 17 больных раком яичников прогноз заболевания был крайне неблагоприятным независимо от методов лечения. В настоящее время в США для оценки эффективности скрининга в целях раннего выявления рака яичников Национальный раковый институт проводит проспективное рандомизированное исследование, в котором будут сопоставлены результаты стандартного обследования с ежегодным определением СА-125 и трансвлагалищным ультразвуковым исследованием. Исследование запланировано на 10 лет с обследованием 76 000 женщин в возрасте от 60 до 74 лет [14]. Европейское международное исследование с координационным центром в Лондоне запланировало рандомизированное исследование, в котором будут сравниваться результаты скрининга, включающего трансвлагалищное ультразвуковое исследование с последующей допплерометрией и определением СА-125, со стандартным клиническим обследованием. В исследование будет включено 120 тыс. женщин постменопаузального возраста.

В связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью имеющихся методов в диагностике рака яичников в настоящее время эксперты ВОЗ до завершения проспективных рандомизированных исследований не рекомендуют проводить скрининг всего населения из-за его низкой эффективности. Решение принято на основании того, что часто наблюдаемые ложноположительные результаты ведут к ненужному дорогостоящему обследованию и лапаротомиям, которые могут стать причиной осложнений даже с летальным исходом. Немногочисленное число выявляемых больных с заболеванием на ранних стадиях не может перевесить возможного риска осложнений и дорогой стоимости данных скринингов. Исключение могут составить пациентки с наследственным семейным синдромом. В настоящее время в Великобритании проводятся исследования по оптимальной скрининговой стратегии при наследственном раке яичника. В исследование продолжительностью 5 лет планируется включить 3000 женщин в возрасте 25-64 года с умеренным риском возникновения рака яичников, которым рекомендуется ежегодное обследование с выполнением трансвлагалищного ультразвукового исследования и определения СА-125. Помимо предлагаемой скрининговая программа для женщин с наследственной предрасположенностью к возникновению рака яичника в США рекомендуется после деторождения или после 35-летнего возраста. Роль овариэктомии у женщин с высоким риском развития наследственного рака яичника в профилактике заболевания остается дискутабельной, так как у этих женщин и после овариэктомии остается высоким риск развития перитонеальной карциномы экстрагонадного происхождения [22].

Пациентки с установленным диагнозом злокачественной опухоли яичников или при подозрении на нее должны быть направлены к специалистам онкогинекологам. Многочисленные исследования указывают на более высокие результаты лечения больных раком яичников в специализированных клиниках, что во многом связано с адекватной оценкой степени распространения опухолевого процесса (стадированием) до начала лечения и большим по объему хирургическим вмешательством при диссеминированных формах рака с назначением соответствующей комбинированной химиотерапии.

## Стадирование

В большинстве случаев злокачественного течения эпителиальных опухолей яичников диссеминация происходит путем эксфолиации опухолевых клеток с поверхности пораженной яичниковой ткани с током внутрибрюшинной жидкости по всей брюшной полости, поражая париетальную и висцеральную брюшину, преимущественно правую половину диафрагмы и капсулу печени. Кроме того, сальник является излюбленным местом метастазирования рака яичников. Лимфогенные метастазы встречаются чаще при уже распространенном раке яичника в брюшной полости. Однако у 10-20% больных с локализованными формами рака яичников могут быть метастазы в забрюшинных лимфатических узлах [8, 9, 13, 18]. Метастазирование в парааортальные лимфатические узлы осуществляется через подвешивающую связку яичника, в тазовые - через широкую связку и параметрии, в паховые - через круглую связку. Лимфогенное метастазирование как первый этап диссеминации более характерен для герминогенных опухолей. Наряду с нарушением нормального оттока лимфы с увеличением проницаемости канцероматозно измененной брюшины появляется асцит, в дальнейшем присоединяется плеврит, чаще правосторонний. У 2-3% больных возможно гематогенное метастазирование с поражением печени, костей, головного мозга. Не исключается прямое прорастание опухоли яичников в ректосигмовидный отдел кишки, мочевой пузырь.

Рак яичников - это заболевание, диагноз которого устанавливается на основании хирургических и морфологических находок. Очень важным для врачей является знание классификаций стадирования рака яичников. В таблице 4.2.1 представлены классификации FIGO (1976 г.) и по системе TNM (5-е издание, 1997 г.) [24]. Стадирование основано на знании этапов метастазирования рака яичников. Как уже отмечалось ранее, основным путем диссеминации рака яичников является имплантация по париетальной и висцеральной брюшине, а также, несколько реже, в забрюшинные лимфатические узлы (парааортальные и тазовые). Хирургическое стадирование должно учитывать все возможные места метастазирования рака яичников. Срединная лапаротомия (заходящая за пупок) обеспечивает достаточно полный обзор брюшной полости. По вскрытии брюшной полости асцитическая жидкость посылается для цитологического исследования, при отсутствии выпота получают смыв физиологическим раствором или берут мазки-отпечатки с париетальной брюшины и диафрагмы. При поражении только одного яичника без прорастания капсулы и отсутствии канцероматоза брюшной полости у молодых пациенток при пограничных и высокодифференцированных карциномах при настоятельном желании больной сохранить фертильность после односторонней аднексэктомии выполняется биопсия второго яичника со срочным гистологическим исследованием. Вопрос о выполнении биопсии парааортальных и тазовых лимфатических узлов при локализованном опухолевом

*Таблица А'2.1*

**Классификация рака яичников по стадиям заболевания (FIG0, 1976, и TNM издание, 1997)**

| FIGO | TNM | Описание |
|---|---|---|
| X | TX | Недостаточно данных для оценки опухолевого процесса |
| I | И | Опухоль ограничена яичниками |
| IA | T1A | Ограничена одним яичником, без прорастания капсулы |
| IB | T1B | Ограничена двумя яичниками, без прорастания капсулы |
| 1С | T1C | Ограничена одним/двумя яичниками с прорастанием капсулы/наличием злокачественных клеток в асците/смыве из брюшной полости |
| II | T2 | Поражение одного/двух яичников с вовлечением органов и стенок таза |
| ПА | T2A | Распространение/метастазирование в матку/трубы |
| ИВ | T2B | Распространение на другие ткани таза |
| ПС | T2C | Распространение в пределах малого таза с наличием злокачественных клеток в асците/смыве из брюшной полости |
| III | T3 и/или N1 | Поражение одного/двух яичников с метастазами в брюшной полости /забрюшинных /паховых лимфатических узлах |
| ГПА | T3A | Микроскопические внутрибрюшинные метастазы |
| ШВ | T3B | Макроскопические до 2 см внутрибрюшинные метастазы |
| ШС* | T3C и/или N1 | Макроскопические более 2 см внутрибрюшинные метастазы/метастазы *в* забрюшинных /паховых лимфатических узлах |
| IV" | T4 и/или MI | Отдаленные метастазы, исключая внутрибрюшинные |

* Метастазы в капсулу печени классифицируются как ШС/Т3.

** Метастазы в паренхиму печени/наличие злокачественных клеток в плевральной жидкости классифицируются как IV/M1, прорастание в мочевой пузырь/кишку - IV/T4.

Степень дифференцировки опухолевых клеток (G)

GX - не может быть установлена

GB - пограничная (низкая степень злокачественности)

G1 - высокая степень дифференцировки

G2 - умеренная степень дифференцировки

G3-4 - низкая степень дифференцировки/недифференцируемые опухоли

процессе в яичниках остается открытым. Обязательной является оментэктомия на уровне поперечноободочной кишки. В визуально неизмененном большом сальнике в 16% обнаруживают микрометастазы рака яичников [1, 3]. При распространенном раке яичников с метастазами в большой сальник, по мнению многих онкогинекологов оменэктомия должна выполняться на уровне большой кривизны желудка. Тщательной ревизии должны быть подвергнуты печень, селезенка, правая и левая половины диафрагмы, петли кишки и ее брыжейка, со всех подозрительных участков выполняется биопсия ткани для гистологического исследования. Рутинным является удаление матки в объеме экстирпации, учитывая возможное метастазирование по серозе или через фаллопиевы трубы. При распространенном раке яичников также остается нерешенным вопрос о необходимости парааортальной лимфаденэктомии.

Неправильное определение стадии рака яичников может быть причиной ошибки при выборе лечебной тактики и привести к ухудшению прогноза. После неадекватных хирургических вмешательств, выполняемых преимущественно лапароскопическим доступом по поводу предполагавшейся доброкачественной опухоли яичника, показана повторная операция через лапаротомный доступ, так как у 30-40% пациенток

могут быть выявлены метастазы в брюшной полости [19]. Альтернативой повторной операции при ранних стадиях высокодифференцированных карцином яичников после такого рода органосохраняющих операций может быть, по мнению Henderson и соавт. [7], обследование с помощью компьютерной томографии и определение СА-125.

## Прогностические факторы

Клинико-морфологические находки при тщательной ревизии во время лапаротомии являются важными прогностическими факторами. К клинико-морфологическим прогностическим факторам могут быть отнесены: стадия заболевания по клинической классификации FIGO, гистологический тип и дифференцировка опухоли, а также объем неудаленных опухолевых масс при циторедуктивных операциях.

Стадия распространения злокачественной опухоли является главным прогностическим фактором. Пятилетняя выживаемость больных раком яичников ранних стадий (IA и IB стадий) высоко и умеренно дифференцированных форм (G1 и G2) превышает 90% [25]. Пятилетняя выживаемость больных раком яичника ранних стадий, но с прогностически неблагоприятными факторами снижается до 40% [26]. По мнению большинства клиницистов, к неблагоприятным прогностическим факторам для ранних стадий рака яичников (I-IIA) должны быть отнесены не только прорастание опухолью капсулы кисты или наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости (lC стадия), но и вскрытие капсулы опухоли при хирургических манипуляциях, массивные сращения и спайки опухоли с окружающими тканями, а также низкая дифференцировка (G3), светлоклеточная гистоструктура (мезонефроидный рак), высокая митотическая активность, анэуплоидия, высокая экспрессия мутаций гена p53. В клинической практике из всех перечисленных прогностических факторов для ранних стадий рака яичников рекомендовано выделять группы с высоким и низким риском развития рецидивов заболевания. В группу низкого риска включены: опухоли высокой дифференцировки (G1) IA и IB стадии. К группе высокого риска отнесены: опухоли с умеренной и низкой дифференцировкой (G2, 3) IA и IB стадий и светлоклеточного гистотипа, а также опухоли 1С и ПА стадий всех гистотипов с различной дифференцировкой.

Пятилетняя выживаемость больных раком яичника III стадии колеблется от 15 до 20%, а при IV стадии снижается до 5% и менее. Объем оставшихся опухолевых масс после циторедуктивных операций при распространенном раке яичников остается наиболее важным прогностическим фактором. Пятилетняя выживаемость больных раком яичников III стадии достигает 35% после оптимальной циторедуктивной операции (объем оставшихся опухолевых масс не превышает 1-2 см в диаметре) с последующей комбинированной химиотерапией препаратами платины [11]. Гистологический тип опухоли и ее дифференцировка при распространенном раке яичников не имеют большого прогностического значения в отличие от ранних стадий заболевания, хотя некоторые клиницисты отмечают худший прогноз при светлоклеточных и муцинозных карциномах яичников [17]. Возраст больных, особенно при распространенном раке яичников, также имеет прогностическое значение. Медиана выживаемости больных раком яичников моложе 65 лет - на 2 года больше, чем у больных старше 65 лет [16]. Немаловажное значение имеет также общий клинический статус больной диссеминированным раком яичников к моменту начала лечения.

Кроме того, современные молекулярно-генетические исследования указывают на прогностическое значение онкогенов (her-2/neu, p21), супрессорных генов (p53, p16, pRB) и показателей лекарственной чувствительности (Pgp, LRP, MRP, GST, BAX), но не имеющих, к сожалению, еще широкого клинического применения.

Выбор варианта комбинированного лечения рака яичников во многом зависит от выявленных клинико-морфологических прогностических факторов заболевания.

## Литература


1. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. - 464 с.

2. Злокачественные новообразования в России в 1998 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. акад. В.И. Чиссова, проф. В.В. Старинского, канд. мед. наук Л.В. Ременник. М., 1999. - 284 с.

3. *Нечаева И.Д.* Опухоли яичников. Л., Медицина, - 1987. - 208 с.

4. *Boйme T.H., Campbell S., Reynolds KM., et al.* Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and color blood flow imaging. // Br. Med. J. - 1993. -Vol. 306. - 1025 p.

5. *Campbell S., Bhan V., Royston P., et al.* Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. / / Br. Med. J. - 1989. - Vol. 299. - 1363 p.

6. Cancer Incidence in Five Continents. // IARC Sci Publ. Lyon. - 1997. - Vol. 7. - 143 p.

7. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, 1997.

8. *Childers J.M., Lang J., Surwit E.A., Hatch K.D.* Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. // Gynecol. Oncol. - 1995. - Vol. 59. - 25 p.

9. *Delgado G., Chun B., Caglar H.,etal.* Para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis. // Obstet. Gynecol. - 1978. - Vol. 50. - 418 p.

10. *De Priest P.O., Varner* £., *Powell J., et al.* The efficacy of sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. // Gynecol. Oncol. - 1994. - Vol. 55.-174 p.

11. *Hosklns W.J., Bandy B.N,, Thigpen J.T., Omura G.A.* The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. / / Gynecol. Oncol. - 1992. - Vol. 47. - 159 p.

12. *Jacobs I., Davies A.P., Bridges J., et al.* Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. // Br. Med. J. - 1993. - Vol.306.- 1030 p.

13. *Knapp R.C., Friedman E.A.* Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1974. - Vol. 119. - 1013 p.

14. *Kramer B.S., Gohagan J., Prorok P.C., Smart* C A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. // Cancer- 1993. - Vol. 71. - 589 p.

15. *Kurjak A., Shalan H., Kupesic S., et al.* An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. / / J. Ultrasound Med. - 1994. - Vol. 13. - 295 p.

16. *Markman M., Lewis J.L., Saigo P., et al.* Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. // Gynecol. Oncol. - 1993. - Vol. 49. - 236 p.

17. *Omura G.A., Brody M.F., Homesley H.D., et al.* Long-term follow-up and prognostic factor in advanced ovarian carcinomas: the Gynecologic Oncology Group experience. / / J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - 1138 p.

18. *Ozols R.F., Fisher R.I., Anderson T.,et al.* Peritoneoscopy analysis in the management of ovarian cancer. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1981. - Vol. 140. - 611 p.

19. *Ozols R.F., Rubin S.C., Dembo A.J., Robboy S.J.* Epithelial ovarian cancer. // Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C., eds. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: JP Lippincott,- 1992.-731 p.

20. *Ramarkrismhan S.,Xu F.J., Brant S.J.et al.* Elevated levels of macrophage colony stimulating [actor (M-CSF) in serum and ascites from patients with epithelial ovarian cancer. // Proc. Soc. Gyneclol Oncol. - 1990. - Vol. 21. - 40 p.

21. *Rustin G.J.S., NelstropA.E., Bentzen S.M. et al.* The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. / / Annals of Oncology. - 1999. - Vol. 10. - P. 1 -7.

22. *Struewing J.P., Watson P., Easton D.F.,etal.* Effectiveness of prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families (Abstract) // Am. J. Human. Genet. - 1994. - Vol. 55. - 384 p, A70.

23. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study. // IARC Sci. Publ. Lyon. 1999; 151 p.

24. TNM Классификация злокачественных опухолей. Пятое издание. Санкт-Петербург: Эскулап 1998; 190 с.

25. *Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S., et al.* Adjuvant therapy in stage 1 and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 322.-P. 1021.

26. *Young R.C., Pecorelly S.* Management of early ovarian cancer. // Sem. Oncol. - 1998. — Vol.25.-P. 335.

# Глава 3
# Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников

*А.И. Карселадзе*

Опухоли яичников относятся к одному из наиболее сложных разделов современной онкоморфологии. Необычайная мозаичность микроскопической структуры новообразований женской гонады, многообразие их сочетаний, нечеткие границы между опухолями разной степени зрелости, обилие метастатических поражений - все это существенно усложняет диагностический процесс и создает препятствия для рационального планирования лечения больных. Основные вопросы, которые встают перед онкоморфологом, схематически можно выстроить в следующий ряд:

1) установление правильного гистогенетического варианта новообразования;

2) определение степени злокачественности и поиски прогностических признаков;

3) оценка чувствительности к мерам терапевтического воздействия и эффекта проведенного лечения.

Вопрос о том, из какого клеточного и тканевого субстрата происходят опухоли яичников, до сих пор является дискуссионным [5, 12]. Особенно это касается эпителиальных новообразований, поскольку гистогенез стромальных и других, значительно реже встречающихся новообразований женской гонады, более или менее ясен и, в силу незначительной частоты последних, не столь проблематичен. В дальнейшем мы и ограничимся обсуждением многочисленной группы эпителиальных опухолей.

По классификации ВОЗ [ 19] среди эпителиальных новообразований яичников выделяются следующие варианты: серозный, муцинозный, эндометриоидный, опухоль Бреннера, светлоклеточный и опухоли смешанного строения. В свою очередь в каждом варианте различаются новообразования трех степеней зрелости: доброкачественные, пограничные и злокачественные.

Наиболее частой патологией среди злокачественных опухолей является серозный рак, макроскопические особенности роста и клиническое проведение которого и являются для широкой врачебной аудитории своего рода прообразом рака яичника. Серозный рак, по различным данным, составляет примерно одну треть всех эпителиальных опухолей яичников, хотя по существу эта цифра несколько завышена из-за включения в группу серозных раков опухолей неспецифической морфологии.

По определению ВОЗ, серозным раком называется рак, гистогенетически связанный с покровом яичника и отражающий дифференцировку опухолевых клеток в сторону выстилки маточной трубы. В этом и заключается определенный парадокс. Дело в том, что участки трубной дифференцировки выявляются в очень небольшом числе опухолей и на ограниченных участках, а основной спектр структур, выявляемых в серозных раках, чрезвычайно широк. По нашим данным [1], эти опухоли могут содержать до 14 типов структур, включая базалиоидные, веретеноклеточные, цилиндроматозные, гепатоидные и др. С другой стороны, в маточной трубе при всех патологических состояниях редко можно видеть явления столь широкой метаплазии. Диапазон клеточных изменений маточной трубы весьма узок, и структуры, возникающие в ней, очень монотонны.

Накопленные за последние годы результаты иммуногистохимических исследований показывают, что клетки серозного рака дают положительную реакцию на целый ряд антигенов, с первого взгляда никак не связанных с трубным эпителием, таких как соматостатин и даже хорионический гонадотропин. Последний результат дал основание расценить эти участки как очаги хориокарциномы [14, 16]. Появление подобной разнонаправленности трубного эпителия трудно объяснить. Надо думать, что в серозном раке большая часть клеточных структур дифференцируется в сторону мезотелия и его производных. Косвенным доказательством подобного предположения могут служить следующие микрофотографии (рис. 4.3.1, 4.3.2). На самых ранних фазах морфогенеза серозного рака образуется однослойная выстилка, имеющая аналогию с трубным эпителием. Последующая пролиферация опухолевых клеток приводит уже к формированию округлых солидных гнезд индифферентного вида. Эти гнезда увеличиваются в размерах, клетки постепенно приобретают разнообразную форму и проявляют признаки функциональной специализации самого широкого диапазона. Только богатейший морфогенетический потенциал мезотелия и может объяснить появление этих мириад разнообразных структур в серозном раке.

Другим и очень важным доказательством гистогенетической связи серозного рака с мезотелием является описанный в последние годы так называемый серозный рак брюшины [15]. Уже давно замечено, что в отдельных случаях у больных имеется диссеминированный процесс, в биопсии - картина серозного рака, однако в удаленных яичниках признаков опухолевого роста не выявляется или они сводятся к наличию небольших участков опухоли, сосредоточенных по поверхности яичника и в наружном корковом слое. Клиническое течение и результаты терапии совпадают с характеристиками серозного рака яичника. Вполне логичным является допущение, что подобные опухоли гистогенетически связаны с выстилкой целомической полости. Разбираемые детали имеют далеко не теоретическое значение. Предположение о происхождении серозного рака из мезотелия не только хорошо объясняет его структурное разнообразие, но и дает направление для дальнейших поисков ряда параметров, необходимых в клинической диагностике и лечении этой нозологии (маркеров, гормоночувствительности и т.д.). При этом, по-видимому, из серозного рака постепенно будут отпочковываться новые нозологические единицы.

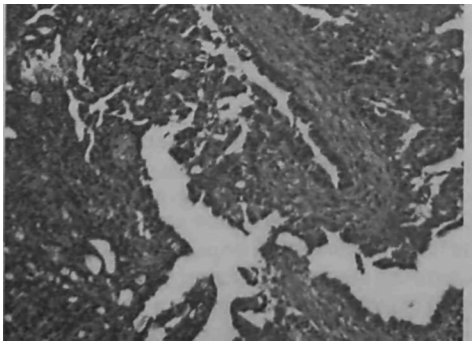


**Рис. 4.3.1. Серозный рак яичника - солидные структуры в стенке кистозной полости (первоначальное увеличение х 200 при окраске гематоксилином и эозином).**

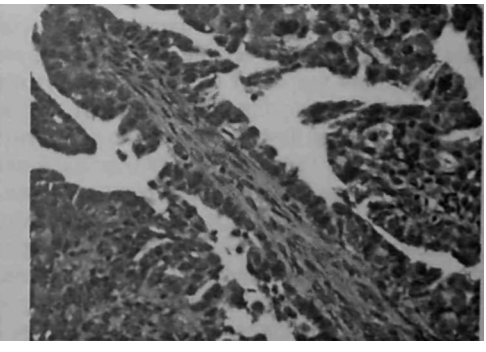


**Рис. 4.3.2. Серозный рак яичника - тот же участок при большем увеличении: виден однослойный пласте признаками трубной дифференцировки (первоначальное увеличение х 400 при окраске гематоксилином и эозином).**

Гнстогенетическое типированис муцинозного рака несложно из-за наличия стабильного морфологического признака - внутриклеточного слизеобразования, хотя в отдельных случаях при низкодифференцированных муцинозных раках слизь приходится долго и тщательно искать. В любом случае существует цитологический эталон - энтероцит, диапазон функциональных изменений которого хорошо известен. Сложности диагностики муцинозного рака связаны с другими причинами. Участки муцинозного рака часто присутствуют оккультно в пограничных муцинозных опухолях. Бывают случаи, когда подобные фокусы выявляются при тщательных поисках уже ретроспективно, при наличии метастазов у пациенток, которые изначально были расценены как больные с пограничными муцинозными опухолями. Отсюда необходимость тщательного макроскопического изучения удаленного препарата, приготовления большого количества срезов из разных участков опухоли, поскольку очаги разной степени зрелости располагаются в муцинозных опухолях беспорядочно.

Другая проблема заключается в том, что муцинозный рак очень часто сочетается с раком кишечника. Клинически возможны три варианта:

1) синхронный рак;

2) метахронный рак: вначале рак яичника, а потом рак толстой кишки;

3) метахронный рак в обратной последовательности.

Кроме того, яичник часто служит местом метастазирования рака из желудочно-кишечного тракта. Исключить метастатический характер поражения подчас очень сложно. Существует ряд морфологических критериев, традиционно считающихся признаками метастатического поражения яичника. Среди них самые важные - реакция овариальной стромы вокруг опухолевых элементов, наличие фоновых процессов, двусторонность поражения и т.д., но, к сожалению, все эти признаки информативны лишь при небольших размерах опухолей. При крупных опухолевых узлах окружающая ткань яичника порой вообще не обнаруживается, возникают некрозы, и о реактивных изменениях судить трудно. Кроме того, за фоновый процесс можно принять остатки небольших муцинозных цистаденом самого яичника. В последние годы наметился определенный сдвиг в этом направлении. Выяснилось, что кератин 7 отсутствует при раке кишечника, и иммуногистохимическая окраска на кератины может стать надежным диагностическим критерием [10]. Этим путем можно решить конкретную диагностическую задачу, однако сама проблема сочетания муцинозных раков указанных локализаций биологически шире. Сосуществование гистологически однотипных раков вне всякого сомнения генетически предопределено. Косвенным клиническим доказательством подобного предположения могут служить случаи, когда сочетаются не раки указанных локализаций, а доброкачественные опухоли.

Проиллюстрируем эту мысль следующим клиническим наблюдением.

*Больная В., 34 года, оперирована по поводу кистозной опухоли яичника. На операции при ревизии обнаружено множество полипозных опухолей толстой кишки. Часть из них были оперативно удалены. При гистологическом исследовании опухоль яичника имела строение муцинозной цистаденомы (рис. 4.3.3), а новообразования толстой кишки представляли собой аденоматозные полипы (рис. 4.3.4).*

Естественно, вопрос о первичности или метастатическом характере поражения не стоял. Мы безусловно имеем дело с изначальным вовлечением в бластомогенез однотипных эпителиев в разных органах, возможно, из-за поражения аналогичных участков генома.

Применительно к клинической практике можно наметить следующую тактику: для врача выявление опухоли в толстой кишке или муцинозного новообразования

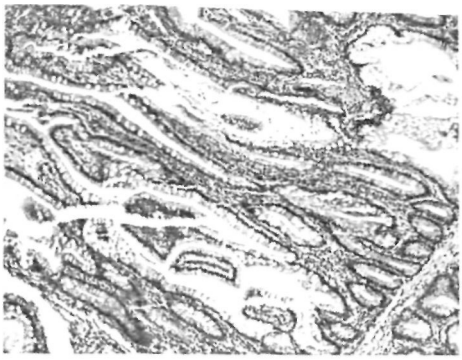


Рис. 4.3.3. Муцинозная цистаденома яичника (первоначальное увеличение х 100 при окраске гематоксилином и эозином).

Рис. 4.3.4. Аденоматозный полип в толстой кишке той же больной (первоначальное увеличение х 100 при окраске гематоксилином и эозином).

в яичнике уже сигнализирует о возможности множественных поражений. Не нужно ждать развернутой клинической картины, необходимо установить мониторирование процесса с применением эндоскопических методов и повторным морфологическим контролем.

Серьезные проблемы возникают при диагностике эндометриоидного рака яичника. Дело в том, что даже в самой классификации ВОЗ критерии включения опухолей в рубрику эндометриоидных опухолей не отличаются особой конкретностью. По определению авторов классификации, эндометриоидные раки - это новообразования, «имеющие микроскопические черты одной или более типичных форм эндометриоидных опухолей». Подобная формулировка могла бы быть принята, если бы рак самого эндометрия представлял собой однородную группу с монотонной микроскопической структурой. На самом же деле раки тела матки чрезвычайно полиморфны по своей морфологии. В таком случае остается неясным, какой же вариант может и должен служить эталоном для эндометриоидного рака яичника? Обычно на практике таковым является аденогенный рак с очагами эпидермизации. Если таких типичных структур нет, то диагноз ставится путем исключения: «не серозный, не муцинозный и т.д.», что, конечно, никак не способствует точной диагностике, и, как правило, эндометриоидный рак всегда гипердиагностируется. Где искать выход из положения? На наш взгляд, установление отдельных формально-морфологических признаков, общих для раков обеих локализаций, мало что дает. Наиболее целесообразным нам кажется выявление более объективного, функционального признака: отношения опухолевых клеток к прогестинам. Для клинициста эндометриоидный раком яичника должна быть опухоль, которая отвечает на лечение прогестинами, как рак эндометрия. Структурно это проявляется в накоплении внутриклеточной слизи, интенсификации процессов ороговения и т.д. На практике для осуществления подобного диагностического алгоритма требуется своего рода функциональная проба. Если после изучения биопсии, взятой при лапароскопии, у патологоанатома возникает предположение об эндометриоидном раке, больной можно дать прогестины в объеме тест-дозы и в материале, удаленном на последующей операции, поискать признаки чувствительности к указанным гормонам.

Эндометриоидный рак яичника часто сочетается с раком эндометрия, и, как и при муцинозных новообразованиях, встает сложный вопрос: являются ли они синхронными или метастатическими по отношению друг к другу. Работы последних лет показали целесообразность применения в такой ситуации молекулярно-генетического

анализа С определением потери гетерозиготиости на хромосомах 17q 21.3-22 и 1 \μ, 1Ъ, Ноли В разных органах (матке и яичнике) утеряны разные локусы, то это служит ОСНО ванием для допущения самостоятельности обеих синхронных опухолей.

Особо следует подчеркнуть следующее обстоятельство. Эндометриоидный рак яичника может сочетаться с раком эндометрия иного гистогенеза. Это очень важный момент, поскольку клиницист, к сожалению, не дискриминирует этот вопрос, а он далеко не академический. Среди сочетанных поражений в матке могут быть, скажем, и серозные раки, требующие энергичной химиотерапии, не говоря уже о том, что нередко за рак эндометрия неправильно принимают рак цервикального канала с распространением процесса на полость матки, т.е. состояние, требующее подключения методов лучевой терапии и иных схем лечения. Таким образом, сочетанный с эндометриоидный раком яичника процесс в матке требует тщательного структурного анализа.

Опухоль Бреннера - редкая патология. Ее частота составляет 2-3% всех опухолей яичника. Если доброкачественный вариант имеет достаточно четкую микроскопическую структуру, то нозологическая спецификация злокачественной опухоли Бреннера весьма затруднительна. Как известно, опухоль Бреннера при малигнизации может подвергнуться как мономорфной, так и диморфной дифференцировке. Последний путь приводит к формированию железисто-плоскоклеточного рака с признаками внутриклеточного слизеобразования в железистом компоненте. Диагностика такого варианта опухоли Бреннера не представляет затруднений, однако в случаях односторонне развитых мономорфных вариантов этой нозологии сложности могут быть непреодолимыми. У этих больных опухоль имеет строение или чисто плоскоклеточного, или переходно-клеточного рака, и тогда требуется найти структуры предшествующей или сосуществующей доброкачественной опухоли Бреннера и установить переходы между двумя процессами. Это не всегда возможно, особенно при крупных опухолях. Второе условие - это исключение синхронного переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Редко, но все же бывают метастазы такого рака в яичник. Даже при соблюдении обоих требований диагноз злокачественной опухоли Бреннера, представленный переходноклеточными структурами, весьма условен. Дело в том, что в настоящее время хорошо доказано возникновение в яичнике первичного переходно-клеточного рака без предшествующей доброкачественной опухоли Бреннера. Это послужило основанием для выделения переходно-клеточного рака в самостоятельную нозологическую единицу [17]. Первичный переходно-клеточный рак яичника - редкая патология, однако ее существование оправдано двумя соображениями. С одной стороны, переходно-клеточный рак яичника - высокоагрессивная опухоль, но, с другой стороны, она проявляет убедительную чувствительность к химиотерапии в различных режимах.

Стремление клинициста иметь в своем распоряжении параметры для возможного установления степени злокачественности опухоли вполне естественно. Уже с давних пор для этого, по сложившейся традиции, используется понятие о степени дифференцировки опухоли. К сожалению, в онкоморфологии и, в частности, овариальной патологии применение этого параметра связано с большими трудностями и не всегда эффективно. Причины этому как концептуальные, так и узко методические. Основой всех сегодняшних методик установления степени дифференцировки (злокачественности) является схема Broders [3]. Указанный автор выделял степени зрелости опухоли по количеству «злокачественных» клеток: 0-25% - 1 степень, 25-50% - II степень, 50-75% - III степень и 75-100% -IV степень. Ошибка заключалась в том, что Broders ставил знак равенства между полиморфизмом опухолевых клеток и их злокачественностью, что не всегда правомерно. Взяв эту схему и применяя ее принципы во всех современных классификациях, другие авторы повторили эту ошибку. Отсюда и расхождения

между клиническим течением и степенью дифференцировки. Принципиальное затруднение связано с тем, что для установления степени дифференцировки опухолевых клеток необходима точка отсчета. Для муцинозного рака таковой является структура эпителия толстой кишки, однако для серозного рака, составляющего большинство злокачественных опухолей яичников, как уже было сказано, такого эталона нет. В силу этого обстоятельства все признаки, используемые для установления степени дифференцировки серозного рака, в том числе основной - наличие сосочков или солидных полей - по существу отражают разные фазы морфогенеза этого рака, являются формальными и не всегда адекватны функциональной зрелости его клеток.

Годами не менялась методика подсчета митотических фигур; при этом не учитывалась общая морфология конкретной опухоли. Например, выражение «5-6 митотических фигур в 10 полях зрения» совершенно по-разному характеризует серозные и муцинозные раки. В последних количество слизи иногда значительно преобладает над клетками, порой целый ряд полей зрения не содержит клеточных элементов. Да и сама трактовка этого количества должна отличаться друг от друга. Скажем, в муцинозных опухолях значение митотической активности не очень существенное. Даже в доброкачественных муцинозных опухолях, не говоря уже о пограничных вариантах, митозов вообще много.

Отсутствие единого методологического подхода к установлению степени дифференцировки эпителиальных новообразований яичников привело к появлению множества классификаций и широкому разбросу мнений о целесообразности применения этого показателя в ежедневной клинической жизни. Наиболее часто применяются методики определения степени дифференцировки по системам FIGO [4], P. Russel [18], GOG [2], Shimizu [20] и т.д. Наш опыт изучения вопроса говорит о следующем. Прежде всего необходимо унифицировать методы измерения параметров, используемых для определения степени дифференцировки. В частности, применение митотического индекса, скорригированного по объему ткани, когда число митотических фигур пересчитывается на единицу площади клеточных популяций (с исключением бесклеточных и малоклеточных полей) [7], замена субъективной оценки полиморфизма клеток кариометрией, т.е. измерением размеров клеточных ядер, индивидуализация метода для каждого гистологического варианта и, наконец, учет и сравнение больных с одинаковой стадией процесса. Больше того, наши исследования показали, что степень дифференцировки опухоли имеет прогностическое значение только у пациенток с I—II стадиями серозного рака, в то время как у больных III—IV стадиями никакой разницы по клиническим параметрам, в том числе и выживаемости, по разным степеням дифференцировки не выявляется. Эта закономерность сохраняется независимо от методики определения этого показателя. Для примера приведем два рис. 4.3.5,4.3.6. Степень дифференцировки у этих больных определялась по методу, предложенному Международной ассоциацией акушеров и гинекологов FIGO.

В настоящее время на основе последних достижений молекулярной генетики разрабатывается множество новых методик прогнозирования течения рака яичника. Наиболее широкое распространение среди них получили два показателя: c-erbB2 и p53. Гиперэкспрессия c-erbB2 онкогена указывает на плохой прогноз заболевания [13]. Этот показатель не коррелирует со степенью дифференцировки и стадией процесса. Пока материала, необходимого для обобщения полученных данных, мало, но создается следующее предварительное впечатление. При серозном раке c-erbB2 всегда гиперэкспрессирован и, по-видимому, не имеет прогностической ценности. Более перспективным кажется его применение при раках другого гистологического строения и, возможно, при пограничных опухолях. Супрессорный ген p53, наоборот, поданным большин-

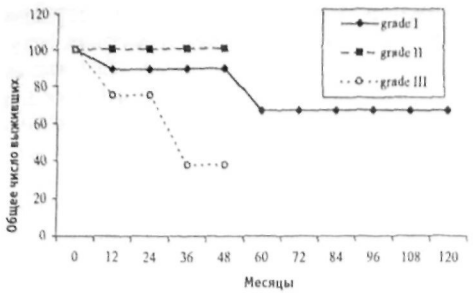



**Рис. 4.3.5. График выживаемости больных I-II стадией серозного рака в зависимости от степени зрелости опухолевых клеток**

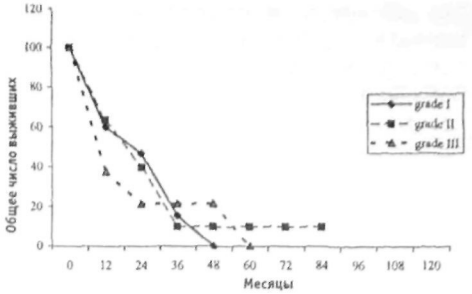



**Рис. 4.3.6. График выживаемость больных III—IV стадией серозного рака в зависимости от степени зрелости опухолевых клеток**

ства авторов, коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток [9]. Степень его мутации максимальна в серозных раках, однако обнаружение мутантного типа p53 в пограничных и даже доброкачественных опухолях яичников лишает диагностической ценности иммуногистохимическую методику определения p53. В строгом смысле слова для прикладного использования статуса p53 в опухолевой клетке необходим молекулярно-генетический анализ мутаций гена p53, что в силу методической громоздкости для практических целей непригодно.

Одной из ответственных задач, возложенных на патолога, является оценка эффективности химиотерапии. Вопрос этот применительно к раку яичника разрабатывается давно. Заключение патологоанатома о степени патоморфоза прочно вошло в ежедневную клиническую жизнь. Однако и тут есть принципиально не решенные вопросы. В частности, надо четко представить себе, что может определить патоморфолог после лечения. Ведь окончательный эффект применения терапевтических агентов складывается из множества факторов. Недостаточно убить опухолевую клетку, необходимо, чтобы отмершие клеточные элементы подверглись еще и резорбции. В тех случаях, когда оба этих процесса - цитолиз и элиминация - происходят быстро без формирования крупных некротических участков, в удаленной опухоли микроскопически можно ничего не обнаружить. Создается известная ситуация: клиницист видит явное уменьшение размеров опухоли, а патоморфолог пишет, что признаки лекарственного патоморфоза выражены слабо или вовсе не определяются. И это неудивительно. Микроскопически можно судить о патоморфозе лишь по проявлениям медленно протекающего некробиоза опухолевых клеток. К сожалению, и тут таится опасность переоценки ряда микроскопических признаков. В результате наших исследований выяснилось, что целый ряд признаков лечебного патоморфоза, считающихся традиционными (формирование гигантов, различные виды дистрофии), встречаются и в нелеченных опухолях 18]. Установить истинные признаки лекарственного патоморфоза можно лишь, сравнивая структуру опухолевой ткани до и после лечения. Это, как уже было сказано выше, требует включения в практический лечебно-диагностический процесс биопсии перед назначением химиотерапии.

Кроме того, для правильной оценки воздействия лекарства на опухоль следует искать и учитывать не только некротизирующий эффект. Изучение патоморфоза при введении препаратов платины показало, что, наряду с дистрофией, они вызывают изменения дифференцировки опухолевых клеток. В частности, происходит своего рода железистый метаморфоз клеток, и они начинают продуцировать слизь даже в эпидермизированных структурах. Наличие подобных признаков, вне всякого сомнения, говорит о чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим агентам.

Много внимания следует уделить изменениям в строме опухоли. В ряде случаев мы видели дегенерацию стромы сосочков серозного рака с деструкцией мелких сосудов и формированием полостей распада в стержне сосочковых структур. Описанные признаки выявлялись на фоне выраженного патоморфоза в опухоли. Факт деструкции сосудов приобретает особое значение в настоящее время, когда показана рольангиогенетических факторов в процессе бластомогенеза. Наши данные находят своего рода поддержку в наблюдениях, в которых показано, что уменьшение размеров даже доброкачественных опухолей, например миомы после гормональной терапии, напрямую связано со структурными изменениями в стенках сосудов, уменьшением их калибра, отложением гиалина и т.д. [21].

В настоящее время в центре самого пристального внимания исследователей находится апоптоз - запрограммированная смерть клетки. Не вызывает сомнения тот факт, что в опухолях плохо реализуется программа клеточной гибели [6]. Кроме того, имеются убедительные данные о том, что конечный эффект противоопухолевых препаратов осуществляется через индукцию апоптоза [11]. Нами было проведено исследование по определению интенсивности апоптоза в опухолях, удаленных в разные сроки после окончания терапии цисплатином. В опухолях больных контрольной группы, не подвергшихся химиотерапии или прошедших курс непосредственно перед операцией или более чем за 2,5 мес до нее, апоптозы встречались в единичных полях зрения (0-3%). У больных, получивших цисплатин за 1-2 мес до операции, интенсивность апоптоза была высокой вплоть до 13-16%. Таким образом, интенсивность индуцированного цисплатином апоптоза в раках яичника достигает максимума после определенного периода. Пик интенсивности апоптоза наблюдается через 1 -2 мес после окончания лечения.

Что касается прогностической ценности интенсивности апоптоза, то, по нашим данным, она невысока. Возможно, это связано со спецификой изучаемой группы (большинство больных относились к III—IV стадиям рака яичника), однако, на наш взгляд, не следует переоценивать значение показателя апоптоза как клинически полезного признака. Большинство результатов по изучению запрограммированной смерти получено в экспериментальных условиях и не учитывает сложных взаимосвязанных механизмов в целостном организме. Ведь a priori можно предположить, что апоптоз интенсифицирует пролиферативные процессы в окружающих клетках; иначе не происходило бы восполнения отмерших клеток за счет компенсаторных регенеративных процессов. Таким образом, предстоит еще много работы по расшифровке механизмов апоптоза прежде, чем можно будет использовать этот показатель в практических целях.

В заключение следует отметить, что нерешенных и неясных вопросов в морфологии опухолей яичников много, однако, по нашему глубокому убеждению, решать их надо в тесном контакте с представителями всех клинических дисциплин, поскольку те или иные морфологические признаки вплоть до самых прециозных молекулярно-генетических приобретают истинное прогностическое, прикладное значение только в контексте всех клинических параметров.

## Литература

1. *Карселадзе А.И.* Морфология эпителиальных опухолей яичников. Дисс. д-р мед. наук, М.,, 1990.

2. *Benda J.A., Zaino R.* Histologic Classification of Tumors of the Ovary. GOG pathology manual. Buffalo, YN, 1994.

3. *BrodersA.C.* Carcinoma: Grading and practical application. Arch. Pathol., 1926, 2

4. Classification and staging o( malignant tumors in the female pelvis. Acat Obst. Gyneclol. Scand. 1971,50; 1-7.

5. *Dubeau L.* The cells of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium. Dogma: does the Emperor have no clothes. Gynecol. Oncol. 1999, 72; 437-442.

6. *Engelmann J., Bauer G.* How can tumor cells escape intercellular induction of apoptosis? Anticancer Res. 2000; 20(4): 2297-306.

7. *Haapsalo H., Pesonen* £., *Collan Y.* Volume Corrected Mitotic Index. Pathol. Res. Pract. 1989; 185,551-554.

8. *Karseladze A.I.* The role of the pathologist in the assessment of the effect of chemotherapy in patients with serous ovarian cancer. Eur. J. Gynecol. Oncol. V. 12 (Suppl), 115.

9. *Klemi P.J. et al.* p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 1995. 1; 76(7): 1201-1208.

10. *Lagendijk J.H. et al.* Tracing the origin of adenocarcinoma with unknown primary using immunohistochemistry: differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. Human Pathol. 1998; 29(5); 491-497.

11. *Makin O., Hickman S.A.* Apoptosis and cancer chemotherapy. Cell Tissue Res. 2000;301(1):143-152.

12. *McCluskey L.L., Dubeau L.* Biology of Ovarian Cancer. Current Opinions in Oncology. 1997;9:465-470.

13. *Meden H. et al.* Overexpression of c-erbB-2 oncogene in primary ovarian cancers: incidence and prognostic significance in 243 patients. Geburtshilfe Frauenheilkunde. 1992; 52(11): 667-673.

14. *Molina P., Torres J.V., Navarro S., Llombart-Bosch A.* Uterine Carcinoma with Serous and Choriocarcinomatous Differentiation. Int. J. Surg. Pathol. 1996; 4(1): 17—22.

15. *Nishimura M., Wakabayashi M., Hashimoto T., et al.* Papillary serous carcinoma of the peritoneum; analysis of clonality of peritoneal tumors. J. Gastroenterology. 2000; 35(7): 540-547.

16. *Oliva E., Andrada E., Pezzica E., Prat J.* Ovarian Carcinomas with Choriocarcinomatus Differentiation. Cancer. 1993, v. 72, № 8: 2441-2446.

17. *Roth L.M., Cersell D.J., Ulbright T.M.* Transitional cell carcinoma and other transitional cell tumors of the ovary. Anat. Pathol. 1996; 1: 179-191.

18. *Russe L.P.* The pathological assessment of ovarian neoplasms III Pathology. 1979, 11, 493-532.

19. *Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H.* Histological typing of ovarian tumours. Intern. Histol. Classif. of Tumours № 9, Geneva, WHO, 1973.

20. *Shimizu Y. et al.* Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. Cancer, 1998, v. 82, № 5 893-901.

21. *Sreenan J.J. et al.* Histopathologic findings in 107 uterine leiomyomas treated with leuprolide acetate compared with 126 controls. Am. J. Surg. Pathol. 1996, v. 20, № 4; 427-432.

ЧАСТЬ IV
РАК ЯИЧНИКОВ

# Глава 4
# Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников

*К.И. Жорданиа*

Проблема рака яичников является одной из самых сложных в онкологии. Усилия ученых всего мира в течение ряда десятилетий направлены на разработку этой проблемы. К настоящему времени накоплен большой научный и клинический материал, однако, несмотря на это выживаемость больных этой патологией ещё остается на весьма низком уровне, что вызывает естественный пессимизм у исследователей.

Основные причины низкой выживаемости больных злокачественными опухолями яичников кроются в бессимптомном течении заболевания на ранних его стадиях, отсутствии полноценных диагностических методик, низкой эффективности терапии и особенностях этиопатогенеза опухолей данного органа. Сложность проблемы рака яичников заключается в уникальности самой природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливает широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистотипа, то количество вариантов опухолей яичников возрастает в геометрической прогрессии. Необычность этиопатогенеза новообразований яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные опухоли обнаруживаются в забрюшинном пространстве, при выраженной диссеминацией процесса по брюшной полости, но при абсолютно неизмененных яичниках. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости неординарного подхода к изучению и терапии злокачественных опухолей яичников.

Как известно, основные роли в терапии рака яичников принадлежат трем методам лечения: хирургическому, лекарственному и лучевому.

Оперативному вмешательству в настоящее время придается первостепенное значение как самостоятельному методу и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, способствует морфологической верификации диагноза и степени дифференцировки опухоли и, что самое главное, позволяет удалить целиком или часть опухолевых тканей.

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. В последние два десятилетия объем оперативного вмешательства несколько расширился. Некоторые исследователи призывают дополнительно производить аппендэктомию, спленэктомию, резекцию пораженных отделов кишки, а также забрюшинную лимфаденэктомию.

На последней хотелось бы остановиться несколько подробней, в связи с важным прогностическим значением метастазов опухоли в лимфоузлы. Правильное определение распространенности процесса приводит к применению адекватных лечебных мероприятий и улучшению прогноза заболевания.

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных I-1I стадиями рака яичников, которые расцениваются клиницистами как «ранние стадии», при целенаправ-

лонном исследовании диагностируются метастазы в забрюшинные лимфоузлы различныхлокализаций, которые являются источниками рецидивов заболевания (рис. 4.4.1).

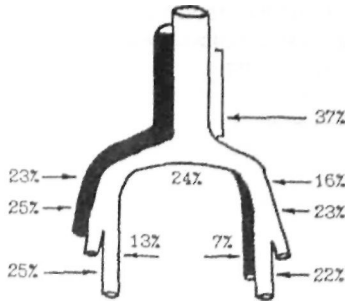



Рис. 4.4.1. Частота поражения забрюшинныхлимфоузлов при ранних стадиях рака яичника.

Исходя из этого, разработанные и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM не полностью удовлетворяют онкологов, т.к. даже, несмотря на многочисленные поправки, они остаются достаточно условными [1, 2]. Реалистически подходя к пониманию данного вопроса, можно прийти к заключению, что, вероятно, существует по крайней мере две стадии при раке яичников - истинно первая, при которой процесс ограничен яичником и вторая, при которой процесс приобрел уже системный характер. Правда, клинически определить эту грань между стадиями в настоящее время практически невозможно. А если учесть еще и возможность редко, но все же встречаемого эктопического возникновения эпителиальных злокачественных опухолей яичников, то определение стадии процесса вообще теряет свой смысл. Сложность пальпаторной и визуальной диагностики метастазов в забрюшинные лимфоузлы объясняется тем, что даже пораженные опухолью лимфоузлы бывают не увеличенными, плотно-эластической консистенции, свободно или относительно смещаемыми. Кроме того, забрюшинно насчитывается от 80 до 120 лимфоузлов и практически каждый из них может быть поражен метастазами [3, 4, 5, 6]. По данным одного из кооперативных исследований из 100 больных раком яичников у 28% с предполагаемой первой стадией и у 43% с предполагаемой второй стадией заболевания были установлены более поздние стадии процесса. Примерно такие же результаты были получены и другими исследователями [1,2, 13].

Ярко проявляется вышесказанное и клинически. Большинство исследователей отмечают достаточно высокий процент рецидивов - от 23 % у больных с «ранними стадиями» заболевания, которым была проведена операция в полном объеме. Показателен в этом плане анализ проспективного рандомизированного исследования, проведенный D.Gutrie [14]. Ниже приведены полученные данные (табл. 4.4.1).

По программе Европейской Группы по изучению рака яичников больным ранними стадиями заболевания были произведены повторные лапаротомии в сроки от 2 до 6 месяцев. При этом у 24% пациенток было выявлено метастатическое поражение [ 15]. При исследовании частоты поражения забрюшинных лимфоузлов в зависимости от гистологического строения опухоли было отмечено, что наиболее часто метастазируют недифференцированные опухоли - до 50%, серозные - 45%, светлоклеточные - 25%, муцинозные - 15%. Метастазов эндометриоидного рака отмечено не было [6].

*Таблица 4.4.1*

Частота рецидивирования при ранних формах рака яичников

| Стадия | Число больных | Количество рецидивов |
|---|---|---|
| T1A | 225 | 29 (11%) |
| T1C | 63 | 12 (12%) |
| T2A | 33 | 9 (21%) |
| T2B | 42 | 22 (34%) |
| T2C | 30 | 4 (12%) |

Mc.Govan [ 16] опубликовал данные по рестадированию у больных «ранними стадиями» и получил весьма красноречивые результаты, свидетельствующие о больших трудностях в правильной оценке распространенности процесса при первичном хирургическом вмешательстве (табл. 4.4.2).

Практически идентичные результаты были получены и в наших исследованиях, которые проявились в дальнейшем худшей выживаемостью больных этой категории (табл. 4.4.3).

К сожалению, в настоящее время используемые немногочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить пациентки с пограничными опухолями яичников - состоянием, при котором и морфологическая структура и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но рецидивы и метастазы при этой патологии хорошо известны. Высокая дифференцировка опухоли абсолютно не исключает плохой прогноз течения заболевания, с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников. Хотя метод проточной цитометрии считается наиболее объективным в настоящее время, но также может дать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из разных мест одной и той же опухоли.

При изучении влияния гистологических форм на частоту рецидивирования при ранних стадиях нами были получены следующие результаты (табл. 4.4.4).

С учетом вышеизложенного становится понятным насколько сложна правильная диагностика степени поражения опухолью при раке яичников и насколько важную роль она играет в выработке адекватной терапии. Логика подсказывает, что тотальная забрюшинная лимфаденэктомия должна приводить к лучшим результатам выживаемости, однако, те немногочисленные авторы, которые имеют достаточный опыт в проведении подобных операций, не отметили улучшения общей выживаемости, но столкнулись с целым рядом осложнений, вплоть до летальных исходов [16,17,18].

Касаясь вопроса лечебной тактики при т.н. «ранних стадиях» заболевания, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время и, вероятно, в обозримом будущем, терапия

*Таблица 4.42*

Количество случаев рестадирования **при ранних** формах рака яичника

| Стадия (число больных) | **Рестадирование (число** больных) | **Число больных с измененной** стадией |
|---|---|---|
| IA (37) | II B (3), III (3) | **6/37** (16%) |
| IB (10) | 1C (1), ИВ (1), III (1) | **3/10** (30%) |
| 1C (2) | 1C (2) | 0/2 (0%) |
| НА (4) | III (4) | 4/4 (100%) |
| ИВ (36) | НС (3), III (12) | 15/3 (39%) |
| НС (9) | III (3) | 3/9 (31%) |

*Таблица 4.13*

Выживаемость больных I—II стадиями рака яичников

| Стадия | Число больных | Умерло (%) |
|---|---|---|
| IA | 32 | 5(16) |
| IB | 2 | 0(0) |
| 1C | 12 | 3(25) |
| НА | 3 | 2(66) |
| ИВ | б | 3(50) |
| ПС | 6 | 4 (66) |
| Всего | 61 | 13 (21) |

*Таблица ААА*

**Влияние гистологической формы на частоту рецидивирования рака яичников 1-11 стадий [14]**

| Гистологическая форма | Количество больных | Количество рецидивов |
|---|---|---|
| Серозная | 128 | 33 (21%) |
| Муцинозная | 111 | 12 (10%) |
| Эндометриоидная | 103 | 20 (16%) |
| Мезонефроидная | 32 | 17 (53%) |

должна начинаться только с операции. И при этом хирурги должны стремиться к максимальному радикализму, памятуя о частоте рецидивов и метастазов при т.н. «ранних» стадиях заболевания. Учитывая это, большинство онкогинекологов склонны во втором этапе проводить дополнительно (лечебно-профилактическую) химиотерапию. Большинство авторов придерживаются следующей тактики. При опухоли яичника высокой степени дифференцировки в стадии IA, B достаточно выполнение оперативного вмешательства в объеме экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника. При этом необходимо провести тщательную ревизию органов брюшной полости и брюшины, особенно в области малого таза и диафрагмы, сделать смывы и биоптаты с различных участков брюшины для последующего морфологического исследования. При получении морфологических данных, подтверждающих IA, B стадию и высокую степень дифференцировки опухоли (G1), следует рекомендовать периодическое исследование органов малого таза и определение концентрации CA-125 в крови. При наблюдении за 656 больными с ранними стадиями рака яичников после оперативного лечения было показано, что в случае высокодифференцированной опухоли в стадии IA ни один больной не умер от прогрессирования основного заболевания. Проведение профилактической химиотерапии мелфаланом не улучшало отдаленные результаты хирургического лечения больных в стадии IA, B (GI), 5-летняя выживаемость составила 94 и 96% в контрольной группе и группе больных, получавших мелфалан, соответственно.

При низкодифференцированных опухолях в стадии IA, B или при наличии в асцитической жидкости или смывах с брюшины опухолевых клеток (стадия 1C) показано выполнение экстирпации матки с придатками и резекции большого сальника с последующим проведением профилактической химиотерапии (монохимиотерапия мелфаланом, цисплатином или комбинированная химиотерапия с включением производных платины). В настоящее время нет сведений о преимуществе того или иного препарата, монохимиотерапии или различных схем комбинированной химиотерапии при проведении адъювантного лечения при раннем раке яичников. Считается, что больным пожилого возраста можно рекомендовать лечение мелфаланом в дозе 10 мг ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней, всего 6 курсов. Большая продолжительность приема мелфалана опасна развитием длительной миелосупрессии. Больным молодого возраста при отсутствии противопоказаний можно рекомендовать лечение цисплатином в дозе 50 мг/м$^2$ каждые 3 недели всего 6 курсов. В недавно завершенном рандомизированном исследовании было показано, что частота рецидивов у больных в стадии IA, B (низкодифференцированные опухоли), получавших цисплатин, составила 10% по сравнению с 20% в контрольной группе. Было показано также, что цисплатин более эффективен в качестве адъювантной химиотерапии по сравнению с внутрибрюшинным введением радиоактивного фосфора (32P) у больных в стадии 1C, частота рецидивов составила 16 и 32% соответственно. При проведении адъювантной химиотерапии комбинацией с включением производных платины (цисплатин + циклофосфан или карбоплатин + циклофосфан) можно ограничиться 3-4 курсами с интервалом в 3 недели.

Конечно же, реалистически подходя к вопросу лечебной тактики при ранних стадиях заболевания, приходится признать, что не все больные оперируются радикально. В ряде случаев, явно рискуя, хирурги вынуждены идти навстречу пожеланиям молодых женщин, которые по тем или иным мотивам не соглашаются на радикальное оперативное лечение. В подобных случаях необходим строгий индивидуальный подход. Органосохраняющие операции возможны, но лишь при самом тщательном исследовании контрлатерального яичника, придатков, лимфатических узлов, цитологическом и гистологическом исследовании операционного материала с определением степени дифференцировки опухоли, использовании методов проточной цитометрии и других биологических параметров опухоли.

Значительно больше проблем возникает перед клиницистами при лечении больных с далеко зашедшими стадиями заболевания. Поэтому подавляющее число публикаций как отечественных, так и зарубежных авторов посвящено именно больным этой категории. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость при первичном лечении этих больных применение комбинированных или комплексных методов лечебных мероприятий. В то же время отдельные стороны и детали комбинированного лечения продолжает носить противоречивый характер в связи с большим количеством мнений различных исследователей, касающихся тактики, схем химиотерапии, этапности, длительности лечения и т.д.

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при III—IV стадиях рака яичников, уже давно пришли к выводу, что вариант «операция + химиотерапия» значительно улучшает выживаемость пациенток при сравнении с таковыми, которым на первом этапе было проведено лекарственное лечение [7, 8, 9]. Данное утверждение можно обосновать и чисто теоретически:

1) Эффективность применения фармакологических препаратов повышается с удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком;

2) Эффективность химиопрепаратов коррелирует с высокой митотической активностью малых опухолей;

3) Наименьшие остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии, в то время как при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм;

4) Удаление основных опухолевых масс приводит к относительной нормализации иммунной системы пациентки;

5) Удаляются по возможности фенотипически резистентные опухолевые клетки.

Ниже мы постараемся коротко расшифровать перечисленные критерии возможной эффективности циторедуктивных операций.

Для солидных новообразований характерен достаточно бедный кровоток, что снижает концентрацию фармпрепарата в опухолевых тканях и соответственно эффективность проводимого лечения. Особенно это проявляется в центральных областях опухоли, где часты обширные некрозы, связанные с нарушением трофики тканей. К некротическим участкам примыкают кровоснабжающиеся из мелких сосудов многочисленные особо жизнеспособные участки злокачественных тканей. Такое представление подтверждается, правда косвенно, низким содержанием свободной глюкозы и высокими уровнями молочной кислоты во внутритканевой жидкости солидных опухолей. Все это приводит к временному снижению митотической активности злокачественных клеток и в результате к снижению эффективности проводимой химиотерапии, тропной к ДНК клетки только в определенную фазу.

Для максимального эффекта большинства фармакологических агентов необходима фракция клеток с быстрым ростом, поэтому при удалении основной массы малочувствительных к химиотерапии клеток остаются более чувствительные небольшие

шпаты), обладающие способностью высокого митотического пула.

Кроме того, удаление большой массы опухоли приводит к восстановлен] сительной иммунокомпетентности организма - опухоленосителя, в первую о- счет снижения иммуносупрессии, индуцированной неоплазмой, и как следствие отмечается повышение активности клеточного иммунитета.

Как известно, целью хирургического лечения является удаление по возмож ти первичной опухоли и ее метастазов. Если полное удаление опухоли невозможно, удаляют большую ее часть. Уже давно известно, что выживаемость больных в значительной степени коррелирует с диаметром оставшихся после операции метастазов. Так, например, при размерах остаточной опухоли, которые не превышают 5 мм средняя продолжительность жизни соответствует 40 месяцам, при размерах до 1,5 см - 18 месяцам, а в группе больных с метастазами более 1,5 см всего 6 месяцам.

В связи с этим в настоящее время рекомендуются следующие стандартные положения для оперативных вмешательств.

1) *Первичная циторедуктивная операция:* операция удаления возможного объема опухоли и метастазов перед началом последующей терапии.

Первичная циторедуктивная операция является стандартом помощи при распространенном раке яичников, особенно при III стадии заболевания. Целью циторедуктивной операции должно являться полное удаление опухоли или оставление ее минимального объема по окончании операции.

Роль циторедуктивной операции при IV стадии по FIGO противоречива, но больные с только плевральным выпотом, метастазами в надключичные лимфоузлы или единичными кожными метастазами могут лечиться, как при III стадии заболевания. Не показан данный объём операции больным с метастазами в печень и легкие. С другой стороны, неоадъювантная химиотерапия является приемлемой альтернативой циторедуктивной операции при IV стадии заболевания или у больных, у которых заболевание не может быть оптимально уменьшено в связи с техническими трудностями.

2) *Промежуточная циторедуктивная операция:* операция, выполненная у больных после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2-3 курса).

Выполнение операции на данном этапе является приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной.

3) *Операция «Second look»* - диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли больным, у которых нет клинических проявлений заболевания после проведенных курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, т.к. в результате не приводит к улучшению выживаемости.

4) *Вторичная циторедуктивная операция:* большинство вторичных циторедуктивных операций выполняются при локализованных рецидивах, возникших после комбинированного лечения. Предварительный анализ показал, что кандидаты на подобные операции могут быть определены с учетом факторов прогноза. Они включают опухоли, которые рецидивируют спустя год и более после завершения первичного лечения и адекватно отвечали на проводимую химиотерапию.

5) *Паллиативные операции:* в основном производятся для облегчения состояния больной, например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса, прогрессировании заболевания.

Однако, несмотря на столь весомые аргументы в пользу операций, производимых в первом этапе, существуют и их противники, которые выдвигают целый ряд критических замечаний, с которыми нельзя не считаться [10, И, 12]. Так, например, отмечается высокий процент послеоперационных осложнений, отсрочено начало столь необходимого лекарственного лечения и, наконец, утверждается, что комбинированная химиотерапия не менее эффективна, а подчас заменяет циторедуктивную операцию.

К сожалению, рандомизированные проспективные исследования целесообразности первичного удаления опухоли еще не проводились. Однако доказана большая продолжительность жизни больных после отсроченного удаления опухоли (после 3-х курсов химиотерапии препаратами платины) по сравнению с больными, которым хирургическое лечение вообще не проводилось. Кроме того, во всех ретроспективных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных обратно пропорциональна величине остаточной опухоли к моменту начала химиотерапии [10, 11, 12].

В заключении необходимо отметить, что к настоящему времени методики и техника оперативных вмешательств при раке яичников достигли своих пределов, за небольшим исключением, в то время как лекарственное лечение стало более эффективным и продолжает совершенствоваться. Появились новые перспективные методы терапии на стыке-генетики, иммунологии, химиотерапии и лучевого лечения. Поэтому следует признать, что в скором будущем рак яичников будет являться в основном прерогативой консервативной медицины.

## Литература

1. *Berek J.S., Hacher N.F.* Staging and second-look operations in ovarian cancer. In: Alberts DS, Survit EA, eds. Ovarian cancer. Boston: Martinus Nijhoff, 1985 - 109-127.

2. *Young R.C., DeckerD.G., Wharton].T., PiverM.S., Sindelar W.F., Edwards B.K. et al.* Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250: 3072-3076.

3. *Eadson D.F., Ford D., Bishop D. T.* Breast and ovarian cancer incidence in BRCA-1-mutation carries. Am. J. Genet. 1995; Vol. 56. - P. 265-271.

4. *Plentl F. V., Friedman E.A.* Lymphatic system o( the Female Genitalia. Philadelphia: W.B. Saunders; 1971.

5. *Burghard E., Hellmuth P.,Lahousen M., StettnerH.* Pelvic Lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer.Am J Obstet Gynecol 1986; 155:315-319.

6. *Chen S.S., Lee L,* Incidence of paraaortic and pelvic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1983; 16: 95-100.

7. *Skipper H.E.* Adjuvant chemotherapy.Cancer 1978; 41: 936-40.

8. *GoldieJ.H., Goldman A.J.* Cancer Trat Rep. 1979; 63: 1727-1733.

9. *Bookman M., Berek J.S.* Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer.Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 941 -965.

10. *Hunter R. W., AlexanderN.D.E., Soutter W.P.* Am. j. Obstet. Gynecol. 1992;166:504-511.

11. *Van der Burg M.E.L.,van Lent M.,BuyseM.,Kobierska, Colombo N.,Favalli G.N.* Engl. J.Med. 1995:332:629-634.

12. *Berek J.S.* Interval debulking of epithelial ovarian cancenan interim measure. N. Engl. J. Med. 1995;332:675-677.

13. *Pao-Chen Wu et al.* Lymph node metastases and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer in Baillieres. Obstet and Gynecol. March. 1989.

14. *Gutrie D., Davy M., Phillips P.* A study of 656 patients with early ovarian cancer. Gynecol. Oncology. 17.363-369. 1984.

15. *Piver M., Barlow ]., Lele S.* Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. Obstet. Gynecol. 1978. 52. 100-104.

16. *Mc Govan L., Lester L., Norris H.* Mistaging of ovarian cancer. Obstet. Gynecol. 1985.

17. *D. Addato F., Lanza A., Re A.* Pelvic and paraaortic lymphadenectomy complications. Panminerva Medica. July-September 1988.

18. *Debiasi E., Papadia S.I.* Limfocele pelvico: una complicanza della chirurgia radicale. Minerva Genecoloqica 1964. 16:67.

19. *Ferquson J.,Maclure J.* Lymphocele following lymphadenectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1961:82:783.

# Глава 5
# Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы

**Af.fi.** ***Стенина***

Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства больных, страдающих раком яичников. Практически только в случае высокодифференцированных опухолей 1А,В стадий можно ограничиться оперативным вмешательством, которое обеспечивает 5-летнюю выживаемость, равную 95% и более [16,51,56]. При этих же стадиях, но с признаками высокого риска рецидивирования (табл. 4.5.1), у 35-60% больных после оперативного лечения развиваются рецидивы, что диктует необходимость проведения ***адъювантной*** лекарственной терапии в этой группе пациенток. Начиная с 1С стадии, в связи с заведомой нерадикальностью хирургического лечения всем больным показано проведение ***лечебной*** химиотерапии [48, 56]. Критерии оценки риска рецидивирования представлены в табл. 4.5.1.

При наличии хотя бы одного из перечисленных выше признаков высокого риска рецидивирования процесс должен рассматриваться как прогностически неблагоприятный. С неблагоприятным прогнозом ассоциируются также серозные аденокарциномы, в то время как эндометриоидные опухоли имеют лучший прогноз, а муцинозные и светлоклеточные занимают промежуточное положение. В настоящее время в качестве возможных прогностических маркеров изучаются плоидность ДНК, морфометрические параметры опухолевых клеток, Ki-67, p53, HER-2/neu.

По целому ряду причин точную стадию заболевания у большинства больных раком яичников при отсутствии явных признаков диссеминации процесса не удается установить даже после хирургического вмешательства, поскольку чаще всего во время операции не выполняются забрюшинная лимфаденэктомия (или биопсия забрюшинных лимфоузлов) и даже такие технически несложные манипуляции, как биопсии брюшины и смывы с нее; нередко отсутствует информация о степени дифференцировки опухолевых клеток. Поданным различных авторов, лишь от Юдо 54% больных раком яичников подвергаются диагностическим манипуляциям надлежащего объема и качества и получают лекарственное лечение, соответствующее реальной стадии заболевания [31, 34, 51].

*Таблица 4.5.1*

**Критерии оценки риска рецидивирования у больных раком яичников [49, 55]**

| **Низкий риск рецидивирования** | **Высокий риск рецидивирования** |
|---|---|
| Степень дифференцировки 1 и 2 | Степень дифференцировки 3 |
| Капсула интактна | Капсула вовлечена в опухолевый процесс |
| Отсутствие опухоли из наружной поверхности яичника | Наличие опухоли на наружной поверхности яичника |
| Отрицательный цитологический результат в биоптатах брюшины | Положительный цитологический результат в биоптатах брюшины |
| Асцит отсутствует | Асцит имеется |

Это приводит к тому, что на практике хирурги редко ограничиваются только оперативным вмешательством и даже при самых ранних стадиях и высокой степени дифференииировки опухоли предпочитают «на всякий случай» проводить профилактическую химиотерапию [1, 34, 42].

## Значение производных платины

Известно около двух десятков препаратов, обладающих активностью при раке яичников. Производные платины являются одними из наиболее эффективных цитостатиков и составляют основу лекарственного лечения больных раком яичников. При диссеминированном процессе эффективность цисплатина равна примерно 30% у ранее леченных больных и 60-70% у больных, не получавших химиотерапии, при этом у 15-20% из них удается достичь полных регрессий [22].

Данные, касающиеся оптимальных режимов *адъювантной химиотерапии,* немногочисленны из-за объективных сложностей в построении корректного дизайна такого рода исследований (малочисленность группы больных с истинно ранними стадиями, трудности в стадировании, о которых говорилось выше, необходимость длительного наблюдения в силу относительно невысокой частоты рецидивирования в этой группе больных). Bolis с соавт. обобщили результаты двух мультицентровых исследований с участием в общей сложности 271 пациентки. В первом исследовании в группе больных с IA и IB стадиями и 2-3 степенью дифференцировки проведено изучение эффективности монотерапии цисплатином в сравнении с контрольной группой, в которой больные наблюдались без лечения. Во втором исследовании монотерапия цисплатином сравнивалась с интраперитонеальным введением $^{32}P$ у больных с IA, IB и 1C стадиями. В обоих исследованиях показатели безрецидивной выживаемости были выше в группе больных, получавших цисплатин, при этом показатели общей выживаемости существенно не различались. Возможно, причина этого заключается в том, что больным из группы наблюдения и интраперитонеального введения $^{32}P$ в дальнейшем при прогрессировании назначался цисплатин [11].

В исследовании GOG-95 с участием 205 больных ранним раком яичников с высоким риском рецидивирования также были получены более высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе системной химиотерапии (циклофосфамид 1 г/м$^2$ + цисплатин 100 мг/м$^2$, 3 курса с интервалом 3 недели) по сравнению с интраперитонеальным введением $^{32}P$ (77% и 66% соответственно). Снижение риска рецидивирования составило 31 % [57].

Ни в одном из исследований не были получены статистически значимые различия в общей выживаемости, и с учетом лучших показателей безрецидивной выживаемости, а также, принимая во внимание осложнения, связанные с интраперитонеальным введением $^{32}P$, системная химиотерапия была рекомендована как стандарт адъювантного лечения [20]. Согласно последним рекомендациям ESMO рекомендуемыми схемами являются монотерапия карбоплатином (AUC 5-6) 6 курсов с интервалом 3 недели или комбинация карбоплатина (или цисплатина) с паклитакселом [18]. Пожилым больным можно рекомендовать монотерапию мелфаланом (0,2 мг/кг/день в 1-5 дни каждые 28 дней, 6 курсов) [2].

В настоящее время значение адъювантной химиотерапии оценивается в рандомизированных исследованиях в сравнении с группой наблюдения (без лечения). Кроме того, изучается эффективность различных по продолжительности режимов (3 курса в сравнении с 6 курсами).

Стандартом химиотерапии ***первой линии*** при раке яичников также являются производные платины и комбинации на их основе, которые позволяют значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с бесплатиновыми режимами, особенно у больных с небольшими размерами остаточной опухоли (табл. 4.5.2) [36].

***Включение платиновых производных в схемы первой линии химиотерапии при раке яичников является обязательным.*** С сожалением приходится констатировать, что в России таким больным нередко все еще назначаются бесплатиновые комбинации. ***Такое лечение не может считаться адекватным!***

Существенным недостатком первого платинового производного цисплатина являются нефро- и нейротоксичность, а также выраженная эметогенность. Эти проблемы в известной степени удалось решить с появлением платинового производного второго поколения - карбоплатина. Эквивалентные дозы карбоплатина (4:1 в соотношении с цисплатином) позволяют получить примерно равную с цисплатином эффективность при меньшей токсичности, за исключением гематологической. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Калверта (AUC 5-7) обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и токсичности лечения [7, 45].

Равная эффективность карбоплатина и цисплатина при лечении эпителиальных опухолей яичников была подтверждена в нескольких рандомизированных исследованиях (табл. 4.5.3), и с учетом более благоприятного терапевтического индекса карбоплатин признан препаратом выбора при лечении больных раком яичников.

До появления таксанов, о которых будет сказано ниже, стандартными комбинациями химиотерапии первой линии были режимы с включением производных платины и алкилирующих агентов, в частности цисплатин + циклофосфан (75/750 мг/м$^2$) и карбоплатин + циклофосфан (AUC=5/750 мг/м$^2$).

Учитывая большое значение производных платины в лекарственном лечении рака яичников, чрезвычайно интересным и перспективным представляется появление платинового производного третьего поколения оксалиплатина. Этот препарат уже показал эффективность в монотерапии, а также в комбинациях у ранее леченных больных, продемонстрировав ограниченную перекрестную резистентность с цис- и карбоплатином. Результаты сравнительного мультицентрового исследования 1l—III фаз по изучению

*Таблица 4.52*

**Эффективность платиносодержащих и бесплатиновых режимов химиотерапии распространенного рака яичников [27, 38]**

| Параметр | Исследование GOG 22 | | Исследование GOG 47 | |
|---|---|---|---|---|
| | L-PAM* | AC** | AC** | PAC*** |
| Количество больных | 64 | 72 | 120 | 107 |
| Объективные эффекты (полные + частичные регрессии) | 37% | 49% | 48% | 76% |
| Полные регрессии | 20% | 32% | 26% | 51% |
| Полные регрессии, подтвержденные морфологически | - | - | 3% | 12% |
| Продолжительность эффектов | 8 мес | 10 мес | 9 мес | 15 мес |
| Средняя продолжительность жизни | 12 мес | 14 мес | 16 мес | 20 мес |

Ч-РАМ - мелфалан 0,2 мг/кг/день per os в 1-5 дни каждые 4-6 нед, 10 курсов.

** АС -доксорубицин 50 мг/м$^г$ + циклофосфамид 500 мг/м$^2$, в/в, каждые 3 нед, 8 курсов.

*** РАС- цисплатин 50 мг/м$^2$ + доксорубицин и циклофосфамид в дозах, аналогичных режиму АС в/в, каждые 3 нед 8 курсов.

*Таблица 4.53*
Сравнение эффективности комбинаций на основе карбоплатина и цисплатина у больных раком яичников

| Исследование и режим | Эффективность | Продолжительность жизни |
|---|---|---|
| Alberts [7], 342 больных<br>Карбоплатин 300 мг/м$^2$<br>Циклофосфамид 600 мг/м$^2$ 1 раз в 4 нед<br>vs.<br>Цисплатин 100 нг/м$^г$<br>*Циклофосфамид 600 мг/м** | ПР Клин.* - 34%<br>ПР Морф.** - 12%<br><br>ПР Клин. - 27%<br>ПР Морф. - 7% | 20 мес<br><br>17 мес |
| Ten Bokkel [53] 339 больных<br>Циклофосфамид 100 мг/м$^г$ per os 14-28 дни<br>Гексаметилмеламин 150 мг/м$^2$ 14-28 дни<br>Доксорубицин 35 мг/м в/в 1 день<br>Карбоплатин 350 мг/м$^2$ в/в 1 день<br>vs.<br>Циклофосфамид 100 мг/м$^г$ per os 14-28 дни<br>Гексаметилмеламин 150 мг/м 14-28 дни<br>Доксорубицин 35 мг/м$^2$ в/в 1 день<br>*Цисплатин 20 мг/м' в/в 1-5 дни* | ПР Клин. - 24%<br><br><br><br><br>ПР Клин. - 23% | 107 нед<br><br><br><br><br>108 нед |
| Pater [41] 447 больных<br>йрбоплатин 300 мг/м$^2$1 раз в 4 нед<br>Циклофосфамид 600 мг/м$^2$ 1 раз в 4 нед<br>vs.<br>Цисплатин 75 мг/м$^2$1 раз в 4 нед<br>*Циклофосфамид 600* мг/м' *1 раз в 4 нед* | ПР Морф. - 13%<br><br><br>ПР морф. - 18% | 24 мес<br><br><br>23 мес |
| Edmondson [17] 103 больных<br>гарбоплатин 150 мг/м$^2$1 раз в 4 нед<br>Циклофосфамид 1000 мг/м$^2$1 раз в 4 нед<br>vs.<br>Цисплатин 60 мг/м$^2$1 раз в 4 нед<br>*Циклофосфамид 1000 мг/м' 1 раз в 4 нед* | - | 20 мес<br><br><br>27 мес |

* клин. ПР - клинически полная регрессия.
** морф. ПР - морфологически полная регрессия

эффективности комбинации оксалиплатина с циклофосфамидом (ОС) (130/1000 мг/м$^2$ в/в 6 курсов с интервалом 3 нед.) в сравнении с режимом РС (цисплатин + циклофосфан ЮО/ЮОО мг/м$^2$ в/в 6 курсов с интервалом 3 нед.) опубликованы в материалах ASCO 2000 г. В исследовании приняли участие 177 больных ПС—IV стадий. Согласно полученным данным, эффективность сравнивавшихся режимов существенно не различалась (средняя продолжительность безрецидивного периода в обеих группах составила 13 мес, средняя продолжительность жизни - 36 мес. в группе ОС и 25 мес. - в группе РС). Между тем, было отмечено значительное преимущество комбинации с включением оксалиплатина с точки зрения токсичности: анемия III—IV' ст. и потребность в гемотрансфузиях, а также лейкопения III—IV ст. и тошнота III—IV ст. встречались значительно реже в группе больных, получавших комбинацию ОС [32]. Таким образом, оксалиплатин, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения как компонент химиотерапевтических режимов, использующихся при лечении рака яичников.

## Значение антрациклинов

В схемы химиотерапии первой линии при раке яичников нередко включается доксорубицин. Этот препарат был одним из основных компонентов «доплатиновых»

режимов, однако, значение его в терапии рака яичников до сих пор окончательн определено. С одной стороны, в рандомизированном исследовании GOG-52 с участием 349 больных не было выявлено каких-либо преимуществ комбинации PAC по сравнению с PC (табл. 4.5.4).

С другой стороны, мета-анализ результатов четырех рандомизированных исследований с участием в общей сложности 1194 больных показал, что добавление доксорубицина к платиновому производному и алкилирующему агенту приводит к статистически значимому улучшению показателей выживаемости [6]. Более высокая дозовая интенсивность лечения при назначении комбинации PAC в трех из четырех проанализированных исследованиях не позволила сделать однозначных выводов и рекомендовать доксорубицин в качестве обязательного компонента схем химиотерапии первой линии. В связи с повышенным риском развития симптомов кардиотоксичности препарат не следует использовать у пожилых больных, а также у пациенток с сопутствующей сердечной патологией [4].

Изучение роли антрациклинов в лечении рака яичников продолжается. В частности, опубликованы предварительные результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивается эффективность и токсичность комбинаций «карбоплатин + паклитаксел» и «карбоплатин + паклитаксел + эпирубицин». Небольшой срок наблюдения пока не позволяет оценить отдаленные результаты этих режимов, в частности длительность безрецидивного периода. Что же касается токсичности, то комбинация с включением эпирубицина оказалась более миелотоксичной и чаще вызывала фебрильные нейтропении, а также мукозиты и тошноту, что было причиной увеличения интервалов между курсами лечения [25].

## Значение таксанов

Появление этой группы препаратов стало заметным событием в лечении целого ряда солидных опухолей, в том числе рака яичников. Как уже говорилось выше, общепринятыми схемами химиотерапии 90-х годов были комбинации платиновых производных с алкилирующими агентами. В 1996 г. в рандомизированном исследовании GOG, а в дальнейшем в Европейско-канадском исследовании было показано, что замена циклофосфана на паклитаксел в комбинации с цисплатином позволяет существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком яичников (табл. 4.5.5). Эти исследования несколько различались по дизайну, и, в первую очередь, это касалось доз и режимов введения паклитаксела: 135 мг/м$^2$ в виде 24-часовой инфузии в исследовании GOG и 175 мг/м$^2$ в виде 3-часовой инфузии в Европейско-Канадском исследовании. Короткая инфузия более высокой дозы

*Таблица 4.5.4*

**Эффективность комбинаций PC и PAC у больных III стадией рака яичника с минимальной резидуальной болезнью** [38]

| **Показатель** | **PAC*** | PC** |
|---|---|---|
| Количество больных | 173 | 176 |
| Ранние рецидивы | 19 | 30 |
| Морфологические ПР | 45 (26%) | 42 (24%) |

*PAC: цисплатин 50 мг/м$^2$ +доксорубицин 50мг/м + циклофосфамид 500 мг/м в/в 1 раз в 3 нед 8 курсов;
**PC: цисплатин 50 мг/м$^2$ + циклофосфамид 1000 мг/м$^2$ в/в 1 раз в 3 нед 8 курсов.

*Таблица 4.5.5*

Эффективность паклитаксела и комбинаций с его участием при раке яичников

| Исследования | Количество больных | Эффективность | Время до прогр. | Продолжительность жизни |
|---|---|---|---|---|
| J0G-111 [35] | | | | |
| Цисплатин 75 мг/V в/в<br>Паклитаксел 135 мг/м$^2$ 24 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 184 | 73% | 18 мес | 38 мес |
| Цисплатин 75 мг/м$^2$ в/в<br>Циклофосфан 750 мг/м$^2$ 24 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 202 | 66% | 13 мес | 24 мес |
| Европейско-канадское исследование [43, 44] | | | | |
| Цисплатин 75 мг/м$^2$ в/в<br>Паклитаксел 175 мг/м$^2$ 3 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 330 | 77% | 16,6 мес | 35 мес |
| Цисплатин 75 мг/м$^2$ в/в<br>Циклофосфан 750 мг/м$^2$ 24 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 338 | 66% | 12 мес | 25 мес |
| 30G-132 [33] | | | | |
| Цисплатин 100 мг/м$^2$ в/в<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 200 | 74% | 16,4 мес | 30,2 мес |
| Паклитаксел 200 мг/м$^2$ 24 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 213 | 46% | 11,4 мес | 25,9 мес |
| Цисплатин 75 мг/м$^2$ в/в<br>Паклитаксел 135 мг/м$^2$ 24 ч<br>Каждые 3 нед 6 курсов | 201 | 72% | 14,1 мес | 26,6 мес |

паклитаксела индуцировала большую частоту периферической нейропатии 3-4 ст.: 24 и 4% соответственно.

В дальнейшем была продемонстрирована высокая активность и хорошая переносимость комбинации паклитаксела и карбоплатина [12], и, благодаря возможности амбулаторного применения, этот режим стал популярным среди практических онкологов еще до получения данных соответствующих рандомизированных исследований, подтвердивших не только его эквивалентность режиму «паклитаксел + цисплатин», но и более выгодный профиль токсичности [13, 40].

Несколько неожиданными стали результаты исследования GOG-132, в котором комбинация цисплатина и паклитаксела сравнивалась с монотерапией каждым из этих препаратов, которые использовались в более высоких дозах, чем в комбинации. Эффективность паклитаксела (200 мг/м$^2$,24-часовая инфузия) была существенно ниже, чем цисплатина (100 мг/м$^2$) и их комбинации (135 и 75 мг/м$^2$ соответственно) (табл. 4.5.5). При этом общая выживаемость больных существенно не различалась, что, вероятно, объясняется перекрестным назначением в качестве химиотерапии второй линии препаратов, не использовавшихся в первой линии (так называемый «cross-over»).

Значение паклитаксела в лечении распространенного рака яичников оценено еще в одном крупном рандомизированном исследовании ICON-3 при участии 2074 пациенток, которые получали лечение в 130 клиниках 8 стран. В рамках этого протокола комбинация паклитаксела и карбоплатина сравнивалась с контролем, в качестве которого были выбраны режим CAP или монотерапия карбоплатином. Оценивались длительность

безрецидивного периода и продолжительность жизни, а также проявления токсичности. При медиане наблюдения 51 мес. не было выявлено существенных различий в длительности безрецидивного периода (17,3 мес. - для режима «паклитаксел + карбоплатин» и 16,1 мес. - в контрольной группе) и продолжительности жизни (36,1 мес. и 35,4 мес. в группах «паклитаксел + карбоплатин» и контрольной соответственно). Комбинация «паклитаксел + карбоплатин» чаще вызывала алопецию, лихорадку и сенсорную нейропатию по сравнению с монотерапией карбоплатином; частота полинейропатии при использовании таксан-содержашего режима была выше и при сравнении с режимом CAP. Последний же чаще, по сравнению с режимом «паклитаксел + карбоплатин», вызывал лихорадку. На основании полученных данных авторы считают карбоплатин и режим CAP не менее эффективными по сравнению с комбинацией «паклитаксел + карбоплатин», при этом минимальная токсичность монотерапии карбоплатином делает этот препарат предпочтительным в первой линии химиотерапии диссеминированного рака яичников [47].

Второе таксановое производное — доцетаксел также обладает противоопухолевой активностью при раке яичников, а эффективность его в комбинации с производными платины в терапии первой линии составляет 74-84% [21,24]. Рандомизированное сравнение режимов «паклитаксел + карбоплатин» и «доцетаксел + карбоплатин» не выявило существенных различий в эффективности (62 и 66% объективных эффектов; медиана безрецидивного периода - 15,4 и 15,1 мес; 18-месячная выживаемость - 76,5 и 73,5% соответственно). Эти данные позволяют говорить о паклитакселе и доцетакселе как о равно эффективных препаратах при лечении этой категории больных. Что касается токсичности, то режим с паклитакселом чаще вызывал развитие периферической полинейропатии, а комбинация с доцетакселом была более миелотоксичной [52, 53].

Таким образом, таксаны, несомненно, являются эффективными при раке яичников препаратами, при этом разница между двумя представителями этой группы касается исключительно спектра токсичности. Вместе с тем, данные последних рандомизированных исследований заставляют более сдержанно оценивать возможности этой группы цитостатиков в улучшении результатов лечения рака яичников и не позволяют столь категорично высказываться о необходимости их использования в первой линии химиотерапии.

## Дозовая интенсивность и продолжительность лечения

Важным фактором успешного лечения, наряду с правильным выбором лекарственной комбинации, является соблюдение оптимальной интенсивности химиотерапии, позволяющей сбалансировать токсичность и эффективность лечения. С одной стороны, необоснованное уменьшение числа курсов и/или доз химиопрепаратов, а также увеличение интервалов между курсами может привести к ухудшению результатов лечения. Ретроспективный анализ многочисленных работ показал, что с повышением доз цитостатиков в режимах комбинированной химиотерапии или дозы цисплатина при проведении монотерапии улучшаются непосредственные и отдаленные результаты лечения. Однако данная закономерность была справедлива для дозовых режимов цисплатина от 6 до 12 мг/м$^2$/нед. или 36 мг/м$^2$ каждые 3 нед., что, кстати, значительно меньше, чем традиционно используемые в клинике дозы (50-100 мг/м$^2$ каждые 3 нед.). Дальнейшее изучение этого вопроса показало, что корреляция «доза-эффект» существует в пределах от 15 до 25 мг/м'-/нед. (или от 45 до 75 мг/м$^2$ 1 раз в 3 нед.), и дальнейшее повышение дозы не приводит к улучшению результатов лечения [26, 27].

Эти закономерности были подтверждены результатами соответствующих сравнительных исследований GOG. В одном из них 458 пациенток рандомизированно получали более интенсивный (цисплатин 100 мг/м$^2$ и циклофосфан 1000 мг/м$^2$1 раз в 3 нед., всего 4 курса) и менее интенсивный (цисплатин 50 мг/м$^2$ и циклофосфан 500 мг/м$^2$ каждые 3 нед., всего 8 курсов) режимы. Суммарные дозы препаратов в обеих группах были одинаковыми, однако интенсивность их введения соотносилась как 2:1. Общая эффективность лечения в группах низких и высоких доз составила соответственно 65 и 59%, частота полных клинических регрессий - 26 и 27% (разница статистически не значима); не было выявлено также различий в продолжительности безрецидивного интервала и общей выживаемости [30].

Во втором исследовании было проведено сравнение двух дозовых режимов введения цисплатина: 50 мг/м$^2$/нед. в течение 9 нед. и 75 мг/м$^2$ 1 раз в 3 нед., всего 6 курсов. Суммарная доза препарата была одинаковой и составила 450 мг/м$^2$ в обеих группах, однако при еженедельном введении дозовая интенсивность была выше. Анализ результатов лечения не выявил существенных различий в эффективности, в том числе частоте полных морфологических регрессий, а также продолжительности безрецидивного периода и общей выживаемости [15].

Что касается высокодозной химиотерапии, то пока не получено убедительных данных, свидетельствующих о целесообразности использования этого метода при распространенном раке яичников.

Соблюдение оптимальной периодичности лечения также является важной составной частью успеха лекарственной терапии. Большинство используемых при раке яичников химиотерапевтических режимов предусматривают интервал между курсами, равный трем, реже - четырем неделям. Увеличение интервала может и должно производиться в соответствии с четкими медицинскими показаниями. Наиболее частой причиной увеличения промежутка между курсами являются признаки токсичности, чаще всего - сохраняющиеся к моменту начала очередного цикла нейтро- и/или тромбоцитопения. Уместно напомнить, что абсолютное число нейтрофилов, равное $1{,}5x10^9$/л, и тромбоцитов, равное $100x10^9$/л, является достаточным для проведения очередного курса лечения.

Что касается редукции доз, то при использовании стандартных режимов эта мера, как правило, не требуется, за исключением серьезной гематологической токсичности (нейтро- и/или тромбоцитопения III—IV степени), осложненной лихорадкой и/или геморрагическим синдромом, что чаще наблюдается при использовании карбоплатина в дозах AUC=6,5-7. Явления нефро- и нейротоксичности, как правило, не достигают выраженной степени и не требуют коррекции доз.

С проблемой оптимальной дозовой интенсивности перекликается и вопрос о рациональной продолжительности лечения. Следует сразу сказать, что сегодня в этом вопросе нет единого мнения. Считается, что минимальный объем лечения, достаточный для элиминации чувствительного опухолевого клона, составляет 6 курсов. Как правило, уже к 4-му курсу химиотерапии удается достичь максимального противоопухолевого эффекта, в том числе и нормализации СА-125, после этого проводят 2 консолидирующих цикла [2, 4].

Наряду с этим, согласно данным ретроспективного анализа, более продолжительное лечение обеспечивало лучшую выживаемость: продолжительность жизни была равна 30 и 15 мес. при проведении 12 и 6 курсов химиотерапии соответственно [49]. Правда, пока эти данные не подтверждены современными рандомизированными исследованиями.

Как бы там ни было, в каждом конкретном случае требуется индивидуальный подход. Например, если лечебный эффект нарастает от курса к курсу, а полная регрессия с нормализацией маркера СА-125 к 6-му циклу еще не достигнута, объем лечения может

Оыпь расширен до 8 и даже 10 курсов при условии удовлетворительной переносимости. Наоборот, если лечебный эффект оценивается как стабилизация, то увеличивать об лечения свыше 6 курсов нецелесообразно, так как это приведет исключительно к усилению токсичности. В этом случае лечение следует прекратить до появления признаков прогрессирования или сразу же перейти ко второй линии химиотерапии.

## Монохимиотерапия или полихимиотерапия?

Сегодня при проведении индукционной химиотерапии предпочтение по-прежнему отдается комбинированным режимам. В 1991 г. на основании данных рандомизированных исследований Advanced Ovarian Cancer Trialists Group был сделан вывод о преимуществе комбинированной химиотерапии с включением цисплатина перед монотерапией цисплатином в тех же дозах [39]. Это согласуется с нашими представлениями о гетерогенности опухоли, разные клоны которой могут быть чувствительны к различным цитостатикам.

Однако если предположить, что опухоль более чувствительна к какому-то одному компоненту комбинации, например, платиновому производному, становится очевидным, что остальные препараты, в силу суммирования побочных эффектов, делают лечение более токсичным и вынуждают снижать дозу наиболее активного компонента [3]. В последние годы это предположение находит подтверждение в некоторых сравнительных исследованиях, в которых монорежимы с использованием производных платины если и не обеспечивали более высокие результаты лечения, то, как правило, не уступали комбинациям цитостатиков, обладая в большинстве случаев лучшей переносимостью.

Выше мы уже упоминали исследование GOG-132, в котором монотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м$^2$ не уступала по эффективности комбинации «паклитаксел + цисплатин» 135/75 мг/м$^2$.

В рандомизированном исследовании ICON-2 с участием 1536 больных сравнивалась эффективность монотерапии карбоплатином (AUC>5) и режима РАС (50/50/500 мг/м$^2$): время до прогрессирования (15,5 и 17,0мес. соответственно) и продолжительность жизни (33 мес. в обеих группах) существенно не различались [46].

В исследовании GIGOG комбинированные режимы СР и РАС, хотя и продемонстрировали достоверно лучшие непосредственные результаты по сравнению с монотерапией цисплатином, различия в выживаемости не достигли статистической значимости [22].

В исследовании ICON-3, на которое мы ссылались выше, монотерапия платиновым производным карбоплатином также не уступала по эффективности комбинациям САР и «карбоплатин + паклитаксел» и была менее токсичной [47].

Различия в дозовой интенсивности введения отдельных препаратов в некоторых из этих исследований пока не позволяют сделать окончательный вывод о предпочтительности монорежимов, и сегодня стандартными схемами химиотерапии первой линии при раке яичников по-прежнему являются комбинации цитостатиков.

## Интраперитонеальное введение препаратов

Этот метод лекарственной терапии рака яичников используется около 20 лет и первоначально применялся при лечении больных с рецидивами. Фактически такой вариант введения препаратов можно рассматривать как попытку интенсификации химиотерапии за счет повышения концентрации лекарства в брюшной полости. Однако эффект при

интраперитонеальном введении реализуется только в поверхностном слое опухоли, поэтому при больших опухолевых массах использовать этот метод нецелесообразно. Кроме того, введение препаратов в брюшную полость не исключает системного воздействия, что необходимо учитывать при прогнозировании токсических эффектов (5).

При небольших (<.5 мм) размерах опухолевых узлов с помощью этой технологии (преимущественно с использованием цисплатина) удалось достичь полных лечебных эффектов у 35% больных с рецидивами [29].

По данным рандомизированного исследования при интраперитонеальном введении цисплатина в сочетании с внутривенным введением циклофосфана у больных после циторедуктивной операции (при остаточных опухолевых массах <2 см в диаметре) продолжительность жизни была больше, а токсичность меньше по сравнению с внутривенным введением обоих препаратов [8].

Современные лекарственные режимы с включением таксанов были использованы в исследовании GOG, в котором приняли участие больные, перенесшие циторедуктивную операцию (с остаточными опухолевыми массами £1 см). В экспериментальной группе лечение предполагало проведение 2 курсов монотерапии карбоплатином (AUC 9) с последующим введением паклитаксела в дозе 135 мг/м$^2$ внутривенно (24-часовая инфузия) и цисплатина в дозе 100 мг/м$^2$ интраперитонеально. В контрольной группе больные получали паклитаксел (135 мг/м$^2$, 24-часовая инфузия) и цисплатин (75 мг/м$^2$) внутривенно. Промежуточный анализ показал существенное увеличение длительности безрецидивного периода в группе больных, получавших цисплатин интраперитонеально (27,6 мес. и 22,5 мес. соответственно, p=0,020); различия в общей выживаемости (52,9 мес. и 47,6 мес.) не достигли статистической значимости (p=0,056). Токсичность была выше в экспериментальной группе главным образом за счет миелосупрессии, обусловленной введением карбоплатина, при этом 19% больных этой группы не смогли получить более двух курсов лечения [28].

Паклитаксел, входящий в стандартные комбинации химиотерапии первой линии при раке яичников, обладает противоопухолевой активностью и при интраперитонеальном введении [19]. Значение такого способа введения препарата оценено в рандомизированном исследовании GOG 172, в котором участвовали больные с остаточными опухолевыми массами < 1 см. В экспериментальной группе схема лечения предполагала внутривенное введение паклитаксела (135 мг/м$^2$, 24-часовая инфузия) с последующим интраперитонеальным введением цисплатина (100 мг/м$^2$) в 1-й день и интраперитонеальным введением паклитаксела (60 мг/м$^2$) на 8-й день. В контрольной группе больные получали оба препарата в меньших дозах (паклитаксел 135 мг/м$^2$, 24-часовая инфузия и цисплатин 75 мг/м$^2$) внутривенно. Курсы повторялись каждые 3 недели. Статистически значимое увеличение длительности безрецидивного периода было получено в группе с интраперитонеальным введением паклитаксела (24,3 мес. и 19,3 мес; p=0,029). В этой же группе отмечена и более высокая токсичность лечения, в частности большая частота лейко- и тромбоцитопений, инфекционных осложнений, а также неврологических, метаболических и гастроинтестинальных побочных реакций 1I1-IV ст. выраженности [9].

Таким образом, сегодня мы располагаем данными как минимум трех рандомизированных исследований, в которых показаны преимущества внутрибрюшинной химиотерапии в плане увеличения безрецидивной выживаемости, причем в одном из исследований такой метод введения оказался еще и менее токсичным. В то же время обращает на себя внимание явное различие дозовой интенсивности лечения в контрольных и экспериментальных группах, что и вызывает наибольшее число критических замечаний. Кроме того, ряд исследователей полагает, что внутрибрюшинная химиотерапия является недостаточным методом контроля экстраперитонеальных проявлений болезни.

в частности в забрюшинных лимфоузлах, которые, поданным различных авторов, пора* жаются у 20-40% больных с предполагаемой ранней стадией процесса. Немаловажным фактором являются также технические сложности, связанные с введением цитостатиков в брюшную полость. Наконец, окончательные выводы о преимуществах того или иного метода лечения должны базироваться на бесспорных данных, свидетельствующих о способности нового метода лечения увеличивать продолжительность жизни больных без существенного усиления токсичности. Все это, вместе взятое, пока не позволяет считать внутрнбрюшинную химиотерапию стандартом лечения больных с минимальной остаточной опухолью. Этот метод остается по-прежнему экспериментальным [54].

## Новые лекарственные препараты

В последние годы появилось много новых лекарственных препаратов, эффективных при раке яичников. Наиболее перспективными представляются гемцитабин, липосомальный доксорубицин, топотекан, которые оцениваются в настоящее время в первой линии химиотерапии распространенного рака яичников. В качестве примера можно привести режимы с включением гемцитабина, продемонстрировавшие высокую противоопухолевую активность при умеренной токсичности. В двух нерандомизированных исследованиях эффективность комбинации гемцитабина (1250 мг/м$^2$ в 1 и 8 дни) с цисплатином (75 мг/м$^2$ в 1 день) составила 48 и 64,9% при медиане продолжительности ремиссии 10,4 и 16,9 мес. и жизни 20,7 и24мес.[Ю, 14]. Режим с включением гемцитабина (1000 мг/м$^2$ в 1 и 8 дни), цисплатина(70мг/м$^2$в 1 день) ипаклитаксела (80 мг/м$^2$ в 1 и 8 дни) позволил получить объективные противоопухолевые эффекты у 85% больных, в т.ч. у 15% - полные регрессии [23]. Безусловно, все новые режимы нуждаются в прямом сравнении со стандартными схемами, прежде чем они будут рекомендованы в качестве первой линии химиотерапии рака яичников.

## Заключение

Правильный выбор лекарственного режима и соблюдение основных принципов химиотерапии позволяют достичь объективных противоопухолевых эффектов у 70-80% больных раком яичников со средней продолжительностью ремиссии 12 мес. Еще раз подчеркнем, что режим химиотерапии первой линии обязательно должен включать платиновое производное, в противном случае он не может быть признан адекватным. По-прежнему предпочтение отдается комбинированным схемам. Согласно рекомендациям ESMO схемами выбора являются комбинации платиновых производных (карбоплатина или цисплатина) с паклитакселом [48]. Кроме того, могут быть использованы режим CAP (500/50/50 мг/м$^2$), а также монотерапия карбоплатином (AUC-5-7 1 раз в 3 нед.) или цисплатином (100 мг/м$^2$1 раз в 3 нед. или 50 мг/м$^2$ еженедельно).

## Литература

1. *Верморкен Я.* Эпителиальный рак яичников: состояние проблемы. / / Материалы второй ежегодной конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей».-М., 1998.-с. 85-88.

2. *Тюляндин С.А.* Рак яичников. - М., 1996. - 63 с.

3. *Тюляндин С.А.* Рак яичников: вчера, сегодня, завтра. / / Материалы конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». - М., 1997. - 66-70.

4. *Тюляндин С.А.* Выбор химиотерапии первой линии у больных распространенным раком яичников. // Вопр. онкол. - 1999. - Т. 4. - С. 16-20.

5. *УрманчееваА.Ф.* Современная химиотерапия рака яичников. // Практическая онкология; - т.3. №4. - 2002. - 295-304.

6. *A'Hern R.P., Gore M.E.* Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. / / J. Clin. Oncol. - 1995. - Vol. 13. - P. 726-732.

7. *Alberts D.S., Green S.J., Hannigan E.V. et al.* Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer. / / J . Clin. Oncol. - 1992. - Vol. 10. - P. 706-717.

*8. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide vs. intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 335: 1950-1955. - 1996.

9. *Armstrong D.K.,Bundy B.N.,Baergen R. et al.* Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin vs. IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). // Proc ASCO 21: abstr. 803,2002.

10. *Belpomme D., Krakowsk /., Beauduin M. et al.* Gemcitabine combined with cisplatin is active and feasible as first-line treatment in patients with advanced epithelial ovarian cancer: final results of a phase II study. / / Proc ASCO 21: 215a (abstr.), 2002.

11. *Bolls G., Colombo N., Pecorelli S. et al.* Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer. Results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate ($^{32}$P). // Ann. Oncol. 6: 887-893, 1993.

12. *Bookman M.A.,McGuare W.P., Kilpatrick D. et al.* Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma. A phase I study of the Gynecologic Oncology Group. / / J . Clin. Oncol. 14:1895-1902,1996.

13. *du Bols A., Lueck H. J., Meier W. et al.* Cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekolgische Onkologie study group trial. / / Proc. ASCO 18: 1374a, 1999 (abstr).

14. *Calderlno Ruiz G., Alexander E., Rodriguez G. et al.* Gemcitabine plus cisplatin as first line therapy for advanced ovarian cancer. // Proc. ASCO 21: 214a (abstr.), 2002.

15. *Colombo N., Pitelli M., Parma G. et al.* Cisplatin dose intensity in advanced ovarian cancer: a randomized study of conventional dose vs. dose-intense cisplatin monochemotherapy. //Proc. ASCO. - 1993. - Vol. 12. - P. 255.

16. *Dembo A.J., Davy D., Stenwing A.E. et al.* Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. / / Obstet Gynecol 75: 263-273, 1990.

17. *Edmondson J.H., McCormack G.M., Wieand H.S. et al.* Cyclophosphamide-cisplatin vs. cyclophosphamide-carboplatin in stage III—IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosupressive regimen. // J. Natl. Cancer Inst. - 1989. - Vol. 81. - P. 1500-1504.

18. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. //Ann. Oncol. 12: 1205-1207,2001.

19. *Francis P., Rowlnsky E., Schneider], et al.* Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot study. J. Clin. Oncol. 13: 2961-2967,1995.

20. Gershenson DM. Advances in the management of early-stage epithelial ovarian cancer. // 37$^{lh}$ Annual Meeting ASCO, Educational Book, 2001, 462-467.

21. *Gorbounova V., Khokhlova S., Orel N. et al.* Docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer, / / Proc. ASCO. - 2000. - Abstr. 1536.

22. Gruppo Interregional Co-operative Oncological Gynecologic. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cispkitin in advanced ovarian cancer. // Lancet. - 1987. - Vol. 2. - P. 353-359.

23. *Gupta S.,Arora R., John S. et al.* Gemcitabine, paclitaxel and cisplatin in chemotherapy nanve advanced ovarian cancer: results of a multi-center phase II study. // Proc. ASCO '21 (abstr.), 2002.

2 I. *Kennedy A.W., Markman /И,. Webster K.D. et at.* Combination chemotherapy of ovarian and Fallopian tube cancerand primary peritoneal carcinoma withcarboplatin and docetay ASCO. - 2000. - Abstr. 1563.

25. *Kristensen C. Vergote I., Stuart G. et at.* First line treatment of ovarian cancer I stages lib—IV with paclitaxel/epirubicln/carboplatine (TEC) vs. paclitaxei/carboplatin (TC). Interim results an NSGO-EORTC NClC CTG Gynecological Cancer Intergroup phase III trial. / / Proc. ASCO, vol. 21, 2002, 202a (abstr. 805).

26. *Levin L., Hryniuk W.* Dose intensity analyses of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. / / J . Clin. Oncol. - 1987. - Vol. 5. - P. 756.

27. *Levin L., Simon R., Hryniuk W. et at.* Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. / / J . Natl. Cancer Inst. - 1993. - Vol. 85. - P. 1732.

28. Markman M, Bundy B, Benda J, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) cisplatin/paclitaxel vs. moderately high dose IV carboplatin followed by IV paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in optimal residual ovarian cancer: an intergroup trial (GOG, SWOG, ECOG). // Proc ASCO 17:361a, 1998 (abstr.).

29. Markman M: Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. / / Ann Med 28: 293-296, 1996.

30. *McGuire \V.P.,Hoskins W.J., Brady M.F. et at.* A phase III trial of dose intense vs. standard dose cisplatin and Cytoxan in advanced ovarian cancer. // Proc. ASCO. - 1992. - Vol. 1l. - P. 226.

31. *McGowan L., Lesher L.P., Norris H.J. et al.* Misstaging of ovarian cancer. // Obstet Gynecol 65: 568, 1985.

32. *Misset J.L., Vennin P., Chotlet P. et al.* Multicenter Phase II/III study of Oxaliplatin plus Cyclophosphamide vs. Cisplatin Plus Cyclophosphamide in Advanced Chemonaive Ovarian cancer Patients: Final Results. // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - P. 1502.

33. *Muggia P.M., Braly P.S., Brady M.F.* Phase HI of cisplatin or paclitaxel vs. their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer. GOG study 132. // Proc. ASCO. - 1997.-Vol. 16.-Abstr. 1257.

34. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Pattern of care for women with ovarian cancer in the United States. J. Clin. Oncol. 15:3408-3415, 1997.

35. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer. / / NEJM. - 1996.-Vol. 334. - P . 1-6.

36. *Neijt J.P.* Treatment oF advanced epithelial ovarian cancer, in Blackledge GRP, Jordan J A, Shingleton HM (eds): Textbook of Gynecologic Oncology. London, WB Saunders - 1991. - P. 176-190.

37. *Omura G., Blessing J., Ehrlich C. et al.* A randomized trial of Cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian cancer. // Cancer. - 1986. - Vol. 57. - P. 1725-1730.

38. *Omura G.A., Bundy B.A., Berek J.S. et al.* Randomized trial of Cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma. / / J . Clin. Oncol. - 1989. - Vol. 7. - P. 457-465.

39. Oxford textbook of oncology. Ed. By M. Peckham, HM Pinedo and U. Veronesi. Section 9. // Gynaecologycal malignancy. - 1995. - Vol. 2. - P. 1293-1308.

40. *Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J. etal.* Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group trial. // Proc ASCO 18: 1373a, 1999 (abstr.).

41. *Pater J.* Cyclophosphamide/cisplatin vs. cyclophosphamide/carboplatin in macroscopic residual ovarian cancer. Initial results of a National cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial (abstract). // Proc. ASCO. - 1990. - Vol. 9. - P. 155.

42. *Petignat P., Vajda D., Joris F., Obrist R.* Is early epithelial ovarian cancer appropriately evaluated in поп specialized centers? Cases of a cancer registry (1989 - 1995). // Proc. ASCO. - 1998.-Vol. II.-P. 1368.

43. *Piccart M.,Bertetsen K.,Stuart G. et al.* Is cisplatin-paclitaxel the standard first-line treatment of advanced ovarian cancer? The EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish intergroup trial. // Proc ASCO. - 1997.-Vol. 16-Abstr. 1258.

44. *Stuart G., Bertelsen K., Mangioni C. et al.* Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish intergroup trial. // Proc. ASCO.-1998.-Vol. 17.-Abstr. 1394.

45. *Swenerion K., Pater L.L.* Carboplatin in the treatment of carcinoma of the ovary. The NCI of Canada experience. // Seminars in oncology. - 1992. - Vol. 19. - P. 114-119.

46. The ICON Collaborators. ICON-2: randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP in women with ovarian cancer. // The Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 1571-1576.

47. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. // Lancet, 2002; 360:505-515.

48. *Trimbos J.B., Schueler LA., van der Burg M. et al.* Watch and wait after careful surgical treatment and stading in well-differentiated early ovarian cancer. // Cancer. - 1991. - Vol. 67. - P. 597-602.

49. *Thigpen J. T., Blessing J.A., Vance R.B., Lambuth B.W.* Management of patients with stage I and II ovarian carcinoma. In: Proceedings of the Perugia International Cancer Conference II: recent advanced in the treatment of testicular and ovarian cancer. New York: LP Communications. - 1990.-P. 42-49.

50. *Ten Bokkel Huinick W.W., van der Burg M.E.L., van OosteromA.T. et al.* Carboplatin in combination therapy for ovarian cancer. // CancerTreat.Rev. - 1988-Vol. 15(Suppl.B). — P. 9—15.

51. *Trimbos J.B., Schueler J.A., vanLent M. et al.* Reasons for incomplete surgical staging in early ovarian carcinoma. // Gynecol Oncol. 37: 374 - 377, 1990.

52. *Vasey P.* Preliminary results of the SCOTROC trial: a phase III comparison of paclitaxel-carboplatin (PC) and docetaxel-carboplatin (DC) as first-line chemotherapy for stage Ic-IV epithelial ovarian cancer. // Proc. ASCO 20: 202a, 2001 (abstr).

53. *Vasey P.A.* Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer. // Proc. ASCO 21: 202a, 2002 (abstr).

54. *Vermorken J.B.* The role of intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer. // Int J Gynecol Cancer 2000; 10 (suppl 1): 26 - 32.

55. *Young R., Walton L., Decker D. et al.* Early stage ovarian cancer: preliminary results of randomized trials after comprehensive initial staging. // Proc. ASCO. - 1983. - Vol. 2. - P. 148.

56. *Young R.C., Walton L.A., Elleaberg S.S. et al.* Adjuvant therapy in Stage I and II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective, randomized trials. // NEJM. - 1990. -Vol. 322. - P. 1021.

57. *Young R.C., Brady M.F., Neiberg R.M. et al.* Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGOI -IlAhigh risk) ovarian cancer). // Proc. ASCO IS; 357a, 1999 (abstr. 1376).

# Глава 6
# Рак яичников: химиотерапия второй линии

*С.А. Тюляндин*

Рак яичников относится к числу наиболее чувствительных к химиотерапии опухолей. При выполнении циторедуктивной операции и дальнейшем назначении химиотерапии первой линии у большинства больных удается достигнуть полной регрессии опухоли с нормализацией опухолевых маркеров. Вместе с тем, результаты 5-летней выживаемости для больных раком яичников III стадии составляют 20-25%, а IV - не превышают 10% [1, 16]. Это означает, что, несмотря на исчезновение всех признаков заболевания, у подавляющего большинства больных в первые 2-3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирования заболевания, в основном за счет появления внутрибрюшных метастазов. Все эти больные будут нуждаться в проведении химиотерапии второй линии.

## Задачи химиотерапии второй линии

Многолетний опыт показывает, что химиотерапия второй линии позволяет контролировать симптомы заболевания у большинства больных, в том числе и резистентных к платине, увеличивать продолжительность времени до прогрессирования и общую продолжительность жизни у отдельных больных с высокой чувствительностью к платине, но не способна приводить к излечению. Таким образом, для подавляющего большинства больных химиотерапия второй линии носит паллиативный характер [15].

## Что следует считать прогрессированием заболевания

Часто у больных раком яичников появлению симптомов прогрессирования предшествует повышение уровня СА-125. Известно, что СА-125 является неспецифическим маркером для рака яичников, его повышение может быть обусловлено продукцией хронически воспаленного мезотелия брюшины после ранее проведенной операции и химиотерапии первой линии [21]. Именно это обстоятельство иногда обуславливает умеренное персистирующее присутствие или повышение уровня СА-125 вскоре после окончания лечения при отсутствии каких-либо признаков болезни. В случае медленно текущей опухолевой прогрессии интервал между повышением уровня СА-125 и появлением других симптомов заболевания может составлять несколько месяцев, а иногда даже и годы. Никто не ставит под сомнение, что рост маркеров является признаком прогрессирования, но, учитывая паллиативный характер химиотерапии второй линии, уместен вопрос о времени назначения химиотерапии.

Сторонники раннего начала химиотерапии считают, что проведение химиотерапии при минимальных (субклинических) объемах опухолевой массы имеет больший шанс достижения клинического эффекта. Противники этого утверждают, что химиотерапия второй линии носит паллиативный характер, и ее проведение у больных

с отсутствием симптомов лишь ухудшит общее состояние больной вследствие токсичности, не оказав никакого влияния на прогноз заболевания. До сих пор нет никаких указаний, что лечение больных только с повышенным уровнем СА-125 имеет какие-либо преимущества по сравнению с выжидательной тактикой начала терапии при появлении других признаков заболевания. Ответить на этот вопрос должно рандомизированное исследование Medical Research Council OV-05, в котором больным в случае повышения маркера (при этом уровень маркера неизвестен ни больной, ни ее доктору) либо начинают терапию немедленно, либо показанием к проведению химиотерапии является появление других симптомов прогрессирования заболевания.

До появления результатов этого исследования решение вопроса о начале химиотерапии при повышении СА-125 должно учитывать мнение больной (после ее беседы с доктором), ибо часто эмоциональная тревога пациентки при росте СА-125 является основной причиной немедленного начала терапии. В случае выжидательной тактики не менее важен вопрос: а когда не поздно начать терапию? Частичный ответ на этот вопрос дает исследование Eisenhauer и соавт., которые ретроспективно оценили факторы, предсказывающие эффект проведения химиотерапии второй линии препаратами паклитаксел, доцетаксел, эпирубицин, иринотекан и гемцитабин у 1185 больных [7]. Было определено, что возможность достижения объективного эффекта при проведении химиотерапии второй линии была наибольшей при серозной аденокарциноме, числе опухолевых узлов не более 2 и их размерах не более 5 см. Таким образом, наблюдая больную с серозной аденокарциномой, следует возобновить лечение при размерах опухоли до 5 см в наибольшем диаметре при наличии одного или двух опухолевых узлов или немедленно при обнаружении нескольких мелких видимых очагов.

Естественно, что появление клинических или радиологических признаков болезни после достижения полной регрессии или росте имевшихся после окончания первой линии химиотерапии опухолевых узлов с ухудшением общего состояния являются абсолютными признаками прогрессирования и требуют проведения химиотерапии второй линии. Вместе с тем, нельзя забывать, что при возникновении локального рецидива заболевания может быть рассмотрен вопрос о целесообразности выполнения оперативного вмешательства. К сожалению, очень часто при выполнении операции обнаруживается, что помимо определяемого локального рецидива имеются субклинические диссеминаты по брюшной полости.

## Характеристика больных, требующих проведения второй линии химиотерапии

Одной из причин затрудненной интерпретации результатов изучения эффективности химиотерапии второй линии является гетерогенность больных, включенных в подобные исследования. Эффективность того или иного противоопухолевого препарата может варьировать от 10 до 40% в зависимости от состава больных, включенных в исследование. Поэтому четкая характеристика больных, которым проводится химиотерапия второй линии, приобретает важнейшее значение. Выделяют [24]:

1. Рецидивирующий рак яичников, потенциально чувствительный к производным платины. В эту группу входят больные, достигшие полной регрессии оп при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило не ранее чем через 6 мес после прекращения лечения.

2. Резистентный рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие полной ссии опухоли при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, у которых прогрессирование наступило ранее чем через б мес после прекращения лечения.

3. Персистнрующий рак яичников. В эту группу входят больные, достигшие частичной регрессии при проведении химиотерапии первой линии с включением производных платины, но у которых сохраняется повышенный уровень СА-125 или имеются определяемые проявления болезни (при клинико-радиологическом исследовании или выполнении операции second- line),

4. Рефрактерный рак яичников. В эту группу входят больные, у которых не отмечено эффекта от проведения первой линии химиотерапии с включением производных платины, а также пациенты, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии первой линии.

В большинстве исследований при проведении химиотерапии второй линии больных с резистентным, персистирующим и рефрактерным раком яичников объединяют в одну группу, выделяя при этом чувствительные к платине рецидивы заболевания.

## Лечение больных с рецидивирующим раком яичников, потенциально чувствительным к производным платины

Было показано, что эффективность химиотерапии второй линии зависит от продолжительности интервала между окончанием химиотерапии первой линии и возникновением прогрессирования заболевания. Чем он длиннее, тем больше шанс получения противоопухолевого эффекта при последующем лечении [15]. Наличие рецидива заболевания, потенциально чувствительного к производным платины, предполагает обязательное включение в состав химиотерапии цисплатина или карбоплатина. Поэтому возможно проведение химиотерапии второй линии тем же режимом, использованным ранее при первой линии, или комбинацией производного платины с новым противоопухолевым препаратом (см. раздел «Препараты для проведения химиотерапии второй линии»). В настоящее время даже для больных, чувствительных к производным платины, не показано, что комбинированная химиотерапия имеет преимущества перед монотерапией только цисплатином или карбоплатином.

## Лечение больных с персистирующим раком яичников

В свою очередь больные с персистирующим раком яичников после окончания химиотерапии первой линии (только повышенный уровень СА-125 или наличие микроскопических или макроскопических признаков опухоли при выполнении second-line или обнаружение оставшихся опухолевых масс при КТ или ультразвуковой томографии брюшной полости) могут быть разделены на две группы с различным ожидаемым эффектом от проведения второй линии. Если у больной была выполнена субоптимальная циторедуктивная операция (размеры остаточных опухолевых узлов более 2 см), а после химиотерапии остаются лишь микроскопические или субклинические признаки болезни, то следует предполагать высокую чувствительность опухоли к химиотерапии. В этой ситуации последующее лечение может быть направлено на максимальное увеличение времени до прогрессирования заболевания. Если же в случае оптимальной циторедукции проведение химиотерапии не оказывает существенного влияния на регрессию

опухолевых очагов, то следует предположить наличие резистентности к химиотерапии. Целью последующего лечения будет являться определение режима химиотерапии с отсутствием перекрестной резистентности.

Для контроля чувствительной персистирующей опухоли яичников может быть использовано несколько подходов. Один из них - увеличение числа курсов химиотерапии комбинацией или одним из препаратов комбинации, на которой был получен эффект. До сих пор неизвестно, возможно ли с помощью этого подхода увеличить время до прогрессирования заболевания, и если да, то на сколько? Кроме того, как увеличение продолжительности химиотерапии скажется на ее переносимости и качестве жизни? В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором больным с персистирующим раком яичников назначается либо паклитаксел, либо наблюдение.

У больных с микроскопическими проявлениями болезни после проведенной химиотерапии второй линии изучается роль консолидации с помощью внутрибрюшинной терапии, позволяющей создать в брюшной полости высокую (в 10-20 выше, чем в плазме крови при внутривенном введении) концентрацию противоопухолевого препарата на длительный срок при отсутствии серьезной системной токсичности [14]. О перспективности такого подхода свидетельствует исследование Barakat и соавт., которые вводили внутрибрюшинно цисплатин в дозе 100 мг/м$^2$ и этопозид 200 мг/м$^2$ каждые 3 нед (3 курса) [3]. Результаты лечения 40 больных были сравнены с группой исторического контроля, которым было назначено только наблюдение. Было обнаружено, что проведение внутрибрюшинной терапии достоверно увеличивает показатели безрецидивной выживаемости с 36 до 54%. В настоящее время в Европе и США проводится два рандомизированных исследования, ставящих целью определить значение внутрибрюшной терапии у больных с полной клинической регрессией после проведенной химиотерапии первой линии по сравнению с наблюдением только. Проведение внутрибрюшинной терапии не приводит к улучшению результатов лечения у больных с размерами опухолевых узлов более 1 см [14]. До получения данных рандомизированных исследований проведение внутрибрюшинной терапии следует считать экспериментальным подходом. У больных с чувствительной персистирующей опухолью яичника изучается также значение высокодозной химиотерапии.

## Лечение больных с резистентным или рефрактерным раком яичников

Больные с прогрессированием на фоне проводимой химиотерапии первой линии с включением производных платины или коротким (менее 6 мес) интервалом между прекращением химиотерапии и прогресированием заболевания имеют плохой прогноз. Основной целью проведения химиотерапии второй линии является контроль симптомов заболевания, улучшение общего самочувствия пациентки. Важно, чтобы проводимая в этом случае химиотерапия сама по себе обладала минимальной токсичностью. Для больных этой группы используется монохимиотерапия препаратом, который не был использован при проведении первой линии химиотерапии. Назначение производных платины или комбинаций противоопухолевых препаратов в данном случае не показано.

## Препараты, используемые для проведения химиотерапии второй линии

Арсенал противоопухолевых средств, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычайно велик (табл, 4.6.1). Это скорее свидетельство того, что

*Таблица 4.6.1*
Эффективность противоопухолевых препаратов в качестве химиотерапии второй линии при резистентных к платине опухолях **яичника**

| **Автор** | **Препарат** | Количество больных | Объективный **эффект** | Продолжительность **ремиссии** | Продолжительность **жизни** |
|---|---|---|---|---|---|
| Eisenhauer [6] | Паклитаксел | 407 | 20% | 4,7 мес | 12,5 мес |
| Francis [8]] | Доцетаксел | 25 | 35% | 5 мес | - |
| Kudelka [И] | Топотекан | 30 | 14% | 8,9 мес | **10** мес |
| Creemers [5] | Топотекан | 34 | 16% | 5,4 мес | - |
| Rose [19] | Этопозид пероральный | 41 | 26% | - | - |
| Muggia [17] | Доксорубицин липосомальный | 35 | 25% | 5,7 мес | **11** мес |
| Bajetta [2] | Винорельбин | 24 | 21% | - | - |
| Shapiro [22] | Гемцитабин | 38 | 13% | - | - |
| Chollet [4] | Оксалиплатин | 34 | 26% | - | - |
| Rustin [20] | Алтретамин | 71 | 40% | 8,0 мес | **9** мес |
| Markman [12] | Ифосфамид | 41 | 12% | - | - |
| Markman [13] | Тамоксифен | 102 | 13% | 4,4 мес | |

ни один из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий у большинства пациенток. Эффективность их колеблется от 12 до 40% при средней продолжительности жизни 9-12 мес.

Наиболее часто в качестве химиотерапии первой линии используется паклитаксел (у тех, кто не получал этот препарат в первой линии). Изучение различных режимов ведения (разовая доза 175 и 135 мг/м$^2$, 3 и 24-часовая инфузия) показали, что оптимальным с точки зрения эффективности и токсичности, а также практичности применения является доза препарата 175 мг/м$^2$ в течение 3 ч [6]. У больных, резистентных к цисплатину, проведение второй линии химиотерапии паклитакселом позволяет достигнуть противоопухолевого эффекта у 20% больных при средней продолжительности жизни 12,5 мес. Доцетаксел - другой представитель таксанов, в дозе 100 мг/м$^2$ в течение 1 ч в исследованиях у 25 больных с резистентными к цисплатину опухолями яичника продемонстрировал объективный эффект у 36% больных при средней продолжительности ремисии 5 мес [7].

Топотекан - препарат из группы ингибиторов фермента топоизомеразы, также широко используется для проведения химиотерапии второй линии. Частота противоопухолевого эффекта у больных с чувствительными к производным платины опухолями яичника составила 20%, в то время как у резистентных к цисплатину - 14% при назначении топотекана в дозе 1,5 мг/м$^2$ в/в в течение 5 дней [11].

Пероральный этопозид в дозе 50 мг/м$^2$ в течение 14 дней был эффективен у 27% больных с резистентностью к производным платины и у 34% с сохраненной чувствительностью [19]. Липосомальный доксорубицин у 82 больных с прогрессированием после первой линии химиотерапии производными платины и таксанами позволил достигнуть объективного эффекта у 25% больных при средней продолжительности жизни для всей группы 11 мес [17]. При назначении винорельбина в дозе 25 мг/м$^2$ еженедельно для проведения химиотерапии второй линии у 24 резистентных к производным платины больных частота объективного эффекта составила 21 % [2].

Еще одним перспективным препаратом для проведения химиотерапии второй линии является гемцитабин. При лечении 38 больных с прогрессированием после комбинации производных платины и таксанов гемцитабин в дозе 1000 мг/м$^2$ 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед объективный эффект был отмечен у 15% пациентов [22]. Оксалиплатин - новое производное платины, продемонстрировавшее отсутствие перекрестной резистентности с цисплатином и карбоплатином. Именно это явилось основанием для изучения эффективности оксалиплатина у больных раком яичника, резистентных или рефрактерных к производным платины. При лечении 34 больных частота объективного эффекта при назначении оксалиплатина составила 26% [4].

Алтретамин, пероральный алкилат, заслуживает пристального внимания при выборе препарата для проведения химиотерапии второй линии. При назначении препарата в суточной дозе 260 мг/м$^2$ (за 2 приема) в течение 14 дней 66 больным раком яичников с сохраненной чувствительностью к производным платины (возникновение рецидива через 6 мес и более) частота объективных эффектов составила 46% при средней продолжительности эффекта 8 мес [20]. Не потерял до сих пор своего значения для проведения химиотерапии второй линии другой алкилирующий препарат - ифосфамид, при использовании которого частота объективного эффекта составляет 14% при средней продолжительности жизни больных 9 мес [12].

Экспрессия рецепторов эстрогенов опухолевыми клетками эпителиального рака яичников стимулировала изучение эффективности тамоксифена. Частота объективного эффекта тамоксифена при назначении в дозе 20-40 мг ежедневно составляет 13% при средней продолжительности эффекта 4,4 мес [13], Минимальная токсичность препарата делает обоснованным назначение больным с повышением СА-125 как единственным признаком болезни или ослабленным больным с распространенным опухолевым процессом.

Какой же препарат из вышеперечисленных следует использовать для проведения химиотерапии второй линии? На сегодняшний день существует лишь несколько рандомизированных исследований, сравнивающих активность различных цитостатиков при проведении химиотерапии второй линии. Одно из них было посвящено сравнению паклитаксела (114 больных) в дозе 175 мг/м$^2$ и топотекана (112 больных) в дозе 1,5 мг/м$^2$ 5 дней каждые 3 нед у больных с прогрессированием после лечения цисплатинсодержащими комбинациями [23]. Частота объективного эффекта при использовании топотекана была достоверно выше (20,5 и 13,2% соответственно), однако время до прогрессирования и продолжительность жизни были одинаковыми для обоих препаратов. Частота нейтропении 4 степени составила 79 и 23% для топотекана и паклитаксела соответственно, что ставит под сомнение биоэквивалентность дозировок изученных препаратов. Авторы сделали вывод, что эффективность топотекана не уступает эффективности паклитаксела при проведении химиотерапии первой линии.

В другом исследовании паклитаксел (41 больная) в дозе 175 мг/м-'сравнивался с оксалиплатином (45 больных) в дозе 130 мг/м$^2$ каждые 3 нед у больных с резистентным раком яичника (интервал менее 6 мес после прекращения химиотерапии первой линии) [18]. Частота объективного эффекта составила 17 и 16% соответственно при одинаковом времени до прогрессирования (14 и 12 нед) и общей продолжительности жизни (37 и 42 нед). Частота серьезных побочных эффектов также была одинаковой для обоих препаратов, что позволило авторам сделать вывод об одинаковой эффективности паклитаксела и оксалиплатина при проведении химиотерапии второй линии.

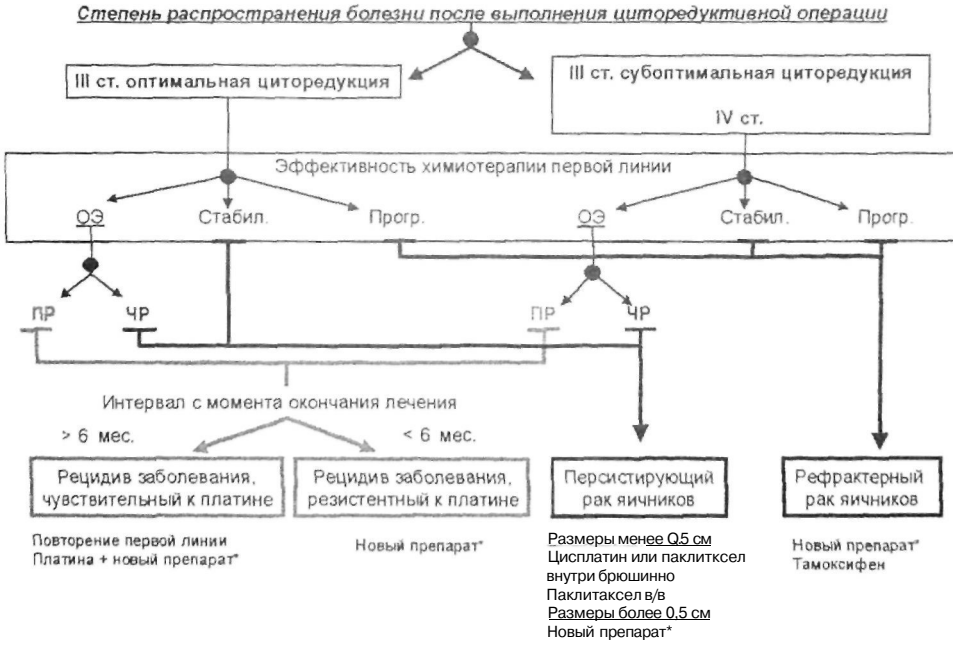
Сообщены также предварительные исследования еще одного рандомизированного исследования, и котором сравнивалась эффективность лнпосомального доксорубицина и топотекана при провидении химиотерапии второй линии у 237 больных раком

яичников [9]. Частота объективного эффекта составила 20 и 17% в группе доксорубицина и топотекана соответственно, время до прогрессирования 18 нед в обеих группах и продолжительность жизни 53 и 51 нед. При назначении топотекана чаще наблюдали нейтропению 3-4 степени, анемию и тромбоцитопению, в то время как при назначении липосомального доксорубиииина отмечено повышение частоты стоматитов. Полученные результаты свидетельствуют о равной эффективности двух препаратов.

Таким образом, ни одно из проведенных исследований не выявило преимуществ того или иного препарата при проведении химиотерапии второй линии. Однако все исследования продемонстрировали низкую эффективность используемых лекарств и необходимость поиска более активных препаратов.

## Как проводить химиотерапию второй линии?

Решение о выборе препаратов для химиотерапии второй линии должно базироваться в первую очередь на определении чувствительности опухоли к производным платины после проведенной химиотерапии первой линии (рис. 4.6.1). Продолжительность интервала между окончанием терапии первой линии и прогрессированием заболевания более 6 мес свидетельствует о высокой чувствительности опухоли к производным платины. Поэтому таким больным следует назначать комбинацию производных




*Новый препарат - препарат, ранее не использованный при проведении химиотерапии первой линии из чиста перечисленных: пакпитаксел, доцетаксел, топотекан, винорельбин, пероральный этолоэид. гемцитабин, оксалиплатин, липосомальный доксорубицин, ифосфамид, алтретамин

Рис. 4.6.1. Выбор химиотерапии второй линии у больных раком яичника, ранее получавших химиотерапию с включением производных платины [15]

платины и новых препаратов. У отдельных больных с интервалом более 12 мес возможно проведение химиотерапии второй линии той же комбинацией, которая использовалась на этапе индукции. Частота объективного эффекта при использовании комбинации производных платины (чаще карбоплатина ввиду его меньшей токсичности) и новых препаратов составляет 30-50% при средней продолжительности жизни больных 12-14 мес.

У больных с резистентными (интервал менее 6 мес) или рефрактерными к цисплатину опухолями яичника для проведения химиотерапии следует выбирать среди препаратов, ранее не использовавшихся на этапе индукции. Производные платины этим больным не назначаются. В этом случае частота объективного эффекта не превышает 20-25% при средней продолжительности жизни 6-10 мес. Можно ли улучшить результаты лечения больных с резистентными или рефрактерными опухолями за счет комбинации двух препаратов? Torti и соавт. при проведении химиотерапии первой линии 234 больным с вторично резистентной опуохлью назначали либо паклитаксел, либо паклитаксел и эпирубицин [25]. Объективный эффект (54 и 52% соответственно), время до прогрессирования (7,5 и 6,6 мес) и продолжительность жизни (14 и 12 мес) были одинаковыми в обеих группах. Добавление эпирубицина к паклитакселу привело к усилению токсичности, но не обеспечило выигрыша в эффективности проводимой терапии второй линии.

Вместе с тем, в отдельных нерандомизированных исследованиях были получены обнадеживающие результаты. Например, комбинация митоксантрона в дозе 8 мг/м$^2$ и паклитаксела в дозе 180 мг/м$^2$ каждые 3 нед при лечении 33 больных раком яичников, ранее получавших 2 и более режимов химиотерапии, была эффективна у 25 (69%) больных при медиане времени до прогрессирования 9 мес и общей продолжительности жизни 20 мес [10]. Комбинация обладала серьезной гематологической токсичностью и потребовала назначения Г-КСФ большинству пациенток. Необычная высокая эффективность комбинации требует дополнительного изучения. Однако, как это уже не раз было, прекрасные результаты, полученные в нерандомизированных исследованиях при использовании отдельных препаратов или комбинаций, редко подтверждаются в рандомизированных исследованиях. Поэтому на сегодняшний день стандартным считается проведение монохимиотерапии у больных с прогрессированием заболевания и низкой чувствительностью к цисплатину.

## Заключение

Успешное лечение распространенного рака яичников невозможно без выполнения циторедуктивной операции в оптимальном объеме с последующей адекватной химиотерапией первой линии. Химиотерапия второй линии носит паллиативный характер и способна увеличить продолжительность жизни лишь у небольшого числа больных с чувствительным к цисплатину рецидивом заболевания размерами менее 0,5 см. Появление новых противоопухолевых препаратов значительно расширило арсенал средств, используемых для химиотерапии второй линии, однако не привело к существенному улучшению результатов лечения. Важнейшей задачей химиотерапии второй линии является поиск новых активных лекарств, которые могли бы быть использованы в первой линии. Примером такого подхода может быть паклитаксел.

Вместе с тем, неудовлетворительные результаты лечения больных с прогрессированием рака яичника стимулируют поиск новых подходов. В настоящее время изучается ВОЗМОЖНОСТЬ вакцинотерапии, генной терапии, особенно по замещению

мутированного гена p53, моноклональных антител, в частности Герцептина, ингибиторов ангиогенеза и передачи внутриклеточных сигналов отдельно или как добавление к проводимой химиотерапии второй линии. Учитывая хроническое течение рака яичника, можно надеяться, что новые методы лечения обеспечат достижение длительной стабилизации болезни при минимальной токсичности и хорошем общем состоянии больных.

## Литература

1. *Тюляндин С.А.* Рак яичников. М., 1996. - 62 с.

2. *Bajetta E., Di Leo A., Gibanzoli L. et al.* Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. // J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14.-P. 2546-2551.

3. *Barakat R.,Almadrones L., Venkatraman E. et al.* A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as consolidation therapy in patients with stage II—IV epithelial ovarian cancer. Following negative surgical assessment. // Gynecol. Oncol. - 1998. - Vol. 69. - P. 17-22.

4. *Chollet P., Bensamine A., Brienza S. et al.* Single agent activity of oxaliplatin in heavily pretreated advanced epithelial ovarian cancer. // Ann. Oncol. - 1996. - Vol. 7. - P. 1065-1070.

5. *Cremers G.J., Bolis C, Gore M. et al.* Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. // J. Clin. Oncol. - 1996.-Vol. 14.-P. 3056-3061.

6. *Eisenhauer E.A., ten Bokkel Hulnink W.W., Swenerton K.D. et al.* European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. // J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12. - P. 2654-2666.

7. *Eisenhauer E.A., Vermorlen J.B., Van Glabbeke M.* Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. // Ann. Oncol. - 1997. - Vol. 8. - P. 963-968.

8. *Francis P., Schneider J., Hann L. et al.* Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. // J. Clin. Oncol. - 1994. -Vol. 12. - P. 2301-2308.

9. *Gordon A.N..Fleagle J.T., Guthrie D. et al.* Interim analysis of a phase III randomized trial of doxil/caelyx versus topotecan in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer. // In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana. - 2000. - May 20-23. - Abstract 1054.

10. *Janat M., Kurbacher CM., Rein D. et al.* Mitoxantrone plus paclitaxel: a highly active salvage regimen for heavily pretreated ovarian cancer. In: program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana. - 2000. - May 20-23. - Abstract 1518.

11. *KudelkaA.P., TresukosolD., Edwards C.L. et at.* Phase II study of intravenous topotecan as a 5 day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. // J. Clin. Oncol. - 1996. -Vol. 14. - P. 1552-1557.

12. *Markman M., Hakes T., Erichman B. et al.* Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum resistant disease. // J. Clin. Oncol. - 1992. - Vol. 10.-P. 243-248.

13. *Markman* AL, *Iseminger K.A., Hatch K.D. et al.* Tamocifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group ancillary report. // Gynecol. Oncol. - 1996. - Vol. 62.-P. 4-6.

14. *Markman M.* Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. // Semin. Oncol. - 1998. - Vol. 25. - P. 356-360.

15. *Markman M., Bookman M.A.* Second-line treatment of ovarian cancer. // The Oncologist. - 2000. - Vol. 5. - P. 26-35.

16. *McGuire W.P., Ozols R.F.* Chemotherapy of advanced ovarian cancer. // Semin. Oncol. - 1998.-Vol. 25.-P. 340-348.

17. *Muggia F.M., Hainsworth J.D.Jeffers S. et al.* Phase II study of liposomal docorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. // J. Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 15. - P. 987-993.

18. *Piccart M., Green J.A., Lacave A.J. et al.* Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum -pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer gynecology group. // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 1193-1202.

19. *Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R. et al.* Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. // J. Clin. Oncol.-1998.-Vol. 16. - P. 405-410.

20. *Rustin G.J.S.. Nelstrop A.E., Crawford M. et al.* Phase II trial of oral altretamine for relapsed ovarian carcinoma: evaluation of defining response by serum CA125. // J. Clin. Oncol. - 1997.-Vol. 15.-P. 172-176.

21. *Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., BentzenSM. etal.* Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer. // Ann. Oncol. - 1999. - Vol. 10 (suppl. 1). - P. 21-27.

22. *Shapiro J.D., Mlllward M.S., Rischin D. et al.* Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. // Gynecol. Oncol. - 1996.-Vol.63.-P. 89-93.

23. *Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmlchael J. et al.* Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. // J. Clin. Oncol. - 1997. -Vol. 15. - P. 2183-2193.

24. *Thigpen J. T., Blessing J.A., Ball H. et al.* Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. // J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12. - P. 1748-1753.

25. *Torn V., Floriana I., TinazziA. et al.* Randomized trial comparing paclitaxel and doxorubicin versus paclitaxel as second line therapy for advanced ovarian cancer patients in early progression after platinum based chemotherapy. In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana. - 2000. - May 20-23. - Abstract 1506.

# Часть V
# РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

# Глава 1
# Эпидемиология и биология рака предстательной железы

*К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов*

Рак предстательной железы (РПЖ) во многих странах является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [30]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [30]. Эпидемиологические исследования показывают, что уровень заболеваемости в отдельных странах существенно различается, причем одно из первых мест по данному показателю занимают США [37]. Самая высокая заболеваемость РПЖ описана в популяции афроамериканцев США (166 на 100000 человек в год), в то время как среди белых мужчин она составляет 71 на 100000 человек в год. Средняя заболеваемость (20-50 на 100000 человек) характерна для Южной Америки и европейских стран, а наиболее низкая заболеваемость РПЖ (< 10 на 100000 человек) регистрируется в Японии, Китае и Индии [37]. Как следует из приведенных данных, различия по данному показателю между разными странами весьма значительны (до десятков раз), причем они сохраняются на этом уровне на протяжении длительного времени [25].

Интересно отметить, что среди черного населения Африки РПЖ также встречается редко, что частично может объясняться отсутствием адекватной системы учета заболеваемости [37]. Заболеваемость РПЖ в России сопоставима с таковой в азиатских странах (10-15 на 100000 человек), однако отмечается ее существенный рост, составивший за 90-е годы почти 50% [1, 36]. В Санкт-Петербурге стандартизированный показатель заболеваемости в 1999 г. составил 19,2 на 100000 населения, что несколько выше среднероссийского, но существенно уступает таким регионам, как Архангельская и Томская области (30 и 39 на 100000 соответственно) [1].

Следует отметить, что по результатам аутопсий и простатэктомий обнаруживается значительное превалирование клинически недиагностированных патологических изменений предстательной железы. Поданным США, клинически неопределяемые очаги злокачественного перерождения предстательной железы выявляются у 15-30% мужчин старше 50 лет и у 80% мужчин старше 80 лет [6]. Следовательно, РПЖ тесно коррелирует с возрастом, представляющим собой основной фактор риска развития злокачественных новообразований данной локализации. Хотя пренеопластические изменения (простатические интраэпителиальные неоплазии, ПИН) могут быть обнаружены даже у 20-летних мужчин, а для 50-летних они обычны, клинически выявляемый РПЖ редко диагностируется раньше 60-70-летнего возраста [2].

Кроме того, предраковые изменения наблюдаются значительно чаще (примерно у 1 из 3 мужчин), чем РПЖ (у 1 из 9 мужчин). Следовательно, морфологические изменения, свидетельствующие об инициации, проявляются в молодом возрасте, а прогрессия в стадию инвазивной карциномы наступает значительно позже, и далеко не у всех индивидуумов. Очевидно, что значительную роль в определении риска возникновения РПЖ могут играть факторы окружающей среды, и в первую очередь диета [2],

что, возможно, лежит в основе различий в уровне заболеваемости в различных странах и регионах [24]. Наследственные факторы имеют отношение примерно к 10% случаев РПЖ и касаются преимущественно ранних стадий заболевания [2]. В настоящее время картированы два локуса семейной предрасположенности на Х-хромосоме и в области хромосомы lq, хотя специфические кандидатные гены пока неизвестны. Кроме того, в некоторых исследованиях статистически доказана ассоциация между раком молочной железы (РМЖ) и РПЖ, однако «вклад» РМЖ-ассоциированных генов BRCA1 и BRCA2 остается пока не до конца ясным [10, 32].

Достоверно установлено, что важное место в канцерогенезе предстательной железы принадлежит системе рецепторов стероидных гормонов. В частности, с возрастом у мужчин отмечается уменьшение соотношения андрогенов к эстрогенам, что может вносить свой вклад в инициацию РПЖ. Однако в центре внимания исследователей находится вопрос о развитии андрогеннезависимого роста карцином предстательной железы.

## Механизмы инициации рака предстательной железы

Гистологические исследования РПЖ позволили установить те специфические повреждения, которые предшествуют возникновению РПЖ. Предполагается, что прямым предшественником инвазивной карциномы являются простатические интраэпителиальные неоплазии (ПИН). При анализе аллельного дисбаланса установлено, что повреждения при ПИН имеют мультифокальную природу, причем хромосомные аномалии соответствуют таковым при раннем инвазивном раке, хотя несколько менее выражены. Это относится также к маркерам дифференцировки (Е-кадхерин, виментина), изменения которых могут присутствовать на всех стадиях прогрессии РПЖ [14].

С другой стороны, имеют место существенные биологические отличия между ПИН и ранним инвазивным раком. В частности, на стадии ПИН базальная мембрана органа всегда остается интактной, и процесс не проникает в окружающие ткани. Кроме того, не наблюдается увеличения PSA в крови, и процесс ПИН может быть обнаружен только методом биопсии [14].

Очень часто на ранних стадиях канцерогенеза предстательной железы обнаруживаются делеции специфических регионов хромосомы 8p, что описаны в 80% случаев РПЖ. Они касаются преимущественно участков 8p 12-21 и 8p22, причем делеции в первом из них проявляются на стадиях ПИН и раннего инвазивного рака, в то время как второе повреждение характерно для более поздних стадий РПЖ [22]. Имеются определенные указания на то, что при делеции участка 8p 12-21 происходит инактивация гена NKX3.1, причем в экспериментальных условиях эта мутация сопровождается развитием характерных для ПИН нарушений [38]. Таким образом, весьма вероятно, что повреждения NKX3.1 вовлечены в инициацию РПЖ. Однако делеции участков 8p характерны не только для РПЖ, они имеют место также при раке легкого и толстой кишки. Поэтому предполагается, что в упомянутом выше регионе 8p22 также расположены неидентифицированные пока гены-супрессоры, которые, в отличие от специфичного для предстательной железы NKX3.1, могут принимать участие в развитии опухолей более широкого круга локализаций [14].

## Механизмы прогрессии РПЖ

Одним из принципиальных генетических событий при прогрессии РПЖ является лслеция хромосомного локуса 10q и связанная с этим инактивация гона PTEN.

Имеется большое сходство между делецией 10q и описанной выше потерей 8 p, как в отношении частоты встречаемости (50-80%), так и распространенности среди опухолей других локализаций 118, 31]. Важное отличие, однако, заключается в том, что деления 10q - значительно более позднее событие, происходящее на этапе прогрессировать в стадию инвазивного РПЖ[ 14].

Как упоминалось выше, основное патогенетическое значение данное делении, повидимому, связано с инактивацией гена PTEN/MMAC1, расположенного на участке 10q23 |28|. Белок, кодируемый геном PTEN, по своей природе является фосфатазой, способной дефосфорилировать не только белки, но и фосфолипиды. Мутации PTEN лишают белок фосфатазной активности, которая, очевидно, необходима для выполнения туморосупрессорной функции данного гена. Существует предположение, что PTEN функционирует как ген-супрессор, ингибируя сигналы по фосфоинозитол-3-киназному пути. Потеря активности PTEN приводит также к нарушению реакции апоптоза, что установлено на ряде экспериментальных моделей [6]. Наряду с PTEN, другим кандидатным геном, картированным в локусе 10q25, является MX11, который кодирует myc-связывающий белок [14].

В случае делеции хромосомы 13q происходит потеря локуса, несущего ген ретинобластомы (Rb); это событие обнаруживается, по крайней мере, в 50% опухолей предстательной железы [20]. Мутации гена Rb и потеря соответствующего белка обнаруживаются как в локализованном, так и в распространенном РПЖ. Примечательно, что белок Rb необходим для индукции апоптоза под действием андрогенов. В нормальном эпителии предстательной железы выявляется сравнительно невысокий уровень клеточной пролиферации. В противоположность этому, ПИН и ранняя инвазивная карцинома характеризуются 10-кратно ускоренным делением клеток, а в случае распространенного РПЖ происходит также значительное угнетение апоптоза. Нарушения контроля клеточного цикла, по-видимому, характерны для клинически контролируемых стадий развития опухоли, в то время как при распространенном процессе на первый план выступает угнетение апоптоза. Среди нарушений генов регуляции клеточного цикла наибольшее внимание привлекает потеря функции CDK4, ингибитора p27, что приобретает при РПЖ определенное прогностическое значение [21].

Другой регулятор клеточного цикла, p16, также привлекает внимание, так как его изменения находятся в обратной корреляции по отношению к Rb в ряде клеток, в том числе и в клетках эпителия предстательной железы. Тем не менее, в большинстве исследований показано, что мутации p16 в локализованных карциномах предстательной железы редки, однако они выявляются значительно чаще при метастатическом раке [14].

В отличие от p27 и p16, возможная роль других генов клеточного цикла в канцерогенезе предстательной железы недостаточно изучена.

## Механизмы возникновения распространенного РПЖ и его метастазирования

Хорошо известно, что общепринятым методом лечения распространенного РПЖ является, так называемая андрогенная аблация, вызывающая регрессию опухоли вследствие массивного апоптоза. Однако такое лечение эффективно только в том случае, если опухоль сохраняет чувствительность к андрогенам и прекращает свой рост в их отсутствии.

Значительный клинический интерес представляет проблема потери клетками РПЖ андрогензависимости и связанное с этим состояние андрогеновых рецепторов

(AP) [19]. Первоначально предполагали, что андрогеннезависимый рост опухоли обусловлен нарушением экспрессии AP-мРНК и соответствующего белка, так как AP не экспрессируются в агрессивных и метастазирующих опухолях. Оказалось, однако, что экспрессия имеет место, а опухолевые клетки теряют зависимость от андрогенов посредством иного механизма. В самом деле, опухоли содержат мутации в гормон-связывающем домене AP, вследствие чего они приобретают способность взаимодействовать с другими стероидами, не проявляя специфической зависимости от андрогенов. Однако мутации AP обнаруживаются не только в гормон-связывающем домене, но фактически они могут локализоваться на всем протяжении кодирующих последовательностей гена, что проявляется как в первичных, так и в гормон-устойчивых опухолях [14].

Другие мутации, затрагивающие активность AP, включают амплификацию CAG повторов, длина которых оказывается обратно пропорциональной чувствительности к андрогенам [7]. Наконец, в случаях, когда количество андрогенов лимитировано, например при андрогенной аблации, преодоление гормонзависимого роста опухоли происходит за счет способности AP взаимодействовать с ростовыми факторами, такими как IGF, FGF, EGF [5].

На стадии распространенного метастазирующего РПЖ важное значение приобретают делеции на хромосоме 17p, затрагивающие супрессорный ген p53 [20]. В ряде работ показано, что наличие мутаций p53, особенно в сочетании с усиленной экспрессией Bcl-2, является плохим прогностическим фактором при РПЖ [14]. В целом, однако, частота мутаций p53 при РПЖ существенно ниже, чем при опухолях других локализаций.

Как отмечалось выше, одной из основных мишеней терапевтического воздействия при РПЖ является инициирование апоптоза. Вполне естественен поэтому интерес к изучению статуса генов, регулирующих данный механизм клеточной гибели. Установлено, что усиленная экспрессия апоптотического гена Bcl-2 является одним из значимых признаков гормон-устойчивости РПЖ и его резистентности по отношению к индукторам апоптоза [23]. Поэтому предпринимаются попытки модулировать экспрессию Bcl-2 в целях увеличения эффективности химиотерапии РПЖ. В целом, однако, следует отметить, что, несмотря на потенциальную важность данной проблемы, состояние генов, регулирующих апоптоз при РПЖ, изучено пока недостаточно.

## Статус некоторых онкогенов при РПЖ

Одним из наиболее изученных онкогенов является ras, мутации которого встречаются при широком круге злокачественных новообразований. Однако при РПЖ, по крайней мере, в европейской популяции мужчин, мутации ras достаточно редки (не более 2,7%), что свидетельствует о том, что данный ген обычно не вовлечен в инициацию и прогрессию новообразований предстательной железы.

Онкоген c-myc выполняет в клетке функцию промотора репликации ДНК, регулирует G0/G1 фазу клеточного цикла и осуществляет контроль клеточной дифференцировки [29]. Хотя работ по исследованию c-myc при РПЖ немного, имеющиеся данные говорят об отсутствии изменений в содержании c-myc мРНК и белка в ходе прогрессии данной опухоли.

Хорошо известно, что нарушение функции гена HER-2/erbB-2 обнаруживается при очень многих опухолях человека, и важная его роль в канцерогенезе не вызывает сомнений [30]. Этот онкоген кодирует 185 кДа белок трансмембранного гирозинкиназного фактора роста и привлекает особое внимание в связи с успешным применением

anti-plS5neu антител (Герцептина) для лечения резистентных форм РМЖ и рака яичников. В настоящее время, однако, не обнаружено усиленной экспрессии HER2/neu при РПЖ, что, возможно, объясняется определенными техническими причинами, связанными с применением иммуногистохимической методики. Высказывается предположение, что использование более чувствительной методики FISH, возможно, позволит установить, может ли определение HER2/neu приобрести прогностическое значение при обследовании пациентов с РПЖ [39].

## Генетические механизмы метастазирования

Способность к метастазированию является основным свойством агрессивности РПЖ. Генетический контроль метастазирования осуществляется посредством усиленной экспрессии специфических генов, способствующих приобретению опухолью метастатического фенотипа. Проведены масштабные исследования, направленные на выявление кандидатных генов, ответственных за прогрессию РПЖ. В частности, получены данные об ассоциации между экспрессией некоторых генов и приобретением клетками метастатического фенотипа. Одним из таких примеров является ген F24, характеризующийся исключительно высоким уровнем экспрессии в клетках злокачественных линий РПЖ (РС-34Д-195) и не экспрессирующийся в линии нормальных клеток (PNT-2) [9]. Наряду с этим, на хромосоме 11 p 11.2 открыт ген небольшого размера КА11, обладающий специфической активностью в отношении метастазирования. Еще один ген, предположительно ассоциированный с процессом метастазирования, был обнаружен на хромосоме 1 [9].

Кроме сказанного, обращает внимание тот факт, что в клетках карциномы предстательной железы обнаруживаются существенные изменения функциональной активности Na+ и K+-ионных каналов, что оказывает существенное влияние на поведение клеток. Следовательно, экспрессия белков ионных каналов представляет собой новый тип маркеров метастазирования РПЖ, а возможно, и других опухолей [9]. Не исключено, что ионные каналы, которые уже используются в качестве мишени при лечении некоторых заболеваний (инсульт, гипертония и др.) приобретут терапевтическое значение и при РПЖ.

## Гены предрасположенности к РПЖ

Как отмечалось ранее, инициация гистологически обнаруживаемых изменений предстательной железы представляет собой весьма частое явление, причем частота встречаемости данного процесса практически одинакова во всех географических регионах мира. Однако клиническая манифестация опухоли отличается в разных странах очень сильно, что, безусловно, указывает на важную роль факторов окружающей среды и индивидуальной восприимчивости к их влиянию. Особое внимание исследователей уделяется роли генетического фактора в формировании риска развития РПЖ.

В течение последнего десятилетия в онкологии наблюдался огромный прогресс в области изучения механизмов так называемых семейных раков. Случаи явной семейной агрегации были описаны и для новообразований предстательной железы. Первоначально, существенная роль в предрасположенности к семейному РПЖ отводилась генам наследственного рака молочной железы (РМЖ), BRCA1 и BRCA2. Подобные

утверждения основывались на данных о повышении частоты РПЖ среди кровных родственников больных РМЖ, а также о случаях РПЖ среди носителей мутации в гене BRCA2. Однако дальнейшие широкомасштабные исследования установили, что значение наследственных повреждений генов BRCA1 и BRCA2 как при семейном, так и при спорадическом РПЖ весьма умеренно [33].

К настоящему моменту выяснено, что, по крайней мере, некоторые случаи семейного РПЖ связаны с зародышевыми мутациями в гене HPC1, локализованном в сегменте Iq24-25 [ 12]. В других семьях обнаружены наследуемые дефекты гена ELAC2, расположенного на хромосоме 17p [35]. В некоторых родословных передача предрасположенности к данному заболеванию сцеплена с локусом Xq27-28 [26]. Предполагается, что другие значимые гены могут располагаться на хромосомах 10, 12 и 14 [11]. Таким образом, семейный РПЖ, по-видимому, представлен в популяции фенокопиями, т.е. группой заболеваний с одинаковыми клиническими признаками, но разными генетическими механизмами. Следует отметить, что в общей структуре заболеваемости РПЖ семейные формы данной патологии занимают весьма ограниченное место.

Значительно большее внимание уделяется РПЖ-ассоциированным полиморфизмам. К последним относятся неблагоприятные варианты нормальных генов, у носителей которых выявляется умеренное (в 1,5-3 раза) повышение риска развития РПЖ. Наиболее воспроизводимые данные получены для полиморфизма гена-рецептора андрогенов. В частности, определенный риск связан с наследованием аллеля, обладающего малым количеством тринуклеотидных повторов CAG [15]. Интенсивные исследования проводятся также в отношении полиморфизмов гена-рецептора витамина D [4]. Относительно недавно стали появляться сведения о предрасполагающей роли полиморфных вариантов таких участников стероидогенеза, как гены CYP17, CYP1B1, SRD5A2 и др. [8, 13, 34]. Менее убедительными выглядят данные о роли ферментов метаболизма ксенобиотиков, хотя и для них отмечен ряд интересных эффектов [17]. Следует заметить, что изучение роли аллельных полиморфизмов в патогенезе РПЖ обладает огромной перспективой, так как неблагоприятные аллели, по-видимому, участвуют в патогенезе подавляющего большинства случаев РПЖ.

## Заключение

Как показывает анализ современного состояния проблемы, существует стройная цепь генетических и фенотипических изменений, лежащих в основе канцерогенеза в предстательной железе человека. Прослеживаются значительные географические, расовые и семейные различия, отражающиеся на частоте РПЖ и указывающие на важный вклад как генетической предрасположенности, так и факторов окружающей среды. Существует реальная возможность создания модели, которая позволит выделить группы мужчин, заболевание у которых имеет шансы сохранить клинически контролируемый характер, и тех, кто имеет высокую степень риска развития метастатического РПЖ. Информативность большинства молекулярно-биологических тестов остается пока недостаточно ясной; они должны еще пройти испытания в строго контролируемых условиях, а также подвергнуться дальнейшим проспективным клиническим испытаниям и процедуре стандартизации.

Следует, однако, признать, что диагностика РПЖ и прогнозирование его течения и эффективности лечения ограничены генетической неоднородностью заболевания и целым рядом других причин, которые, по-видимому, сегодня неизвестны.

## Литература

1. *Мерабишвили ВМ.* (ред.). Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2000 г.-СПб., 2001.-23 с.

2. *Abate-Shen C, Shen MM.* Molecular genetics of prostate cancer / / Genes Dev. - 2000. - Vol. 14.-P. 2410-2434.

3. *Boyle P.,Maisonneuve P., Napalkov P.* Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments // Europ. J. Urol. - 1996. - Vol. 29. (suppl. 2). - P. 3-9.

4. *Correa-Cezeo L., Berthon P., HausslerJ. et al.* Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer // Hum. Genet. - 1999. - Vol. 105. - P. 281-287.

5. *Culiq Z., Hobisch A., Crohaner M.V. et al.* Androgen receptor activation in prostatic tumour cell lines by insuline-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor // Cancer Res. - 1994. - Vol. 54. - P. 5474-5478.

6. *Devies M.A., Koul D., Dhesi H. et al.* Regulation of Ant /PKB activity, cellular growth, and apoptosis in prostate carcinoma cells by MMAC/PTEN// Cancer Res. - 1999. - Vol. 59. - P. 2551-2556.

7. *Febbo P.G.* Functional significance of the androgen receptor CAG repeat polymorphism / / Prostate J. - 2000. - Vol. 2. - P. 14-21.

8. *Febbo P.G., Kantoff P. W., Platz E.A. et al.* The V89L polymorphism in the 5alpha-reductase type 2 gene and risk of prostate cancer / / Cancer Res. - 1999. - Vol. 59. - P. 5878-5881.

9. Foster C.S., Comford P., Forsyth L. et al. The cellular and molecular basis of prostate cancer / / Brit. J. Urol. - 1999. - Vol. 83. - P. 171-194.

10. *GastnerS.A.,DeFoy K.A.F., Harrington P. etal.* The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCAI and BRCAII in familial prostate cancer // Cancer Res. - 2000. - Vol. 60. - P. 4513-4518.

11. *Gibbs M., Stanford J. L.Jarvik G.P. etal.* A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest / / Amer. J. Hum. Genet. - 2000. - Vol. 67. - P. 100-109.

12. *Goode E.L., Stanford J.L., Chakrabarti L. et al.* Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at lq24-25 // Genet. Epidemiol. - 2000. - Vol. 18. - P. 251-275.

13. *Habuchi T., Llqing Z., Suzuki T. et al.* Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect // Cancer Res. - 2000. - Vol. 60. - P. 5710-5713.

14. *HaqqmanM.Y.,ManoskaJ.A., WoinoKJ., OesterlingJ.E.* The relationship between prostate intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer. Critical issues / / J . Urol. - 1997. - Vol. 158.-P. 12-22.

15. *Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al.* Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China / / Cancer Res. - 2000. - Vol. 60. - P. 5111 -5116.

16. *Kabalin J.N., McNeal I.E., Price H.M. et al.* Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other cancers: incidence, histology and morphometric observations//J.Urol. - 1985.-Vol. 141.-P. 1091-1094.

17. *Kelada S.N., Kardia S.L., Walker A. H. etal.* The glutathione S-transferase-mu and-theta genotypes in the etiology of prostate cancer: genotype-environment interactions with smoking // Cance Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2000. - Vol. 9. - P. 1329-1334.

18. *Kim S.K., Ro J.Y., Kimp B.L. et al.* Identification of two distinct tumour-supressor loci on the long arm of chromosome 10 in small cell lung cancer // Oncogene. — 1998. - Vol. 17. - P. 1749-1753.

19. *Koivisto D.I., Kolmer M., Visakorpi T.,Kalliniemi O.P.* Androgen receptor gene and hormonal therapy failure of prostate cancer // Amer. J. Pathol. - 1998. - Vol. 152. - P. 1-9.

20. *Li C., Intreal J., Phelan C. et al.* Identification of two distinct deletion regions on chromosome 13 in prostate cancer // Oncogene. - 1998. -Vol. 16. - P. 481-487.

*2\. Maari E., LodaM.* Role of p27in prostate carcinogenesis // Cancer Met. Rev. - 1999. - Vol. 17.-P. 337-344.

22. *Matsuyama H., Pan* У., *Skooq L. et at.* Deletion mapping of chromosome 8p in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization // Oncogene. - 1994. - Vol. 9. - P. 3071-3076.

23. *McDonnel TJ.,Navone N.H., Troncoso P. et al.* Expression of bcl-2oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer // J. Urol. - 1997. - Vol. 157. - P. 569-574.

24. *Miller G.* Prostate cancer among the Chinese: pathologic, epidemiologic and nutritional considerations / / Advanced therapy of prostate disease (eds. Resnick M.I., Thompson I.M.). - London: B.C. Decker, 2000. - P. 18-27.

25. *Nomura A.M.J., Kolonel L.N.* Prostate cancer: a current prospective // Amer. J. Clin. Epidemiol. - 1991. - Vol. 13. - P. 200-227.

26. *Peters M.A., Jarvik C.P., Janer M. et al.* Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-28 / / Hum. Hered. - 2001. - Vol. 51. - P. 107-113.

27. *Prendersagt N.J., Walter P.J.* Genetic alteration in prostate adenocarcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Amer. - 1995. - Vol. 4. - P. 241-245.

28. *Ramasvamy S., Sellers W.R.* PTEN: a prostate cancer tumour-supressor gene. Prostate J.-2000.-Vol. 2.-P. 55-61.

29. *Ross J.S., Sheedan C, Harrier Bucher AM. et al.* HER2/neu gene amplification status in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization / / Hum. Pathol. - 1997. - Vol. 28. - P. 827-833.

30. *Ruijter* £., *van De Kaa C, Miller G. et al.* Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma / / Endocrin. Rev. - 1999. - Vol. 20. - P. 22-45.

31. *Sarlc T., Brcanac Z., TroyerD. et al.* Genetic pattern of prostate cancer progression // Int. J. Cancer. - 1999. - Vol. 81. - P. 219-224.

32. *Schehl C, Berry R., Schaid D. et al.* BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer / / Cancer Res. - 2000. - Vol. 60. - P. 1371-1375.

33. *Sinclair C.S., Berry* /?., *Schaid D. et al.* BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer // Cancer Res. - 2000. - Vol. 60. - P. 1371-1375.

34. *Tang Y.M., Green B.L., Chen G.F. et al.* Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls // Pharmacogenetics. - 2000. - Vol. 10. - P. 761-766.

35. *Tavtlglan S.V., Slmard J., Teng D.H. et al.* A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome **17p** // Nat. Genet. - 2001. - Vol. 27. - P. 172-180.

36. *Trapeznikov N.N.,Aksel E.M.* Cancer incidence and mortality in Russia and CIS in 1998. - Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. - 2000. - 270 p.

37. *Watanabe M., Nakayama T.,Shiraishi T. et al.* Comparative studies of prostate cancer in Japan versus United States. A review // Urol. Oncol. - 2000. - Vol. 5. - P. 274-283.

38. *Xu L.L., Srikantan V., Sesterhenn LA. et al.* Expression profile of an androgen regulated prostate-specific homebox gene NKX3.1 in primary prostate cancer / / J. Urol. -2000. -Vol. 163. - P. 972-979.

# Глава 2
# Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы

*А.В. Воробьев*

Отсутствие клинических симптомов в ранних стадиях рака предстательной железы определило необходимость разработки системы скрининга мужского населения с целью активного выявления пациентов, страдающих локализованными формами болезни.

Особую актуальность диагностика опухолей предстательной железы в доклинической стадии приобрела за последние 15-20 лет благодаря появлению реальных шансов на радикальное излечение. Возможность оказания эффективной помощи больным с хорошими 10-летними результатами, в свою очередь, обусловлена усовершенствованием хирургической техники простатэктомии и успешным развитием лучевой терапии, включая современные методики брахитерапии.

Чаще всего раком предстательной железы заболевают в возрасте 50 лет и старше; однако, среди мужчин с отягощенной наследственностью (сыновья и братья больных раком простаты) вероятность заболевания увеличивается с 40 лет [21, 22, 26]. Считается, что предрасположенность к раку предстательной железы в более молодом возрасте характерна также для афроамериканцев.

Большинство исследователей считают целесообразным проведение скрининговых мероприятий у мужчин, начиная с 40-50 лет [ 11, 26]. В то же время, как показывает клинический опыт, пациенты могут быть значительно моложе 40 лет, в связи с чем молодой возраст никогда не должен рассматриваться в качестве аргумента для исключения у больного рака предстательной железы [5]. Можно предположить, что по'мере усовершенствования методики и удешевления скрининга контингент обследуемых будет расширяться за счет лиц более молодого возраста.

Верхняя возрастная граница для лиц, подлежащих профилактическому обследованию с целью выявления доклинических форм рака простаты, обычно определяется как 70-75 лет.

Считается, что к 70 годам здоровье большинства мужчин существенно подорвано хроническими заболеваниями, главным образом, болезнями сердечно-сосудистой системы, в связи с чем у пациентов имеются серьезные противопоказания к выполнению обширных и травматичных радикальных операций по поводу рака предстательной железы. Оценка тяжести общесоматической патологии часто приводит к печальному заключению, что ожидаемая продолжительность жизни больного составит, по всей вероятности, менее 10 лет. Выявление рака простаты в доклинической стадии для таких пациентов не является актуальным, так как результаты применяемой обычно антиандрогенной терапии весьма несущественно зависят от степени местного распространения опухоли. Изложенные выше соображения используются для оправдания постулата, согласно которому среди мужчин старше 70-75 лет проведение скрининговых

мероприятий не показано, а обследование с целью диагностики рака предстательной железы без ущерба для продолжительности и качества жизни может быть начато только при появлении клинических симптомов. Соглашаясь с такой концепцией в целом, следует отметить, что она не является безупречной, так как состояние здоровья и биологический возраст пациентов далеко не всегда могут быть охарактеризованы числом прожитых лет.

Программы скрининга предусматривают проведение обследования с периодичностью 1 раз в год, а для лиц, отнесенных к группе повышенного риска - 1 раз в 6 месяцев [26].

Идеального диагностического теста на рак предстательной железы, то есть теста, обладающего высокой чувствительностью и абсолютной специфичностью, к сожалению, до настоящего времени нет. Поэтому большинство диагностических программ, в том числе и скрининговых, базируются на сочетанном использовании трех методов - анализа крови на простатический специфический антиген (ПСА), пальпации предстательной железы через прямую кишку (ПРИ) и ультразвукового исследования ректальным датчиком (ТРУЗИ).

Главным компонентом скрининга в настоящее время, безусловно, является количественное определение в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА). Тест характеризуется хорошей воспроизводимостью, высокой чувствительностью, неинвазивностью, сравнительно небольшой стоимостью и позволяет обследовать многочисленные группы мужского населения [2, 21]. Выполнение теста не требует непосредственного контакта исследуемого с врачом, что делает анализ еще более привлекательным для массового применения.

Простатический специфический антиген впервые был выделен группой исследователей во главе с M. Wang в 1979 году и представляет собою гликопротеид, продуцируемый секреторными клетками эпителия предстательной железы и обладающий протеолитической активностью. Основное количество ПСА сосредоточено в протоках и ацинусах предстательной железы, является составной частью простатического секрета и способствует разжижению семенной жидкости.

В физиологических условиях не более 0,1% всего количества ПСА проникает через базальную мембрану и попадает в кровь. При поступлении в кровь ПСА связывается с содержащимися в ней ингибиторами протеаз, в результате чего в сыворотке крови можно обнаружить как свободный антиген, так и ПСА в связанных молекулярных формах, не обладающих специфической ферментативной активностью - преимущественно в комплексе с альфа 1-антихимотрипсином и альфа 2-макроглобулином.

Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом. Наиболее часто к повышению уровня ПСА приводят воспалительные процессы (простатит, абсцесс), доброкачественная гиперплазия и злокачественные новообразования предстательной железы. Нельзя забывать,что урологические манипуляции, травмирующие предстательную железу, тоже сопровождаются увеличением ПСА [6].

Таким образом, обладая органоспецифичностью, ПСА не является специфически-опухолевым маркером, чем объясняется значительное количество ложно-положительных заключений при использовании ПСА в качестве теста для скрининга с целью выявления рака.

Строго говоря, органоспецифичность ПСА также не абсолютна - исследования последних лет показали, что ПСА может быть обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в опухолях надпочечника и в ткани опухоли и

почечно-клеточном раке. Однако клинического значения экстрапростатическая продукция ПСА не имеет, так как концентрация антигена при этом чрезвычайно мала |21 ].

Уровень ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом [19|. Поэтому понятие «допустимой верхней границы нормы» для разных возрастных групп различно и колеблется от 2,5 нг/мл для мужчин 40-49 лет до 6,5 нг/мл в 70-79 лет (табл. 5.2.1).

Обычно верхней границей нормы считают ПСА=4,0 нг/мл, однако, в последние годы прослеживается тенденция к детальному обследованию лиц с меньшим уровнем ПСА вплоть до 2,5 нг/мл.

Для того, чтобы отдифференцировать повышение ПСА, вызванное воспалительными процессами, от увеличения ПСА, обусловленного злокачественной опухолью простаты, рекомендуется повторное выполнение теста после курса антибактериальной терапии. Противовоспалительное лечение в течение 3-4 недель обычно приводит к нормализации ПСА у больных простатитом; при раке предстательной железы уровень антигена под влиянием антибактериальных препаратов не уменьшается.

Наибольшие диагностические трудности вызывает увеличение ПСА, обусловленное доброкачественной гиперплазией («аденомой») предстательной железы. Умеренное повышение уровня ПСА в диапазоне, именуемом «серой зоной» и соответствующем 4-10 нг/мл, более, чем в 70% случаев вызывается доброкачественной гиперплазией [26]. Это обстоятельство дает основание говорить о значительном количестве ложно-положительных заключений по данным теста на ПСА, что, в свою очередь, приводит к необходимости выполнения большего числа биопсий предстательной железы.

Стремление к повышению точности дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с использованием ПСА привело к выявлению ряда дополнительных диагностических признаков.

Наибольшее распространение получила методика, основанная на вычислении отношения свободного ПСА к общему; при этом в качестве порогового значения рекомендуется отношение равное 0,15 (или 15%). Показатель отношения выше 15% свидетельствует в пользу доброкачественной гиперплазии, в то время как отношение ниже 15% считается патогномоничным для рака [2]. Следует отметить, что указанный выше показатель может приниматься во внимание только при концентрации общего ПСА в интервале от 4 до 10 нг/мл и имеет весьма ограниченное клиническое значение.

Другой попыткой увеличения диагностической ценности метода является рекомендация учитывать динамику прироста ПСА во времени - вероятность развития рака считается достаточно высокой при ежегодном увеличении уровня ПСА на 0,75-1,0 нг/мл или более [12].

Теоретические представления и экспериментальные данные, согласно которым на единицу массы ткани железы при раке продуцируется значительно большее количество ПСА, чем при доброкачественной гиперплазии, а также данные о том, что увеличение предстательной железы и поступление в кровь простатического специфического антигена происходит, в основном, за счет ткани транзиторной зоны простаты [14], явились основанием для вычисления отношения уровня антигена к массе (объему) предстательной железы (т.н. плотность ПСА) или ее транзиторной зоны

*Таблица 5.2.1*
Допустимые «нормальные» значения ПСА в зависимости от возраста

| | Возраст (лет) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 |
| ПСА (нг/мл) | 2.5 | 3,5 | 4,5 | 6.5 |

(т.н. плотность ПСА транзиторной зоны). При расчетах используются размеры предстательной железы и транзиторной зоны, полученные методом трансректального ультразвукового исследования, что не может обеспечить достаточной точности и воспроизводимости результатов. Поэтому определение плотности ПСА и плотности ПСА транзиторной зоны широкого клинического распространения в настоящее время не имеет.

Особое внимание следует обратить на то, что у части больных раком предстательной железы уровень простатического специфического антигена не превышает нормальных значений. Согласно данным ряда исследователей [6], доля больных раком предстательной железы, имеющих ПСА ниже 4нг/мл, может достигать 23%.

Немногим более 10 лет тому назад практически единственным методом скрининга была пальпация предстательной железы через прямую кишку [11]. С появлением реакции на ПСА роль пальцевого ректального исследования (ПРИ) существенно изменилась и стала менее заметной, что дало основание некоторым специалистам считать этот метод достоянием публикаций по истории урологии.

Метод абсолютно непригоден для выявления опухолей первой стадии, однако в диагностике рака предстательной железы более поздних стадий, по-прежнему, способен оказать значительную помощь. По-видимому, для отдаленных районов нашей страны, в которых определение опухолевых маркеров еще не достигло должного уровня, роль пальцевого ректального исследования в ближайшие годы будет оставаться весьма существенной.

Ощупывая предстательную железу пальцем, обращают внимание на ее размеры, форму, консистенцию, характер поверхности, выраженность срединной и латеральных бороздок. Классическим признаком опухоли является наличие определяемого пальпаторно очага уплотнения ткани увеличенной предстательной железы. Распространение процесса за пределы капсулы приводит к тому, что поверхность железы становится бугристой, контуры нечеткими. Следует помнить, что иногда, несмотря на большие размеры опухоли и значительное местное распространение, пальпаторная картина представляется не столь типичной. Так бывает, если опухоль локализуется в транзиторной зоне, либо развивается в неувеличенной предстательной железе, либо имеет эластическую консистенцию, соответствующую консистенции ткани при доброкачественной гиперплазии. Значительные проблемы возникают при, так называемом, ректально-циркулярном распространении опухоли [13], что делает ее трудно отличимой от рака прямой кишки. Возможны и противоположные ситуации, когда изменения, вызванные неопухолевыми процессами (камни предстательной железы, поражение при туберкулезе, гранулематозный простатит, плотные узлы доброкачественной гиперплазии) симулируют картину рака простаты. Поэтому результаты пальцевого исследования обязательно должны быть проверены, уточнены и дополнены данными ультразвуковой диагностики, анализа крови на ПСА и биопсии предстательной железы.

Обязательным компонентом диагностического процесса является ультразвуковое исследование, выполняемое в форме трансабдоминальной и трансректальной эхографии. Возможности каждого из вариантов ультразвуковой диагностики и круг решаемых с их помощью задач различны.

Трансабдоминальное исследование не дает полноценного отображения структуры предстательной железы, однако, позволяет судить о количестве остаточной мочи, состоянии верхних мочевых путей и поражении забрюшинных лимфатических узлов. Поэтому трансабдоминальная ультрасонография применяется, главным образом, для уточнения стадии процесса и выбора метода лечения, когда диагноз рака уже установлен.

На ранних этапах диагностики используется, преимущественно, ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальным датчиком (ТРУЗИ), что позволяет получать ценную информацию о возможном наличии опухолевых очагов, их размерах, количестве и локализации. Опухоль, как правило, имеет гипоэхогенный характер и в 68% случаев развивается из периферических отделов железы (рис. 5.2.1). Транзиторная зона является источником опухоли у 24% больных, из центральной зоны развивается не более 8% злокачественных новообразований [16].

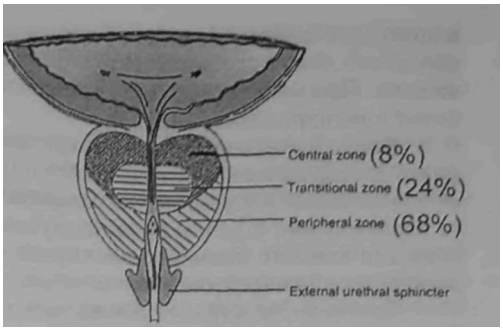



**Рис. 5.2.1. Схема деления** предстательной железы на **зоны и частота внутриорганной локализации рака (%).**

Способность визуализировать центральную и транзиторную зоны делают ТРУЗИ незаменимым в выявлении предполагаемых очагов опухолевого роста, расположенных на значительном расстоянии от периферических отделов железы, то есть очагов, которые не могут быть обнаружены пальпаторно. С другой стороны, ТРУЗИ обеспечивает визуализацию явно неопухолевых процессов (камни предстательной железы, очаги кальциноза капсулы у больных туберкулезом), симулирующих картину рака при пальцевом ректальном исследовании. Полученные методом ТРУЗИ данные о размерах предстательной железы и ее транзиторной зоны могут быть использованы для вычисления плотности ПСА и плотности ПСА транзиторной зоны (см. выше), что расширяет возможности дифференциальной серологической диагностики между раком и доброкачественной гиперплазией.

Позволяя выявить вовлечение в патологический процесс капсулы предстательной железы, парапростатической клетчатки, семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки, метод трансректального ультразвукового исследования оказывает существенную помощь в уточнении местного распространения опухоли.

Несмотря на значимость каждого из представленных выше аспектов ультразвукового сканирования, главным направлением использования ТРУЗИ, безусловно, является обеспечение прицельного характера пункционной биопсии предстательной железы под визуальным контролем.

Биопсия является самым ответственным и решающим звеном диагностики. Будучи достаточно инвазивной и дорогостоящей манипуляцией, биопсия не может выполняться часто и повторяться неограниченное число раз. От того, насколько безупречно биопсия осуществлена технически, насколько тщательно и грамотно проведено исследование полученного материала, кардинальным образом зависит судьба пациента.

Наибольшее распространение в настоящее время приобрела методика трансректальной пункционной мультифокальной (многопольной) биопсии предстательной железы под визуальным ультразвуковым контролем. Для получения материала обычно используют автоматические иглы, выполненные в виде двух элементов, один из которых под воздействием пружины с большой скоростью перемещается относительно другого. При этом происходит вырезание кусочка ткани в форме столбика диаметром 1-2 мм и длиною 17-20 мм. Существенное влияние на размеры вырезаемых образцов оказывает консистенция исследуемой ткани - при большей плотности размеры пробы максимальные. Иглы предназначены для однократного применения; в виде исключения допускается повторное использование у одного и того же пациента иглы, подвергнутой рестерилизации. Иглу вводят и перемещают по направляющей, имеющейся

в предназначенном для биопсии ректальном ультразвуковом датчике; таким образом обеспечивается получение материала из запланированных участков предстательной железы. При небольших по размерам опухолях выбор полей, подлежащих биопсии, имеет принципиальное значение.

Число и локализацию участков для пункции определяют, исходя из известного факта преимущественного развития опухолей в периферических отделах железы, внося необходимые коррективы на основании выполненного ранее пальцевого ректального исследования и данных ультразвукового сканирования. Несмотря на то, что биопсия для каждого пациента планируется индивидуально, существуют общие схемы распределения полей, обеспечивающие получение наиболее достоверной информации.

Самым распространенным является стандартный шестипольный вариант биопсии, предусматривающий выполнение трех вколов в каждой доле (в области основания, середины и верхушки) по средней линии между уретрой и латеральным краем предстательной железы. При необходимости исследовать транзиторную зону дополнительно пунктируют еще две точки, расположенные ближе к срединной бороздке; таким образом, биопсия становится восьмипольной. В случае предположения о наличии изоэхогенных очагов опухоли, то есть очагов, которые не могут быть визуализированы методом ТРУЗИ, появляются показания к максимально полному исследованию ткани предстательной железы; число проб при этом возрастает до 8-15.

В ряде случаев после биопсии отмечается кратковременная гематурия, гемоспермия, примесь крови в кале. Такие осложнения обычно купируются самостоятельно в течение 12-48 часов и не представляют угрозы для пациентов; значительные кровотечения из прямой кишки наблюдаются крайне редко [7]. Более серьезными являются осложнения инфекционного характера - эпидидимит, простатит, пиелонефрит. С профилактической целью больным накануне биопсии и в течение нескольких дней после ее выполнения назначают антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, иногда в сочетании с метранидазолом; непосредственно перед биопсией в прямую кишку вводят 0,1 % раствор бетадина. Выполнение биопсии, как правило, не требует обезболивания.

Главным противопоказанием к биопсии является наличие острых воспалительных заболеваний; при повышенной кровоточивости (например, в результате лечения антикоагулянтами) следует проявлять максимальную осторожность.

Для обеспечения высокой информативности исследования важна согласованная работа врача-клинициста, лаборанта-патогистолога и патологоанатома. Малые размеры образцов ткани предъявляют повышенные требования к качеству фиксации материала и соблюдению принципов патогистологической техники. Представление о пространственном расположении очагов опухоли в железе может быть получено только при условии правильной маркировки взятых проб, обработки и патоморфологического изучения каждого кусочка ткани в отдельности. При выявлении рака указывают гистологическую структуру опухоли, уровень дифференцировки по шкале Глисона, стремятся оценить процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки периневральной инвазии и инвазии в капсулу [9, 10, 17, 26]. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени.

Клинические проявления рака предстательной железы, главным образом, сводятся к нарушениям мочеиспускания (обструктивные и/или ирритативные симптомы), не носят специфического характера и не играют существенной роли в диагностике. Появляющиеся при диссеминированных формах симптомы, обусловленные метастазами, также не могут считаться строго патогномоничными.

Изложенная выше характеристика возможностей и специфических черт глав составляющих диагностического процесса позволяет рекомендовать алгоритм стандартного обследования с целью раннего выявления рака предстательной железы (рис. 5.2.2).

Обязательными диагностическими процедурами являются анализ крови на простатический специфический антиген (ПСА) и пальпация предстательной железы через прямую кишку (ПРИ). Для исключения артефактов желательно, чтобы забор крови предшествовал пальпации.

Если уровень ПСА менее 4 нг/мл и пальцевое исследование не дает оснований тредполагать наличие опухоли, дальнейших действий не предпринимают и рекомендуют повторный осмотр через 1 год (или через 6 мес для лиц с отягощенной наследственностью).

Если, несмотря на уровень ПСА менее 4 нг/мл, пальпаторно определяются очаги уплотнения, показано трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). При выявлении гиперэхогенных (кальцинаты) или изоэхогенных (узлы доброкачественной гиперплазии) очагов рекомендуется контроль через 6-12 месяцев. При выявлении очагов гипоэхогенного характера показана мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Если уровень ПСА соответствует, так называемой, «серой зоне», то есть находится в пределах от 4 до 10 нг/мл, а пальцевое ректальное исследование не выявляет патологических изменений, рекомендуется повторить анализ крови на простатический специфический антиген через 6 недель. За период между анализами проводят двух или трехнедельный курс антибактериальной терапии. В случае нормализации уровня ПСА (<4 нг/мл) обследование прекращается и повторяется только через 6-12 месяцев.

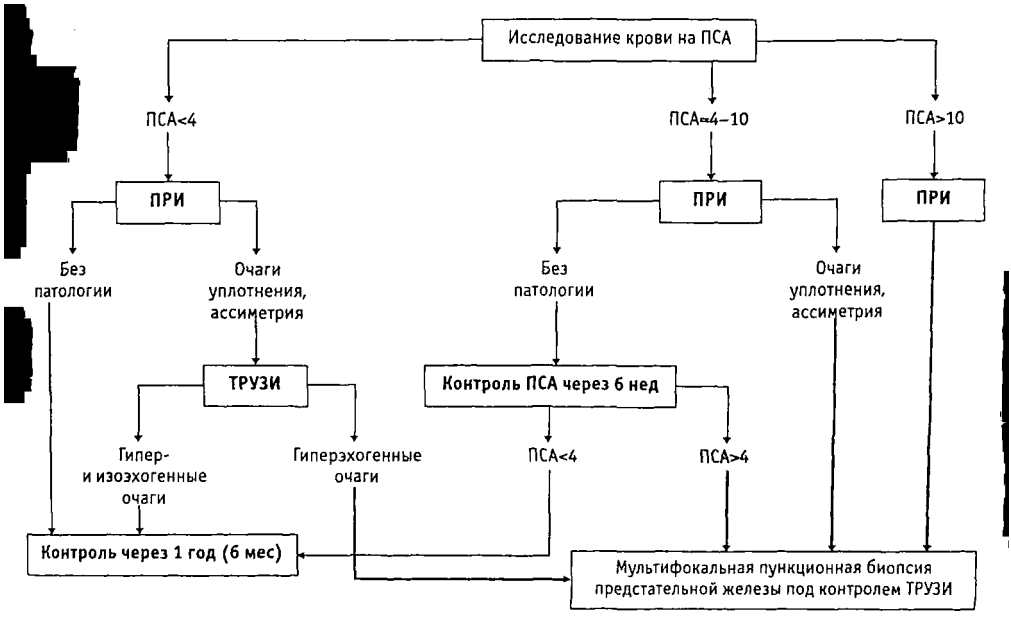



**Рис. 5.2.2. Алгоритм стандартного обследования для диагностики рака предстательной железы (ПСА-простатический специфический антиген в нг/мл; ПРИ - пальцевое ректальное исследование; ТРУЗИ - трансректальное ультразвуковое исследование).**

Если при повторном анализе содержание ПСА не снижается, выполняют мультифокальную пункционную биопсию под контролем ТРУЗИ (несмотря на отсутствие пальпируемых очагов).

Биопсия показана также, если имеется сочетание ПСА в пределах 4-10 нг/мл и настораживающих в отношение опухоли пальпаторных изменений.

При значениях ПСА выше 10 нг/мл биопсия выполняется независимо от результатов пальцевого исследования.

Дальнейшие диагностические шаги осуществляются, исходя из результатов биопсии (рис. 5.2.3).

В случае выявления ПИН низкой степени (low-grade-PIN) допустимо ограничиться наблюдением под контролем ПСА, в то время как при наличии очагов ПИН высокой степени (high-grade-PIN) показано выполнение повторной биопсии предстательной железы через 3 месяца. Основанием для подобной тактики являются данные о быстром развитии рака на фоне ПИН высокой степени и частое (до 30-50%) обнаружение очагов аденокарциномы по материалу ребиопсии [9, 22, 23, 25].

Ребиопсия показана и в тех случаях, когда, несмотря на заключение по первичной биопсии о доброкачественной гиперплазии, у пациента сохраняется высокий уровень ПСА (>10 нг/мл) или имеется тенденция к повышению ПСА на 20% и более за 6 месяцев.

Выполнение ребиопсии бывает необходимо также при диагностированном на основании первичной биопсии хроническом простатите, если после антибактериальной терапии не отмечено снижения уровня ПСА.

В ряде случаев основанием для диагноза рака предстательной железы являются данные гистологического исследования ткани, полученной в результате операции по поводу доброкачественной гиперплазии - трансуретральной резекции (ТУР) простаты или аденомэктомии. При этом морфологически обычно находят очаги (или микроочаги)

**Рис. 5.2.3. Варианты обследования в зависимости от результатов первичной биопсии предстательной железы (РПЖ - рак предстательной железы; ПИН - простатическая интразпителиальная неоплазия; ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПСА - простатический специфический антиген в нг/мл).**

аденокарциномы на фоне доброкачественной гиперплазии (16]. Распознаваемые таким способом опухоли часто локализуются в транзиторной зоне предстательной железы и не могут быть заподозрены при пальцевом ректальном исследовании. Вероятность выявления фокусов рака определяет необходимость тщательного морфологическо! чення операционного материала ТУР и аденомэктомии.

У больных, нуждающихся в срочной операции по поводу острой задержки мочеиспускания, материал для гистологического исследования может быть получен методом трансвезикальной биопсии в ходе выполнения эпицистостомии.

Иногда тяжесть состояния больных не позволяет применить традиционную мультифокальную биопсию с помощью автоматической иглы. Для морфологического подтверждения диагноза рака у таких пациентов можно использовать аспирационную биопсию предстательной железы под контролем введенного в прямую кишку пальца [8, 15]. Аспирационная биопсия не требует транспортирования больного из палаты, является малотравматичной манипуляцией и позволяет получить заключение в течение 30-40 минут. К сожалению, сфера применения аспираиионной биопсии существенно ограничена трудностями цитологической диагностики высокодифференцированных форм рака предстательной железы и необходимостью участия в диагностическом процессе специально подготовленного высококвалифицированного врача-цитолога.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом рака предстательной железы подвергаются дальнейшему обследованию для определения стадии заболевания. Используемая в настоящее время по рекомендации Международного Противоракового Союза классификация по системе TNM (5-е издание, 1997) основывается на клиническом и гистопатологическом определении анатомического распространения заболевания. Как отмечено в «Принципах классификации по системе TNM» [4], «...стадия заболевания в момент постановки диагноза может отражать не только темп роста и распространенность опухоли, но ...и **взаимоотношение опухоли и организма».** Поэтому определение стадии заболевания не только позволяет уточнить возможности технического осуществления хирургической операции или лучевого лечения в том или ином объеме, но и является фундаментом для рационального планирования всего комплекса терапевтических мероприятий с учетом биологических особенностей каждого вида опухолей. Классификация предусматривает уточнение степени местного распространения опухоли (категория Т), наличие регионарных (категория N) и/или отдаленных (категория М) метастазов.

Для оценки категории Т необходимо уточнить внутриорганную локализацию процесса (поражение одной или обеих долей), распространение опухоли на капсулу и за пределы капсулы предстательной железы, вовлечение семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки. При этом ориентируются на данные пальцевого ректального исследования, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий [4, 20]. Для суждения о состоянии регионарных лимфатических узлов (категория N) традиционно используют ультразвуковое исследование и рентгеновскую компьютерную томографию, несколько реже - магнитно-резонансную томографию. Однако, эти методы диагностики не позволяют обнаружить мелкие (менее 2 см в диаметре) и микроскопические метастазы. С другой стороны, как отмечают Б.П.Матвеев с соавт. [3], выявляемые увеличенные лимфатические узлы далеко не всегда поражены метастазами - в ряде случаев при гистологическом исследовании удаленных лимфоузлов находят

только их гиперплазию. Поэтому наиболее достоверная информация получается после тазовой лимфаденэктомии, выполняемой либо во время операции простатэктомии, либо как самостоятельное вмешательство. Иногда тазовая лимфаденэктомия выполняется эндоскопически, что, по-видимому, наиболее целесообразно, если в качестве основного компонента лечения предполагается использовать лучевую терапию.

Категория М предусматривает поражение нерегионарных лимфатических узлов, костей и другие локализации. Для оценки категории М используют данные физикального осмотра, методов визуализации (рентгенография органов грудной полости, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.), исследование скелета (сцинтиграфия, рентгенография костей) и биохимические тесты (ПСА, фосфатазы сыворотки крови). Принято считать, что при уровне ПСА< 10 нг/мл сцинтиграфия скелета не является обязательной, так как вероятность обнаружения метастазов у таких пациентов невелика [18, 26]. По данным рентгенографии метастатическое поражение скелета обычно представлено остеобластическими очагами; метастазы остеолитического и смешанного характера встречаются реже. Наиболее частой локализацией метастазов рака предстательной железы являются позвоночник, кости, образующие таз, ребра.

В соответствии с общими правилами системы TNM ниже представлены клиническая классификация, патологическая (постхирургическая, патогистологическая) классификация, группировка по стадиям и резюме. Данный вариант классификации применим только в тех случаях, когда опухоль имеет строение аденокарциномы.

## TNM Клиническая классификация

| | |
|---|---|
| T | Первичная опухоль |
| TX | Недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| TO | Первичная опухоль не определяется |
| T1 | Клинически не определяемая опухоль: не пальпируется, видна при визуализации |
| T1 a | Опухоль случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет не более 5% резецированной ткани |
| Tib | Опухоль случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет более 5% резецированной ткани |
| Tic | Опухоль обнаружена при игловой биопсии (выполнена в связи с повышением ПСА) |
| T2 | Опухоль ограничена предстательной железой* |
| T2a | Опухоль поражает одну долю |
| T2Ь | Опухоль поражает обе доли |
| T3 | Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы ** |
| T3a | Экстракапсулярное распространение (с одной или с двух сторон) |
| T3Ь | Опухоль прорастает семенные пузырьки |
| T4 | Опухоль несмещаема или распространяется на структуры, другие, чем семенные пузырьки: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор и / или стенку таза |

**Примечание.**

'Опухоль, выявляемая в одной или обеих долях с помощью биопсии, но не пальпируемая и невидимаемая при визуализации, классифицируется как Tic.

"Распространение на верхушку предстательной железы или но не через) капсулу классифицируется как T2

## N Регионарные лимфатические узлы

| | |
|---|---|
| NX | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов |
| N0 | Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах |

| | |
|---|---|
| M | Отдаленные метастазы |
| MX | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов |
| MO | Нет признаков отдаленных метастазов |
| Ml | Имеются отдаленные метастазы |
| M1a | Нерегионарные лимфатические узлы(ел) |
| Mlb | Кость(и) |
| M1c | Другие локализации |

**Примечание.**
При наличии различных метастазов учитывается наиболее распространенная категория.

## pTNM Патологическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.
Однако категория pT1 отсутствует, так как недостаточно
Ткани для оценки высшей pT категории.

## G Гистопатологическая дифференцировка

| | |
|---|---|
| GX | Степень дифференцировки не может быть установлена |
| G1 | Высокая степень дифференцировки, легкая анаплазия |
| G2 | Средняя степень дифференцировки, средняя анаплазия |
| G3-4 | Низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли, выраженная анаплазия |

## Группировка по стадиям

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Стадия 1 | **T1a** | N0 | MO | G1 |
| Стадия II | T1a | N0 | MO | G2,3,4 |
| | **Tib** | N0 | MO | Любая G |
| | Tic | N0 | MO | Любая G |
| | Tl | N0 | MO | Любая G |
| | T2 | N0 | MO | Любая G |
| Стадия III | T3 | N0 | MO | Любая G |
| Стадия IV | T4 | N0 | MO | Любая G |
| | Любая T | N1 | MO | Любая G |
| | Любая T | Любая N | M1 | Любая G |

## Резюме

Не подлежит сомнению, что представленная выше классификация может оказать существенную помощь в планировании и оценке результатов лечения, в составлении прогноза, в обмене информацией между медицинскими центрами, способствовать дальнейшему изучению рака. При этом клиническая классификация особенно важна для выбора и оценки методов лечения, в то время как патологическая (постхирургическая) позволяет получать наиболее точные данные для прогноза и оценки отдаленных результатов [4]. Резюме может быть использовано в качестве удобного справочного пособия в повседневной клинической практике.

В заключение считаю необходимым отметить, что, несмотря на значительные успехи, диагностика рака предстательной железы в ранних стадиях до настоящего времени остается крайне не совершенной и, к сожалению, не может быть осуществлена без использования инвазивных методов, в частности, мультифокальной пункционной биопсии; нередко пункционную биопсию приходится выполнять повторно.

Совершенно очевидно, что установление диагноза рака предстательной железы и определение клинической стадии болезни являются необходимыми, но не достаточными условиями для проведения адекватного лечения. В настоящее время остро ощущается потребность в прогнозировании таких важных параметров, как агрессивность естественного течения заболевания, чувствительность опухоли к эндокринной и цитостатической терапии, склонность к рецидивированию после простатэктомии или лучевого лечения. По-видимому, в ближайшие годы выявление факторов прогноза будет неуклонно интегрироваться в диагностический процесс, и характеристика биологических особенностей опухоли станет неотъемлемой частью клинического диагноза.

Среди используемых в настоящее время факторов прогноза наибольшее распространение имеют уровень ПСА до начала лечения и дифференцировка опухоли по шкале Глисона [24]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако, часто не дает возможности предсказать развитие болезни с необходимой точностью.

Наиболее актуальными и перспективными представляются работы, направленные на выявление дополнительных биологических характеристик первичной опухоли Опухоль определение плоидности ДНК, изучение эпидермальных факторов роста, механизмов ангиогенеза и апоптоза [1]. Прогресс в диагностике рака предстательной железы, вероятно, следует связывать с надеждой на разработку новых маркеров, обладающих большей чувствительностью и специфичностью.

## Литература

1. *Кушлинский Н.Е.* Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неоангиогенеза при раке предстательной железы // Избранные главы гериатрической урологии / Под ред. Л.М. Горнловского. - М.: Ньюдиамед, 2000. - С. 227-273.

2. *Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Стогова Э.В. и др.* Клиническое значение общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы // Клин. лаб. диагностика. - 1998. - N2. - С. 7-9.

3. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.* Рак предстательной железы. - М., 1999 - 153 с.

4. TNM : Классификация злокачественных опухолей : 5-е изд. / Под. ред. Н.Н.Блинова,- СПб.: Эскулап, 1998.-С. 145-148.

5. *Benson M.C., Kaplan S.A., Olsson C.A.* Prostate cancer in men less than 45 years old! influence of stage, grade and therapy / / J . Urol. - 1987. - Vol. 137. - N. 5. - P. 888

6. *Brawer M.K.* The Diagnosis of Prostatic Carcinoma // Cancer. - 1993. -Vol. 71. - N . 3. - P. 899-905.

7. *Dunn LB., Underwood M.J., Kirk D.* Profuse rectal bleeding after prostatic biopsy: a life-threatening complication dealt with simply // BJU International. -2000. - Vol. 86. - N. 7. - 14 p.

S. *Epstein N.A.* Prostatic biopsy.: A morphologic correlation of aspiration cytology with needly biopsy histology / / Cancer. - 1976. - Vol. 38. - N.5. - P. 2078-2087.

9. *Epstein J.L* Prostate Biopsy Interpretation.-Philadelphia; New York.: Lippincott-Raven, 1995.-272 p.

10. *Fernandes E.T., Sundaram CP., Long Ret al.* Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? // Brit. J. Urol. - 1997. - Vol. 79. - N.4.-P. 615-617.

11. *Gerber G.S., Thompson L.M., Thisted R. et al.* Disease-Specific Survival Following Routine Prostate Cancer Screening by Digital Rectal Examination // JAMA. - 1993. -Vol. 269. - N.l. - P. 61-64.

12. *Gil M.P., Allepuz L.C., Gil S. et al.* Prostatic rebiopsy; Prognosis factors of the anatomopathologic result // Actas. Urol. Esp. - 2000. - Vol. 24. - N. 7. - P. 560-567.

13. *Horn G., Baumann W.* Diagnostische Irrtumer bei urologischen Tumoren // Z. Urol. - 1971. - Bd. 64. - H.4. - P. 257-270.

14. *Kikuchi E., Nakashima J., Ishibashi M. et al.* Prostate Specific Antigen Adjusted for Transition Zone Volume // Cancer. - 2000. - Vol. 89. - N.4. - P. 842-849.

15. *Maier U'., Czerwenka K., Neuhold N.* The accuracy of transrectal aspiration biopsy of the prostate: an analysis of 452 cases // Prostate,- 1984. - Vol. 5. - N. 2. - P. 147-151.

16. *McNeal J.E., Redwine E.A., Freiha F.S., Stamey T.A.* Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma; Correlation with histologic pattern and direction of spread //Am. J. Surg. Pathol. - 1988. - Vol. 12.-N. 12. - P. 897-906.

17. *Mostofi F.K., Sesterhenn LA., Davis C.J.* A Pathologist's View of Prostatic Carcinoma / / Cancer. - 1993. - Vol. 71. - N. 3. - P. 906-932.

18. *Oesterling I.E., Martin S.K., Bergstralh E.J. et al.* The Use of Prostate-Specific Antigen in Staging Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer / / JAMA. - 1993. - Vol. 269. - N. 1. - P. 57-60.

19. *Oesterling I.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al.* Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men; Establishment of Age-Specific Reference Ranges / / JAMA. - 1993. - Vol. 270. - N. 7. - P. 860-864.

20. *Perez C.A., Fair W.R., Ibde D.C.Labrie F.* Cancer of the Prostate // Cancer; Principles and Practice of Oncology / Ed. V.T. De Vita et al. -3d. ed. -Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989.-P. 929-964.

21. *Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W.* Prostate specific antigen: A decade of discovery -what we have learned and where we are going / / J . Urol. - 1999. - Vol. 162. - N. 2. - P. 293-306.

22. *Sakr W.A.* Prostatic Intraepithelial Neoplasia: A Marker for High-Risk Groups and a Potential Target for Chemoprivention / / Europ. Urol. - 1999. - Vol. 35. - N. 5-6. - P. 474-478.

23. *Shin M., Takayama H., Nonomura N. et al.* Extent and zonal distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostatic carcinoma in Japan: analysis of whole-mounted prostatectomy specimens // Prostate. - 2000. - Vol. 42. - N. 2. - P. 81-87.

24. *Stamey T.A..McNeal J.E., Yemoto CM. et al.* Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer // JAMA.- 1999. - Vol. 281. - N. 15.-P. 1395-1400.

25. *Weinstein M.H., Epstein S.L* Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy / / Hum. Pathol. - 1993. - Vol. 24. - N. 6. - P. 624-629.

26. *Wirth M., Otto T., Rubben H.* Prostatakarzinom // Diagnostische und therapeutische Standards in der Urologischen Onkologie / Hrsg. im AuTtr.der Deutschen Krebsgesellschaft...von L.Weisbach und K. Miller. - 1998. - S. 92 - 126.

# Глава 3
# Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии

*К.М. Пожарисский, А.В. Воробьев*

В предстательной железе наблюдается большое разнообразие морфологических типов рака, но львиная доля из них приходится на так называемую обычную аденокарциному ацинарного происхождения.

**Классификация первичных эпителиальных опухолей предстательной железы**

| **Тип опухоли** | **Частота встречаемости,** % |
|---|---|
| Простатическая интраэпителиальная неоплазия | 2,0-16* |
| Обычная аденокарцинома | 90-95** |
| Специальные варианты аденокарциномы и другие виды рака | 5-10** |
| Простатическая протоковая аденокарцинома | 0,4-1,0 |
| Муцинозная (коллоидная) аденокарцинома | 0,4 |
| Перстневидноклеточный рак | 25 наблюдений |
| Аденосквамозный рак<br>Плоскоклеточный рак | 0,5 |
| Базалоидный и аденокистозный рак | Единичные наблюдения |
| Переходноклеточный рак | 1,0-4,0 |
| Мелкоклеточный рак | Несколько десятков наблюдений |
| Саркоматоидный рак | Несколько наблюдений |
| Лимфоэлителиомоподобный рак | Одно наблюдение |
| Недифференцированный рак | Единичные наблюдения |

* Частота встречаемости PIN при выполнении игольных биопсий.

* * Процент среди всех раков предстательной железы.

Поэтому в данном сообщении речь пойдет практически только об обычной аденокарциноме, которая представляет основную форму опухолевой патологии предстательной железы.

Целью патологоанатомического исследования рака предстательной железы является получение необходимой информации для рационального планирования будущей терапии больного и определения прогноза заболевания. Для этого требуется установить:

- гистологический тип опухоли;

- градацию по Глисону;
- патологоанатомическую стадию, которая включает оценку объема новообр вания, экстрапростатического распространения его в семенные пузырьки, лимфатические узлы;
- состояние края резекции и инвазию сосудов.

Точный диагноз аденокарциномы предстательной железы основывается на детальном знании ее многочисленных гистологических вариантов и идентификации признаков инвазии, а также на выявлении цитологических изменений, особенно касающихся ядер опухолевых клеток [5, 10, 14, 15]. Другими словами, цитологические черты в случаях сомнительных структурных нарушений приобретают решающее значение в установлении диагноза рака предстательной железы.

## Морфологические признаки рака предстательной железы [15]

### I. Гистологическая структура

**Нарушение структуры**
Маленькие плотно расположенные железы
Относительно одинаковые по форме железы
Опухолевые железы отличаются по внешнему виду от окружающих желез
Гломерулоидные структуры
Щели вокруг опухолевых желез
Признаки инвазии
Маленькие опухолевые железы располагаются между откровенно доброкачественными железами
Сливающиеся железы, тяжи и одиночные клетки
Расслоение мышечных волокон опухолевыми железами
Периневрапьная или интраневральная инвазия
Распространение опухолевых элементов за пределы предстательной железы, т.е. обнаружение их в жировой клетчатке
Несомненное расположение опухолевых структур в просвете сосудов

### II. Отсутствие базально-клеточного слоя вокруг подозрительных желез

### III. Изменения ядер клеток

Увеличение размеров
Гиперхроматоз
Неправильность очертаний ядерной мембраны
Парахроматиновое просветление
Наличие митозов
Ядрышки
Отчетливо выражены
Множественные
Эксцентричные

IV. Изменения цитоплазмы (тинкториальные отличия от соседних явно доброкачественных желез)

Амфофильная цитоплазма

Чрезмерно светлая или бледная цитоплазма

V. Содержимое просвета желез

Тонкий голубой муцин
Хлопьевидный розовый гранулярный материал
Кристаллоиды
Некротические массы

VI. Вспомогательные (или поддерживающие) черты

Коллагеновые микроузлы (могут быть в просвете ацинусов или около них)

Наличие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени в препарате

Отсутствие окраски на цитокератины высокой молекулярной массы вокруг атипических желез.

Поддерживающие, цитоплазматические признаки и содержимое просвета желез также играют роль в установлении правильного диагноза, однако никогда не являются определяющими сами по себе.

Общие черты аденокарциномы предстательной железы лучше всего описываются при рассмотрении ставших теперь классическими признаков ее стадирования по D.F. Gleason [7, 8].

Наиболее редкий образец Глисон 1 состоит из плотно упакованных мелких или среднего размера ацинусов с довольно небольшими вариациями в их размере и форме (рис. 5.3.1). Между опухолевыми железами имеется очень мало стромы. Базальный

Рис. **5.3.1. Схема градирования аденокарциномы предстательной железы по Глисону [7].**
1 - плотно упакованные мелкие, однообразные железы, разделенные узкими прослойками стромы; четкий край опухоли;
2 - рыхло упакованные железы, несколько отличающиеся друг от друга размером и формой; неправильные очертания опухоли;
3;A - рассредоточенные крупные железы с неправильными очертаниями,
3;B - рассредоточенные очень мелкие железы,
3:C - папиллярные и криброзные массивные комплексы с гладкими контурами;
4:A - слившиеся железы, «рваная» зона инвазии,
4:B - такого же характера структуры, образованные большими светлыми клетками
(«гипернефроидный» вариант);
5:A - почти солидные округлые массы с центральным некрозом («комедокарцинома»),
5:B - анапластические структуры, «рваная» зона инвазии.

клеточный слой отсутствует. Ядра неопластических клеток слегка увеличены и п ляют слабую атипию; по крайней мере, некоторые из них содержат ядрышки, превышающие 1.5 мкм в диаметре. Этот тип изменений обычно бывает виден только в переходной зоне железы и поэтому не выявляется при стандартной игловой биопсии.

При степени 2 по Глисону имеется более рассредоточенное расположение ацинусов, которые более вариабельны в размерах и форме. Разграничение степени 1 и 2 по Глисону часто очень трудно и не имеет практического значения. Этот образец также обычно возникает в переходной зоне и, как правило, встречается при трансуретральной резекции или в простатэктомическом препарате.

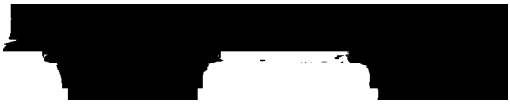
Аденокарцинома, которая соответствует степени 3А и 3В, характеризуется значительным рассредоточением желез и нарастанием разнообразия размеров и формы ацинусов: они становятся неправильными по очертаниям, угловатыми, удлиненными и ветвятся. Некоторые железы образованы мелкими клетками с довольно скудной цитоплазмой, придающей им «темный» вид, симулируя атрофию желез. Иногда выявляется периневральная инвазия и присутствуют ядерные признаки аденокарциномы. «Перемешивание» раковых железок с неопухолевыми является важной чертой аденокарциномы степени 3 по Глисону и отражает ее инвазивные свойства. При этой степени наблюдается вариант, отличительной чертой которого служит наличие округлых, гладких, очерченных масс желез с крибриформными и папиллярными структурами (степень 3С по Глисону).

Аденокарцинома степени 4 по Глисону характеризуется разрастанием слившихся желез или цепочек и тяжей ацинусов с малым количеством или полным отсутствием стромы в пределах опухолевых агрегатов. Распознавание этой степени опухолевых изменений очень важно, поскольку при их наличии резко ухудшается прогноз по сравнению с аденокарциномами 3 и более низких степеней. Криброзные структуры часты при аденокарциноме степени 4, но в отличие от степени 3 отдельные опухолевые агрегаты обычно больших размеров и более неправильных очертаний. Большинство таких опухолей состоит из клеток со скудной эозинофильной или амфофильной цитоплазмой (степень 4А). Однако существуют разновидности опухоли с обильной светлой цитоплазмой (степень 4В), называемые поэтому гипернефроидными из-за их сходства с почечно-клеточным раком. Степень ядерной атипии вариабельна в этой стадии: в большинстве случаев ядра крупные и неправильной формы с выраженными ядрышками, но некоторые ядра довольно маленькие и гиперхромные с неотчетливыми ядрышками.

Аденокарцинома степени 5 по Глисону состоят из округлых и неправильных по очертаниям крибриформных опухолевых масс с центральным комедонекрозом (степень 5А). Наряду с такими структурами может наблюдаться солидный и рассыпной рост (степень 5В). Иногда могут встречаться перстневидноподобные клетки. Морфология клеточных ядер при этой степени также разнообразна: могут быть видны маленькие темные и неправильной формы ядра с неотчетливыми ядрышками, но в большинстве случаев ядра бывают атипичными с отчетливыми, увеличенными ядрышками. Изредка наблюдаются гигантские клетки, но, в общем, ядерный полиморфизм в раке предстательной железы менее выражен, чем в большинстве других карцином.

Различные субкатегории в степенях 3,4 и 5 обсуждаются из-за морфологических различий между ними, но эти субкатегории в пределах каждой степени, по-видимому, не имеют прогностического значения (с возможным исключением для степени 3С) и необязательны в практических заключениях.

Дифференциальная диагностика первичной аденокарциномы предстательной железы сложна. Широкий ряд нормальных непростатических структур, доброкачественные патологические процессы, такие как воспаление, атрофия, метаплазия,



гиперплазия и изменения, обусловленные лечебными воздействиями, и вторичные опухоли могут симулировать аденокарциному предстательной железы различных степеней (табл. 5.3.1).

На протяжении нескольких десятилетий, начиная с работы A.C. Broders [1926], предпринимались многочисленные попытки создать систему морфологического градирования рака предстательной железы, отражающего клиническое поведение опухоли [Mostofi F.K., 1975; Gaeta J.F. и др., 1980; Bocking A. и др., 1982; Helpap B., 1993]. Наиболее популярной оказалась система D.F. Gleason [7, 8], так как она обеспечивает полезную информацию для клинического ведения больного и оценки прогноза заболевания, а также проста и доступна для повседневного практического применения. В основу ее положено, главным образом, нарушение гистологической структуры опухоли (цитологические изменения при этом практически не учитываются), и поэтому определение степени карциномы по Глисону проводится при малых и средних увеличениях микроскопа. Преобладающие по распространенности в препарате образцы (степени) аденокарциномы обозначаются как основные (первичные - primary), имеющие первостепенное значение, а карциноматозные изменения, занимающие меньшую площадь, рассматриваются как второстепенные (secondary). Суммирование степеней «основных» и «второстепенных» опухолевых поражений представляет подсчет (score) или сумму (sum) Глисона, которая колеблется в диапазоне от 2 (1 + 1) до 10 (5+5). При наличии в препарате однообразных изменений подсчет Глисона определяется удвоением показателя их степени.

*Таблица 53.1*

**Злокачественные и доброкачественные изменения, требующие дифференциального диагноза [15, с сокращениями].**

| Карцинома | Доброкачественные состояния |
|---|---|
| Аденокарцинома стадий 1,2 и 3А, В по Глисону | Атипическая аденоматозная гиперплазия<br>Постатрофическая гиперплазия<br>Базально-клеточная гиперплазия<br>Нефрогенная аденома<br>Гиперплазия желез слизистой оболочки семенного бугорка<br>Гиперплазия мезонефрогенных остатков |
| Карцинома стадии 3В с «атрофическими чертами» | Атрофия |
| Аденокарцинома стадии 3С (крибриформная) по Глисону | Крибриформная гиперплазия<br>Нормальная центральная зона |
| Карцинома стадии 4В по Глисону | Грануломатозный простатит Параганглии |
| Карцинома стадии 5В по Глисону | Хронический простатит |
| Аденокарцинома с «пенистыми» железами | Ксантогранулематозный простати/ксантома<br>Куперовской железы |
| Псевдогиперпластическая карцинома | Доброкачественная узловая гиперплазия |
| Оксифильная карцинома | Малакоплакия |
| Карцинома с резко выраженным эозинофильным материалом в просвете желез | Гиперплазия мезонефрогенных остатков |
| Карцинома со склерозом стромы | Склерозирующий аденоз Склеротическая атрофия |
| Карцинома без каких-либо особенностей | Реактивная атипия, включая радиационные изменения<br>Семенные пузырьки / зякуляторный проток |
| Карцинома с эффектом гормональной терапии | Атрофия |
| Карцинома с радиационными изменениями | Атрофия |

Подсчет (сумма) по Глисону входит в классификацию аденокарциномы предстательной железы по системе TNM под символом G:

G1 - хорошо дифференцированная; подсчет по Глисону 2-4

G2 - умеренно дифференцированная; подсчет по Глисону 5-6

G3 - от умеренно до плохо дифференцированной; подсчет по Глисону 7

G4 - плохо дифференцированная; подсчет по Глисону 8-10

Градация по Глисону хорошо коррелирует с признаками распространения и радикальности удаления аденокарциномы предстательной железы (табл. 5.3.2).

Прогноз для больных раком предстательной железы очень индивидуален и зависит от свойств организма пациента, опухоли и характера лечения. Рассматривается до 35 прогностических и предсказательных факторов (11, 12]. В самое последнее время принято решение подразделять прогностические признаки на 3 категории в зависимости от их значимости [6]. Категория I включает факторы, которые хорошо обоснованы в литературе и рекомендуются для широкого клинического использования. К категории II относятся параметры, в отношении которых получены обнадеживающие данные, но их использование может быть рекомендовано после проведения крупных мультицентровых испытаний. В категорию III входят факторы с недостаточной доказанностью их информативности для рекомендации к использованию (неизвестная польза).

## Прогностические факторы при раке предстательной железы [3]

Категория I
Уровень PSA
Сумма по Глисону
Патологоанатомическая стадия
Состояние краев резекции
**Категория II**
Плоидность ДНК
Объем рака при радикальной простатэктомии
Объем рака в игловых биопсиях
Гистологический подтип
**Категория III**
Периневральная инвазия
Микрометастазы в лимфатических узлах
"Полнота» ядер
Структура ядерного хроматина
Митотическая активность

*Таблица 53.2*

Соотношение подсчета по Глисону с показателями распространения карциномы предстательной железы [5]

| Признак | Подсчет по Глисону | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 5 | 6 | 7 | 8-10 |
| Прорастание капсулы | 16% | 24% | 62% | 85% |
| Опухолевые элементы в крае резекции | 20% | 29% | 48% | 59% |
| Средний размер опухоли,см | 2,2 | 2,7 | 5,1 | 4,0 |
| Инвазия семенных пузырьков | 1% | 4% | 17% | 48% |
| Метастазы в лимфатические узлы | 1% | 2% | 12% | 24% |

Пролиферативная активность:
определяемая по экспрессии Ki-67
определяемая по экспрессии PCNA
Апоптоз
Производные PSA (например, отношение свободного к связанному)
Рецепторы андрогенов
Нейроэндокринная дифференцировка
Человеческий железистый калликреин-2
Простатический специфический мембранный антиген
Плотность микрососудов
Интегрины
Трансформирующий фактор роста-бета.

Из вышеизложенного видно, что из 4 достоверных прогностических признаков 3 относятся к сфере деятельности патологоанатома. На рис. 5.3.2 изображена динамика появления рецидива после радикальной простатэктомии при разных величинах суммы по Глисону [6]. При этом показателе, равном 2-4, рецидив в течение 7 лет не возник, а при сумме в 5-6 у некоторых больных отмечено прогрессирование заболевания, однако разница между этими двумя группами оказалась статистически недостоверной. Положение резко и достоверно ($p<0,0001$) ухудшилось при сумме 7, когда более чем у половины пациентов развился рецидив; еще больше рецидивов стало у больных с суммой 8-9, и разница между этими группами также оказалась статистически значимой ($p=0,0002$).

Еще более демонстративное значение в прогнозе рака предстательной железы имеет патологоанатомическая стадия заболевания. Так, при отсутствии метастазов в тазовые лимфатические узлы рецидив после радикальной простатэктомии возникает только у четверти больных, а при их наличии - у всех пациентов на протяжении 6 лет (рис. 5.3.3) [6].

У онкологов и патологоанатомов всегда существовало стремление выявить те изменения, которые предшествуют раку и ликвидация которых может предотвратить развитие злокачественной опухоли. В течение долгого времени под так называемыми предраковыми изменениями рассматривался широкий круг различных тканевых нарушений

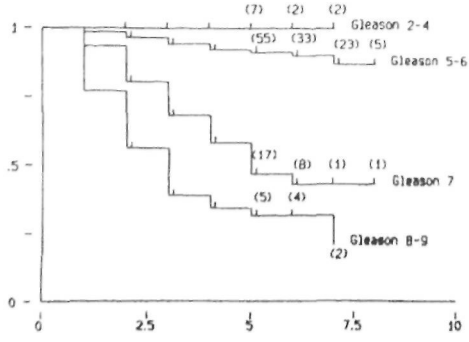



**Рис. 5.3.2. Частота и сроки возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в зависимости от суммы Глисона [6]. Здесь и на рис. 3: по оси абсцисс - время наблюдения, годы; по оси ординат - частота рецидивов.**

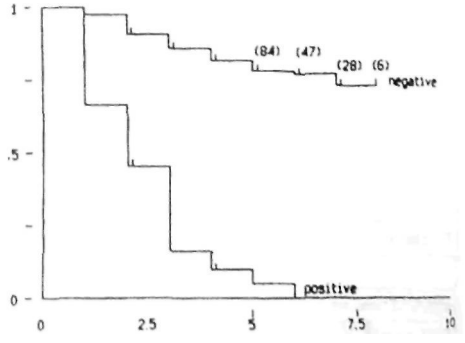



**Рис. 5.3.3. Частота и сроки возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в зависимости от отсутствия или наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [6].**

самой разнообразной природы (воспаление, дистрофия, диффузные и нодозные пролиферат, доброкачественные опухоли и т.д.). Естественно, что устранение этих и пений не привело к какому-либо сокращению заболеваемости раком. Дело кардинальным образом изменилось, когда сложились представления о карциноме in situ, а затем - об интраэпителиальной неоплазии, представляющих собою возможную предстадию инвазивного рака.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) характеризуется пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, степень которой показывает спектр цитологических изменений, наивысшая выраженность которых неотличима от карциномы. Высокой степени PIN территориально тесно связана с инвазивной аденокарциномой, особенно в периферической зоне предстательной железы [15].

Частота обнаружения PIN увеличивается с возрастом, достигая пика в шестом десятилетии и опережая возникновение большинства карцином более чем на 5 лет.

PIN имеет много общих иммунофенотипических и цитологических черт с карциномой (исчезновение виментина, коллагена IV типа, экспрессия коллагеназы IV типа, c-erbB-2, bcl-2, мутированных p53 и RB, выявление лектина Ulex europaeus, увеличение содержания металлопротеиназы и матрилизина, увеличение числа митозов, других пролиферативных маркеров - PCNA, Ki-67, MIB-1, увеличение ангиогенеза, изменения морфологии клеточных ядер, высокая частота анеулоидии, хромосомных нарушений, появление белка nm 23-H1).

Вышеприведенные сведения показывают тесное взаимоотношение между этими двумя состояниями, но окончательно не доказывают, что высокая степень PIN является предшественником развития рака. Высказывается мнение, что они оба вызываются одинаковыми этиологическими факторами, но наличие PIN недостаточно и необязательно для возникновения карциномы. Подтверждением этого являются наблюдения рака предстательной железы у людей в третьем-четвертом десятилетии, когда не наблюдается PIN. Кроме того, в случаях раннего рака часто не выявляется его тесная связь с PIN.

Для клинициста важно помнить, что при PIN может наблюдаться подъем уровня PSA за счет разрежения и частичного исчезновения базальных клеток и усиленной васкуляризации вокруг таких фокусов. PIN обычно находится в периферической зоне предстательной железы, где она часто мультифокальна и где высокая степень ее часто сочетается с аденокарциномой.

В настоящее время принято подразделять PIN на две степени - низкую и высокую (рис. 5.3.4): PIN1 относится к низкой степени; PIN2 и 3 - к высокой [1,2]. PIN1 бывает

Рис. 5.3.4. Схематическое изображение различных степеней простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и ее предполагаемой связи с развитием аденокарциномы [2].

трудно отличить от нормальных и гиперпластических желез. В PIN высокой степени различают 4 структурных варианта (в порядке убывания частоты): пучковый, микропапиллярный, криброзный и плоский, в соответствии с которыми выделяют 4 гистологических подтипа. Эти подтипы не имеют клинического значения, но знание их важно для дифференциальной диагностики с другими патологическими изменениями предстательной железы. Изменения ядер клеток (увеличение размеров, гиперхроматоз с неравномерным распределением хроматина, парахроматиновые просветления, неправильные очертания ядерной мембраны, увеличение ядрышек - большие, неправильной формы, часто множественные) являются основополагающими признаками PIN высокой степени.

В сложных случаях дифференциальной диагностики PIN высокой степени с аденокарциномой и другими патологическими изменениями полезным может быть применение иммуногистохимических методик (выявление цитокератинов высокой молекулярной массы, CD 57, виментина, простатической кислой фосфатазы).

## Изменения, которые могут симулировать простатическую интраэпителиальную неоплазию (PIN)

**Железы центральной зоны предстательной железы**
**Семенные пузырьки / эякуляторный проток**
**Реактивная атипия**
Воспалительная
При инфаркте
При облучении
**Метаплазия**
Переходноклеточная
Плоскоклеточная
Гиперплазия
Узловая гиперплазия с сосочками
Крибриформная гиперплазия
Атипическая базально-клеточная гиперплазия
**Карциномы**
**Обычная аденокарцинома с криброзной структурой**
Протоковая аденокарцинома
Аденокистозная карцинома
Переходноклеточная карцинома.

Таким образом, дифференциальная диагностика PIN высокой степени должна проводиться с многочисленными нормальными структурами, реактивными, метапластическими и гиперпластическими изменениями и раком.

*Клиническое значение PIN.* PIN низкой степени не имеет какого-либо клинического значения; ее лишь можно спутать с нормальными и гиперпластическими структурами и реактивной атипией; ее взаимоотношения с раком точно не установлены.

В противоположность этому PIN высокой степени представляет собою важный диагноз, который должен быть установлен с осмотрительностью, особенно имея в виду необходимость разностороннего дифференциального диагноза. Если PIN высокой степени выявляется при игольной биопсии, должны быть предприняты последующие диагностические мероприятия для исключения инвазивной карциномы. Сочетать

обнаружение PIN высокой степени и карциномы не является абсолютно обязательным, но на их тесные взаимоотношения указывают некоторые клинические наблюдения и научные данные. Диагноз PIN высокой степени без сопутствующей карциномы должен побуждать к тщательному клиническому наблюдению и последующей биопсии, особенно если повышен уровень PSA в сыворотке крови или обнаружены подозрительные признаки при ректальном пальцевом и ультразвуковом исследовании (11. Приблизительно у 50% больных с высокой степенью PIN без сопутствующей карциномы при игольной биопсии рак обнаруживается при последующих биопсиях [4, 9, 13]. Приведенные сведения указывают на то, что PIN высокой степени является важным маркером инвазивного рака. Хотя имеются убедительные доказательства, что PIN высокой степени является пренеопластическим поражением, агрессивное лечение не должно предприниматься при отсутствии диагноза аденокарциномы.

Подводя итоги всему сказанному и не останавливаясь на сложных технических методах изучения предстательной железы, можно заключить, что морфологическое исследование новообразований этого органа, с одной стороны, обеспечивает важную информацию, необходимую для рационального лечения больного и оценки прогноза заболевания, с другой стороны, оно представляет собой сложную диагностическую задачу, решение которой требует высокой квалификации патолога и хорошего оснащения патологоанатомического подразделения.

## Литература

1. *Bostwick D.G.* Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive // Europ. Urol. - 1996. - Vol. 30. - P. 145-152.

2. *Bostwick D.G., Brawer M.K.* Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // Cancer (Philad.). - 1987. - Vol. 59. - P. 588-794.

3. *Bostwick D.G., Grignon D., Amin M.B. et al.* Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999 // Arch. Pathol. Lab. Med. -2000. -Vol. 124. - P. 995-1000.

4. *Davidson D., Bostwick D.G., QianJ. etal.* Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies //J. Urol. - 1995. - Vol. 154. - P. 1295-1299.

5. *Epstein J.I.* Prostate Biopsy Interpretation. - Biospy Interpretation Series - Second Edition. - Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven, 1995. - 272 p.

6. *Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C.* Correlation of pathologic findings with progression after radical prostatectomy // Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 71. - P. 3582-3593.

7. *GleasonD.F.* Classification of prostatic carcinomas // Cancer Chemother. Rep. - 1966. - Vol. 50.-P. 125-128.

8. *Gteason D.F., Mellinger G.T.* And the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging//J.Urol. - 1974.-Vol. 111. - P. 58-64.

9. *Kappel T.J., Kuskowski M., Willmont L., Cherwitz D.L.* Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia (adenosis): a retrospective study with long-term follow-up // J. Surg. Pathol. - 1995. - Vol. 1. - P. 77-85.

10. *Mostofi F.K., Sesterhenn LA., Davis Ch.J.* A pathologist's view of prostatic carcinoma // Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 71. - P. 906-932.

11. *Murphy W.M.* Prognostic factors in the pathological assessment of prostate cancer // Hum. Pathol. - 1998. - Vol. 29. - P. 427-430.

12. *Murphy W.M.* The current status of the pathology of prostate cancer // Cancer Control. - 1998.-Vol.5.-P. 500-506.

13. *Raviv G., Jansen T., Zlotta A.R. et at.* Prostatic intraepithelial neoplasia: influence ot clinical and pathological data on the detection of prostate cancer //J. Urol.- 1996.-Vol. 156. P. 1050-1055.

14. *Thorson P., Humphey PA.* Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue // Amer. J. Clin. Pathol. - 2000. - Vol. 114. - P. 896-909.

15. *Young R.H., Srigley J.R.,Amin M.B. et at.* Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis. -Atlas of Tumor Pathology-Third Series. - Fasc. 28. -Washington Armed Forces Institute of Pathology, 2000. - 495 p.

# Глава 4
# Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы

*О. Б. Карякин*

## Лечение локализованного рака предстательной железы

После определения диагноза локализованного рака предстательной железы (T1-2) пациент и врач стоят перед проблемой выбора тактики лечения. Врач должен информировать больного о различных, близких по результатам, видах лечения, их преимуществах, недостатках, ожидаемой продолжительности жизни и ее качестве. Альтернативными видами лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время принято считать:

- радикальную простатэктомию,
- дистанционную лучевую терапию,
- брахитерапию,
- активное наблюдение.

Радикальная простатэктомия остается основным видом лечения больных в этих стадиях заболевания. В первую очередь это связано с тем, что такое лечение может избавить большинство больных от злокачественного новообразования. Основное преимущество этого метода заключается в том, что удается на длительное время добиться контроля над течением заболевания и высокой выживаемости при долгосрочном наблюдении за больными. Ряд зарубежных центров сообщают, что скорректированная выживаемость для этих больных в течение 25 лет составляет 80% [4, 8, 14].

Чаще всего используется позадилонная простатэктомия. Это связано с рядом преимуществ по сравнению с трансперинеальной. Из этого же доступа выполняется тазовая лимфаденэктомия до удаления предстательной железы. Кроме этого, удается лучше мобилизировать сосудисто-нервный пучок, что позволяет у большинства больных сохранить потенцию. Техника позадилонной простатэктомии хорошо описана во многих руководствах. Основная задача операции - полное удаление злокачественной опухоли. Обязательным является выполнение тазовой лимфаденэктомии со срочным гистологическим исследованием. В случае метастатического поражения лимфатических узлов большинство хирургов не выполняют в последующем радикальную простатэктомию. Хотя в последнее время ряд урологов, несмотря на наличие метастазов в лимфатических узлах, проводят операцию с последующей гормональной терапией. Критериями отбора пациентов для этого вмешательства служит клиническая стадия, уровень PSA, ожидаемая продолжительность жизни. Как правило, радикальная простатэктомия выполняется пациентам с хорошим общим состоянием и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более. Наилучший эффект достигается при проведении операции в стадии T1-2NxM0. Выполнение ее в стадии T3NxM0 вызывает по-прежнему дискуссии, хотя у ряда больных удается добиться хороших результатов. Уровень PSA самостоятельно не рассматривается как фактор отбора больных для операции ввиду вариабельности этого показателя в различных клинических ситуациях. Лучший

прогноз после оперативного лечения имеют пациенты с хорошо дифференцированными опухолями, у которых сумма по Gleason не превышает 2-4. В случае низкодифференцированных опухолей прогрессирование наступает значительно быстрее и продолжительность жизни существенно короче. Пятилетняя выживаемость больных составляет, в среднем, около 80%, а 10-летняя - 70-75% [11].

Дистанционная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы используется с 60-х годов. В последние годы развитие новых технологий, дозиметрии, совершенствование технических возможностей, внедрение конформной лучевой терапии существенно улучшило отдаленные результаты и снизило побочные эффекты. В зону мишени включается предстательная железа, а в ряде случаев - семенные пузырьки и лимфатические узлы. Важным является топометрическая подготовка, которая выполняется с помощью симулятора, компьютерного томографа, что позволяет наиболее точно определить границы органа и соотношение с соседними структурами. Имеются различные подходы при выборе полей облучения. За рубежом, как правило, используется методика 4- или 3-польного облучения. Размеры поля 8 х 8 см или 8х10 см. Отечественные авторы применяют как метод 4-польного облучения, так и переднюю ротацию с одного поля. Суммарная очаговая доза должна быть не менее 65-70 Гр в срок 6,5-7 нед. При хороших условиях топометрии и технических возможностях в некоторых центрах достигают суммарной очаговой дозы 74-76 Гр. Результаты лечения зависят также от стадии, исходного уровня PSA, индекса Gleason. Пятилетняя выживаемость вполне сопоставима с результатами радикальной простатэктомии и составляет 75-80%.

Трехмерная конформальная лучевая терапия - новая технология, которая позволяет улучшить распределение и сконцентрировать подводимую дозу к предстательной железе, не увеличивая частоты постлучевых осложнений. Это достигается с помощью пространственного изображения в 3 плоскостях. Проводится сканирование шагом 3 мм или 5 мм, что позволяет четко получить изображение предстательной железы и мочевого пузыря и точно произвести расчеты для подведения высокой дозы к предстательной железе. Пятилетняя выживаемость этих больных составляет 75-95% и зависит от исходного уровня PSA и индекса Gleason.

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы. Метод активно развивается в последнее десятилетие и находит все больше сторонников. Идеология его основана на данных о периоде полураспада используемых изотопов и возможности создать непосредственно в предстательной железе высокую дозу облучения, которая вызывает гибель злокачественных клеток. Используются два радионуклида $^{125}$1 и $^{103}$Pd. Средняя энергия, высвобождаемая при распаде $^{125}$1, составляет 0,028 МэВ. Период полураспада этого радионуклида - 60 дней. $^{125}$1, как правило, используется у больных с высоко- и среднедифференцированными опухолями, т.е. когда индекс Gleason составляет от 2 до 6. В случае монотерапии $^{125}$1 удается достигнуть дозы 140-160 Гр в предстательной железе.

Другой радионуклид - $^{1Q3}$Pd - чаще используется при низкодифференцированных опухолях, когда индекс Gleason составляет 7 и выше. Период полураспада $^{103}$Pd составляет 17 дней, а высвобождаемая средняя энергия - 0,021 МэВ. Кроме того, используется введение $^{1M}$Pd в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Общая доза монотерапии при его использовании составляет 115 Гр, а при сочетании с дистанционной лучевой терапией - 70-90 Гр.

Реже используется $^{192}$1г, но, как правило, у больных с местнораспространенным раком и в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Техника этого метода хорошо разработана. Как правило, используется промежностный доступ. С помощью

специальной программы проводится дозиметрический расчет количества введенных источников, а визуализация осуществляется на мониторе ультразвукового аппарата. Результаты оцениваются по динамике PSA. Пятилетняя выживаемость также зависит от исходного уровня PSA и степени дифференцировки опухоли. В зависимости от этих показателей, стабилизации заболевания в течение 5 лет удается одбиться у 70-95% пациентов.

Активное наблюдение (отсроченное лечение). Этот вид лечения основан на нескольких положениях:

1) большинство больных раком предстательной железы - пожилые люди с сопутствующими заболеваниями;

2) при локализованных формах рост опухоли протекает медленно, что не требует какого-либо лечения в течение длительного времени;

3) скорректированная 10-летняя выживаемость у этих пациентов составляет 80-90%;

4) значительная часть больных этой патологией погибают не от рака, а от сопутствующих заболеваний.

Этот подход особенно популярен в скандинавских странах. После установки диагноза за больными проводится активное наблюдение без какого-либо первоначального лечения. Естественно, что активное наблюдение согласовывается с пациентами. В случае же появления каких-либо симптомов, связанных с заболеванием, или желания пациента начать терапию, врач и больной выбирают вид лечения. Следует учитывать, что активное наблюдение можно рекомендовать пациентам, подлежащим радикальному лечению, однако, в силу возраста или сопутствующей патологии, имеющим короче ожидаемую продолжительность жизни, чем у больных более молодого возраста. По данным различных авторов, 10-летняя скорректированная выживаемость составляет 75-90% [1, 2, 6, 12]. Значительно лучше выживаемость у больных с высоко- и среднедифференцированными опухолями по сравнению с низкодифференцированными.

## Лечение местнораспространенного рака предстательной железы

Традиционно к этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы - T3-4N0M0 или T1-4N1M0. Некоторые авторы к регионарной форме заболевания относят пациентов с опухолями в стадии T1-2 с неблагоприятными факторами прогноза, т.е. с индексом Gleason > 7 и уровнем PSA > 20. Однако до настоящего времени не существует достаточно убедительных данных, чтобы по течению заболевания и отдаленным результатам рассматривать этих пациентов как одну группу.

Лучевая терапия в последнее десятилетие стала методом выбора в лечении больных этой патологией. Данные литературы показывают, что в стадии T3 при использовании обычного метода дистанционной лучевой терапии в дозе 60-75 Гр удается добиться 10-летней наблюдаемой выживаемости у 31-46% больных [5]. Местный контроль над заболеванием отмечен у 26-73%. Хотя в стадии T4 только 15% больных живут 10 лет. В связи с такими результатами возникают следующие вопросы:

1. Может и должна ли только одна лучевая терапия исопльзоваться у больных в стадии T3?

2. Какой оптимальный объем мишени и суммарная очаговая доза при такой распространенности опухоли?

3. Какова роль комбинации гормональной и лучевой терапии у пациентов с местнораспространенными опухолями?

Оптимальный объем облучения остается предметом дискуссии до настоящего времени. Так как можно предположить, что в стадии Т3-Т4 имеются микрометастазы, большинство врачей склоняются к тому, что тазовые лимфатические узлы тоже должны включаться в зону облучения. Ретроспективные исследования лучевой терапии предстательной железы по сравнению с ее облучением вместе с тазовыми лимфатическими узлами выявило значительное преимущество в пользу последнего варианта лечения. Так, 5-летня выживаемость после лучевой терапии предстательной железы и лимфатических узлов составила 72% по сравнению с 40% в контрольной группе. Существующая аппаратура, дозиметрия и планирование показывают, что доза в 70 Гр должна быть стандартной у больных местнораспространенным раком предстательной железы, при этом число лучевых повреждений может быть сведено к минимуму.

Сочетание лучевой терапии и гормональной терапии. Неудовлетворительные отдаленные результаты лучевой терапии местнораспространенного рака предстательной железы связаны с локальным рецидивом и последующей диссеминацией заболевания или дальнейшим развитием микрометастазов, имеющихся к моменту постановки диагноза. Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект на первичный очаг и имеющиеся микрометастазы. Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество этой комбинации по сравнению с только лучевой терапией.

В исследовании, проведенном Радиотерапевтической онкологической группой, использовались аналоги LHRH и флютамид за 2 мес до начала лучевой терапии и в течение всего времени ее проведения [ 10]. Другой группе больных проводилась только лучевая терапия. При анализе результатов было показано, что отсутствие рецидива при комбинированном лечении отмечено у 64%, а без гормональной терапии-у 29% больных. При этом не отмечено достоверных различий показателей общей выживаемости в течение 8 лет наблюдения. Европейская организация по лечению и исследованию рака (EORTC) также изучала сочетание лучевой терапии с длительной комбинированной блокадой андрогенов. Средний период наблюдения за больными был 45 мес. При комбинированном лечении 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85% по сравнению с 48% ($p < 0,01$), а наблюдаемая - 79% и 62% соответственно. В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанию лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об эффективности этой комбинации. Кроме этого, не выяснена оптимальная последовательность этих двух методов, а также длительность гормональной терапии.

Радикальная простатэктомия до настоящего времени вызывала много дискуссий как метод лечения больных в стадии Т3. Это связано с тем, что клинически выставляемая стадия Т3 имеет значительно большую гистологическую распространенность после проведенной операции (позитивные края).

Большинство исследователей согласны, что только оперативное лечение в стадии Т3 не может быть адекватным для местного контроля и в целом над течением злокачественного заболевания, хотя авторы представляют удовлетворительные отдаленные результаты выживаемости. Так, в серии ряда больших исследований было показано, что 10-летняя скорректированная выживаемость составляет 72-80%, безрецидивная же значительно ниже - 31-61%, а рецидивы возникли у 20-44% пациентов (3,9, 13). Улучшение результатов и увеличение продолжительности жизни достигается за счет комбинации оперативного вмешательства с гормоно- и лучевой терапией. Хуже прогноз у пациентов с высоким риском, т.е. когда индекс Gleason составляет 8-10, уровень PSA > 20, или когда при лимфаденэктомип выявлены метастазы. Рецидивы

или прогрессирование заболевания у таких больных встречаются до 90%. С другой стороны, у молодых пациентов, тщательно обследованных, с индексом Gleason < 7 и уровнем PSA < 20 мг/мл, радикальная простатэктомия в стадии Т3 является методом выбора и может существенно продлить их жизни.

Рядом исследователей используется неоадъювантная гормонотерапия до радикального вмешательства. Однако до настоящего времени нет убедительных данных, что этот вид лечения снижает наличие опухоли в «краях» или стойко контролирует биохимическое прогрессирование.

## Лечение распространенного рака предстательной железы

С тех пор, когда Huggins и Hodges предложили в 1941 г. орхиэктомию и/или использование эстрогенов у больных раком предстательной железы, такое лечение было методом выбора у пациентов с распространенными формами этого заболевания. Со временем появились новые классы препаратов, такие как антиандрогены и агонисты аналогов LHRH. В целом лекарства каждой группы хорошо переносятся, сочетания их являются эффективными и широко используются в клинической практике. Если оценить этот период с начала 40-х годов прошлого столетия до нынешнего времени, то можно сказать, что он был направлен на поиск оптимальной комбинации различных вариантов гормональной терапии.

Однако ориэктомия и до настоящего времени остается «золотым» стандартом в лечении больных метастатическим раком предстательной железы, которые нуждаются в депривации андрогенов. Большинство специалистов выполняют так называемую субкапсульную (пластическую) орхиэктомию, которая по кстрационному эффекту эквивалентна обычной операции. С открытием аналогов LHRH-гормонов появилась возможность замены физической кастрации на химическую. Проведенные исследования показали, что кастрационный уровень тестостерона одинаков после физической и химической кастрации.

При использовании таких препаратов, как золадекс, декапептил, диферелин, бусерелин и т.д., возможен феномен «вспышки», т.е. активизации метаболизма тестостерона в течение первой инъекции лекарства. Об этом следует помнить при лечении больных с метастазами в позвоночник, выраженным болевым синдромом, а также обструкцией мочеточников.

Появление антиандрогенов в арсенале урологов также привело к их интенсивному изучению как в монотерапии, так и в сочетании с аналогами LHRH-гормонов. По механизму действия эти препараты делятся на стероидные (андрокур) и нестероидные (касодекс, флуцином, анандрон). Проведенные сравнительные исследования по изучению эффективности монотерапии андрокуром по сравнению с флуциномом не выявили серьезных различий у больных распространенным раком предстательной железы. В последние годы большое внимание было уделено монотерапии касодексом. Исследования, проведенные с этим препаратом в дозе 150 мгу пациентов в стадии МО, показали, что терапевтический эффект равен кастрации.

Комбинированная блокада андрогенов - сочетание аналогов LHRH (орхиэктомия) и антиандрогенов - предложена F. Labrie и соавт. в 1983 г. [7]. Проведены многочисленные исследования по изучению эффективности этого метода у больных распространенным раком предстательной железы. В последуюещм дважды проведен мета-анализ полученных данных, что позволило сделать ряд практически важных выводов;

- комбинированная блокада андрогенов имеет преимущество всего лишь у 8-10% больных с впервые выявленным метастатическим раком предстательной железы по сравнению с орхиэктомией;
- отсутствуют различия в 2-летней выживаемости после комбинированной блокады андрогенов по сравнению с орхиэктомией;
- имеется значительно больше побочных эффектов комбинированного лечения по сравнению с только хирургической или химической кастрацией;
- перед выбором лечения пациент должен быть хорошо информирован о преимуществах и недостатках каждого из видов лечения, а также о его стоимости.

Таким образом, орхиэктомия и комбинированная блокада андрогенов остаются до настоящего времени стандартными методами лечения метастатического рака предстательной железы.

Интенсивные исследования в молекулярной онкологии, новые сведения о механизмах метастазирования, появление новых противоопухолевых препаратов позволяют надеяться на улучшение результатов лечения больных распространенным раком предстательной железы.

Таким образом, к настоящему времени сложились определенные стандарты в лечении больных с различными стадиями рака предстательной железы. Однако развитие хирургической техники (лапароскопия), совершенствование и разработка новых подходов в лучевой терапии, появление новых лекарственных препаратов постоянно вносят коррективы и служат основой для внедрения новых, более эффективных методов лечения больных раком предстательной железы.

## Литература

1. *Adolfsson J., Steineck C, Hedlund P.O.* Deferred Treatment of Clinically Localized Low-Qrade Prostate Cancer: Actual 10 years and projected 15 years follow-up of the Karolinska Series // Urology. - 1997. - Vol. 50. - P. 722-726.

2. *Egawa S., Go M., Kuwao S. et al.* Long-term impact of conservative management on localized prostate cancer // Urologu. - 1993. - Vol. 42. - P. 520-527.

3. *Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W. et al.* Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis // Europ. Urol. - 1997. - Vol. 32. - P. 385-390.

4. *Gibbons R.P., Correct R.J., Branner G.E., Weissman R.M.* Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results // J , Urol. - 1989. - Vol. 141. - P. 564-566.

5. *Hodgson D., Warde P., Gospodarowicz M.* The management of locally advanced prostate cancer // Urol. Oncology. - 1998. - Vol. 4. - P. 3-12.

6. *Johansson I.E., Holmberg L., Johansson* S. *et al.* Fifteen-year survival in prostate cancer: A prospective, population-based study in Sweden // J.A.M.A. - 1997. - Vol. 277. - P. 467-471.

7. *Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al.* New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens // Prostate. - 1983. - Vo. 4. - P. 579.

8. *Lepor /•/, Kimball A.W., Walsh P.C.* Cause-specific actuarial survival analysis: A useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate // J.Urol.- 1989.-Vol. 141.-P. 82-84.

9. *Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H.* Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity // J. Urol. - 1995. - Vol. 154.-P. 1447-1452.

10. *Pilepich M. V., Krall J'M., Al-Sarraf M. et al.* Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group // Urology. - 1995. - Vol. 45. - P. 616-623.

i

# Глава 5
# Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы

*СБ. Петров, Е.И. Велиев*

Радикальная простатэктомия (РПЭ) сегодня является одним из наиболее распространенных методов лечения больных с локализованными формами рака предстательной железы (РПЖ). Однако место ее среди других методов лечения оценивается специалистами неоднозначно. Многие считают, что риск возникновения осложнений перевешивает пользу от данной операции. Хотя летальность после РПЭ очень низкая (по данным различных центров, не более 0,5%), тем не менее, ряд послеоперационных осложнений могут существенно ухудшить качество жизни больного [11, 20, 21).

В мире накоплен большой опыт оперативного лечения больных РПЖ, и целесообразность применения хирургической тактики основывается на следующих положениях:

- клинически выявленный РПЖ прогрессирует медленно, но неизбежно;
- оперативное лечение может быть эффективным, а подчас и радикальным, если процесс выявляется на ранних стадиях;
- пациент, страдающий РПЖ, который распространяется за пределы капсулы, в лимфатические узлы или семенные пузырьки, не может быть радикально излечен, однако оперативное лечение способствует увеличению продолжительности жизни [5,13];
- данный вид терапии в настоящее время является относительно безопасным;
- только хирургическая тактика позволяет точно установить патоморфологический диагноз и более точно прогнозировать исход заболевания.

Выбор больных РПЖ для операции, к сожалению, как шутят специалисты, «еще считается скорее хирургическим искусством, чем хирургической наукой».

Тем не менее, подавляющее большинство урологов едины во мнении, что кандидатами для РПЭ являются пациенты с ожидаемым сроком жизни не менее 10 лет. Не самыми удачными кандидатами являются больные, имеющие высокий риск анестезии. Кроме того, пациенты, для которых риск потери сексуальной потенции крайне важен, иногда воздерживаются от выбора агрессивной лечебной тактики в пользу других видов терапии [4, 7, 18].

Однако наиболее обсуждаемым критерием для выбора оперативного лечения является стадия заболевания. Большинство специалистов полагают, что идеальными пациентами для оперативного лечения являются больные с локализованными формами, т.е. T1-T2, при этом степень дифференцировки опухоли, уровень простатического специфического антигена (ПСА) не оказывают существенного влияния на выбор лечения, пока опухоль расценивается как локализованная [16].

Большое распространение РПЭ получила вследствие того, что она достаточно близка к понятиям об идеальной операции, применительно к лечению больных с локализованными формами РПЖ:

1) радикальность;
2) сохранение дооперационного уровня качества жизни;

3) отсутствие или малая вероятность каких-либо осложнений.

Клиническая практика показывает, что основное требование онкологической операции - это ее радикальность, однако она подчас сопряжена с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, а также снижением качества жизни больного.

Один из важных этапов операции - лимфаденэктомия. Единого мнения о необходимости ее выполнения в ходе РПЭ нет. Так, J. Bishoff и A. Reyes сообщают, что они не выполняют лимфаденэктомию, когда у пациентов небольшой объем опухоли (по данным биопсии - менее 3-4 мм), сумма Глисона - менее 5, уровень ПСА - менее 10, отсутствуют какие-либо узлы в ПЖ при пальцевом ректальном исследовании [21.

В то же время частота позитивных лимфатических узлов при различных стадиях заболеваний может весьма варьировать и на основании данных нескольких центров составляет: в стадии A1 - 0-4% (в среднем 1); A2 - 9-53% (2 ~ 26%); B1 - 16-20% *(2* ~ 16%); B2 - 29-42 (£ - 38%); C - 33-75 (£ - 46%) [6, 9].

Наиболее часто в ходе операции удаляются лимфатические узлы запирательных ямок, однако лимфоотток из предстательной железы осуществляется и в другие группы узлов.

По данным ряда авторов, так называемые «изолированные позитивные лимфатические узлы» встречаются в прекоксициальной и пресакральной областях в 14% случаев, в гипогастральной зоне (окружающей везикальные сосуды в зоне a. hypogastrica) - в 29%, в области наружных подвздошных сосудов их частота колеблется от 10 до 56% (2 - 30%) [3]. В то же время выделение последних сопряжено с риском повреждения лимфатических сосудов, осуществляющих отток из нижних конечностей. В случае широкого иссечения лимфоузлов в области наружной подвздошной артерии высок риск развития отека нижней конечности и лимфоцеле на стороне повреждения. Удаление пресакральных лимфатических узлов сопровождается осложнениями в 7-23% случаев. Таким образом, *удаление узлов из запирательной ямки, хотя и не отвечает 100% радикальности, но сопряжено с минимальным риском развития осложнений и в определенной мере увеличивает радикальность операций /10/.*

После лимфаденэктомии одним из важных этапов операции является пересечение пубопростатических связок и перевязка, а также пересечение дорсального сосудистого пучка, что становится возможным после рассечения эндопельвикальной фасции.

Так, по данным W. Catalona, полное удержание мочи через 3 мес после РПЭ с сохранением связочного аппарата уретры было у 80,4% больных [4].

В то же время при локализации процесса в верхушке железы этот технический прием увеличивает риск возникновения «положительного хирургического края», что может сделать операцию нерадикальной.

Выбор оперативной техники на этом этапе в значительной мере зависит от объема ПЖ, а также от анатомических особенностей таза. В тех случаях, когда ПЖ небольших размеров и малый таз относительно широк, хирург может не пересекать пубопростатические связки, - тем самым увеличивать вероятность удержания мочи после операции [12].

При больших объемах ПЖ пубопростатические связки, как правило, пересекаются. Кроме того, их пересечение просто необходимо, если данные биопсии свидетельствуют о наличии опухоли в апикальной зоне железы. До настоящего времени среди специалистов идут дискуссии о целесообразности пересечения пубопростатических связок, так как целость фиксирующего аппарата уретры вместе с волокнами наружного сфинктера является основой континенции после РПЭ [15].

Тщательный гемостаз, обеспечивающий хорошую визуализацию операционного поля, позволяет избежать повреждения тканей ПЖ, тем самым снизить частоту «положительных хирургических краев».

Всегда необходимо помнить, что техника операции должна быть щадящей, когда речь идет о зоне наружного сфинктера, так как небрежное и чрезмерное выделение уретры в зоне верхушки может вызвать нарушение функции сфинктера [15].

Пересечение уретры, как правило, осуществляется на 1 см дистальнее апекса ПЖ. Необходимо помнить, чем короче функциональная длина уретры, тем больше вероятность недержания мочи после операции [14].

К этапу пересечения уретры хирург должен определиться, будут ли сохранены больному сосудисто-нервные пучки (содержащие n. cavernosus), так как основная цель операции - радикальность. Показаниями для сохранения кавернозных нервов являются:

- наличие эректильной функции до операции;
- локализованная форма заболевания;
- отсутствие очагов в апикальных и нижнебоковых зонах предстательной железы;
- уровень ПСА менее 10 нг/мл.

При решении вопроса о сохранении дорсальных сосудистых нервных пучков пересечение латеральной простатической фасции осуществляется на уровне 8 и 4 ч, что обусловлено анатомическим положением кавернозных нервов.

Повреждение сосудисто-нервных пучков может иметь место при;

1) пересечении уретры,

2) рассечении латеральной простатической фасции,

3) выделении семенных пузырьков.

Ряд специалистов не рекомендуют использовать электрокоагуляцию в зоне прохождения сосудисто-нервного пучка, а применять небольшие прямоугольные зажимы [19].

В тех случаях, когда процесс локализован лишь в одной доле, целесообразно сохранение сосудисто-нервного пучка на здоровой стороне с одновременно широким иссечением латеральной фасции с элементами пучка с другой стороны [8].

После пересечения латеральной фасции, вскрывается фасция Денонвилье в поперечном направлении и осуществляется пересечение vas deferens, а также удаление семенных пузырьков.

Одним из важных этапов операции является реконструкция шейки мочевого пузыря с наложением анастомоза с дистальным отделом уретры.

Роль шейки мочевого пузыря в сохранении континенции после РПЭ является спорной. Среди ряда сообщений значительный интерес вызвала работа D. Gaker с соавт. (1996), посвященная сохранению шейки мочевого пузыря и части предстательного отдела уретры. Эта техника в первую очередь интересна в отношении больных с небольшой функциональной длиной уретры до операции, а также у тех, у кого новообразование расположено в верхушке [ 1 ].

По данным G. Gomez, M. Soloway и соавт. (1985), сохранение шейки мочевого пузыря при РПЭ не ассоциируется с увеличением риска положительных краев. Кроме того, сохранение части уретры позволяет говорить об увеличении функциональной длины уретры у этих больных, что увеличивает их шансы на континентность [ 17, 22].

В тех случаях, когда новообразование располагается в базальных отделах железы, либо в транзиторной зоне; есть ультразвуковые данные о наличии большой аденомы в средней доле, а также в анамнезе какие-либо операции на области шейки мочевого пузыря - *сохранение простатического отдела уретры не показано.*

Реконструкция шейки моченого пузыря в этих случаях выполняется с испол! ванием технического приема «теннисная ракетка». В процессе реконструкции шейки мимо учитывать непосредственную близость устьев мочеточников к краям шейки мочевого пузыря.

Предложено большое количество вариантов наложения уретро-уретралыюго пли уретровезикального анастомозов. Так, V. Eastham и соавт. (1996) предложили свой вариант анастомоза. Применяемая техника фиксации уретры и шейки мочевого пузыря и латеральной части пельвикальной фасции позволяет избежать натяжения уретры, а также способствует стабилизации уретры при увеличении интраабдоминального давления. Внедрение этой техники операции позволило большинству больных достичь полной континенции к 1,5 мес по сравнению с 5,6 при использовании традиционных приемов. Частота полной континенции к 24 мес после РПЭ увеличилась с 82 до 95% [41.

Среди специалистов продолжаются дебаты о количестве швов в анастомозе, степени затягивания швов. На наш взгляд, эти технические нюансы не оказывают существенного влияния на риск возникновения недержания мочи и частоту развития стриктур уретры. Данные ряда исследований свидетельствуют о большом числе других факторов риска возникновения этих осложнений.

Можно выделить следующие варианты прогноза после РПЭ.

1. Плохой - вовлечение семенных пузырьков или лимфатических узлов, или обширная экстракапсулярная пенетрация с суммой Глисона 7 и более.

2. Умеренный - органограниченный рак или фокальная экстракапсулярная пенетрация с суммой Глисона 7 или обширная экстракапсулярная пенетрация с суммой Глисона 6;

3. Благоприятный - органограниченный рак или фокальная экстракапсулярная пенетрация с суммой Глисона менее 7.

## Литература

1. *Andriole G.L., Smith D.S., Kao J. et al.* Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy // J. Urol. - 1994. - Vol. 152. - P. 1858-1862.

2. *Blshofj J.T., Reyes A., Thompson I.M. et al.* Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection // Urology. - 1995. - Vol. 45(2). - P. 270-274.

3. *Campbell S.C., Klein E.A., Levin H.S., PiedmonteM.R.* Open pelvic lymph node dissection fore prostate cancer: a reassessment. Urology, 1995: 46; 352.

4. *Catalona W.J., Carvalhal G.F., MagerD.E., Smith D.S.* Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies // J. Urol. - 1999. - Vol. 162. - P. 433-438.

5. *Catalona W. V., Smith D.S.* 5-Year tumor recurrence rates after anatomical radikal retropubic prostatectomy for prostate cancer // J. Urol. - 1994. - Vol. 152. - P. 1837-1842.

6. *Conrad S., Graefen M., Pichlmeier U. et al.* Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma // J. Urol. - 1998. - Vol. 159. - P. 2023-2029.

7. *Frank ., Critz W., Hamilton W. et al.* Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer // J. Urol. - 2000. - Vol. 163.-P. 1085-1089.

8. *Igel T.C., Barrett DM., Segura V.W. et al.* Perioperative and postoperative complications from Bilateral pelvic limphadenectomy and radical retropubic prostatectomy // J. Urol. - 1987. - Vol. 137.-P. 1189-1191.

*9. LandisS.H., MurrayT., BoldenS., WingoP.A.* Cancer statistics, 1999 // Cancer J. Clin - 1999.-Vol.9.-P. 8-31.

10. *Lee CT., Richie J.P., Oesterling J.E.* Bilateral pelvic lymphadenectomy and anatomical radical retropubic prostatectomy. Urologic Oncology. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. - P. 404-425.

11. *Litvin V.S., Lubeck D.P., Stoddard M.L. et at.* Quality of Life before death for men with prostate cancer: results from CaPSURE database / / J . Urol. - 2001. - Vol. 165. - P. 871-875.

12. *Myers R.P.* Prostate shape, external striated uretral sphincter, and radical prostatectomy: The apical dissection / / J. Urol. - 1987. - Vol. 138. - P. 543-550.

13. *Potosky A.L., Harlan L.C.* Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study // J. Natl. Cancer Inst. - 1999. - Vol. 91. - P. 1719.

14. *Reiner W.G., Walsh P.C.* Anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorinos plexus during radical retropubic surgery / / J . Urol. - 1979. - Vol. 121. - P. 198-200.

15. *Srougi M., Nesrallah L.J., Kauffmann J.R. et al.* Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: randovized prospective trial / / J . Urol. - 2001. - Vol. 165. - P. 815-818.

16. *Stamey T.A., Sozen T.S., Yemoto S.M., McNeal J.*£. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups / / J . Urol. - 1998. - Vol. 159. - P. 2009-2012.

17. *Stamey T.A., VillersA.A., McNeal J.E. etal.* Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection / / J . Urol. - 1990. - Vol. 143. - P. 1166-1172.

18. *Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S.* Urinary and sexual function after radical prostatectomy // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 354-360.

19. *Walsh P.C.* Anatomical radical retropubic prostatectomy / / Walsh P.S., Retic A.B., Stamey T.A. et al. Campbells Urology, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. - 1998. - P. 2565-2588.

20. *Walsh P.C, Donher P.V.* Impotence following radical prostatectomy: insight Into etiology and prevention / / J . U r o l . - 1982. - P. 492-497.

21. *Walsh P.C, PartinA.W., Epstein J.I.* Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years / / J . Urols. - 1994. -Vol. 152. - P . 1831.

22. *Watson R.B., Civantos F., Soloway M.S.* Positive surgical margins with radical prostatectomy: Detailed pathological analysis and prognosis// Urology.- 1996.-Vol. 148. - P. 80-90.

# Глава б
# Радикальная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы

*СВ. Канаев*

Поданным US National Cancer Date Base [34], в периоде 1992 по 1995 г. количество больных с локализованным раком предстательной железы выросло с 69,3 до 76,7%. Причем, 34% из них подверглись простатэктомии, 26,3% - дистанционному облучению, 2,2% - брахитерапии, 11,7% - гормонотерапии, другим вариантам лечения - 4,1 % и не лечились -21,6%. Опрос [16], проведенный среди американских урологов и онкологов, показал, что 80% урологов предпочитают использовать при локализованном раке хирургическое вмешательство, а 92% радиационных онкологов - лучевую терапию. Для многих урологов радикальная простатэктомия в случае локализованного рака остается наиболее популярным методом лечения для мужчин в возрасте до 70 лет, не имеющих серьезной сопутствующей патологии [15]. И эта позиция имеет довольно серьезные основания, ибо рак предстательной железы является мультифокальным, гетерогенным заболеванием [45]. Степень дифференцировки опухоли, найденная при биопсии и реально установленная на основе морфологического анализа операционного материала, полученного после простатэктомии, совпадают далеко не всегда [10, 12]. В то же время выживаемость, несомненно, зависит от степени дифференцировки опухоли. Например, у больных, которые подверглись радикальной простатэктомии, 10-летняя выживаемость при G1 равнялась 94%, G2 - 87%, G3 - 67%, лучевой терапии - 90, 76 и 53% соответственно [16]. Наиболее популярна для оценки степени дифференцировки шкала Глисона [20, 21]. Если степень дифференцировки оценивается в 2-4 единицы, то это - хорошо дифференцированный рак; 5-6 - умеренно хорошо дифференцированный; 7 - дифференцировка от умеренной до плохой; 8—l0 — плохо дифференцированная опухоль [1, 35, 50]. F. Debruyne и H. Beerlage [15] нашли, что шкала Глисона, определенная при биопсии, и та же шкала, рассчитанная после гистологического анализа материала простатэктомии, совпадают только в 40%.

По-прежнему острой, несмотря на все успехи диагностики, остается проблема занижения во время клинического обследования реальной степени распространения опухолевого процесса. Например, позитивные хирургические края после радикальной простатэктомии отмечаются у 15-40% пациентов локализованным раком, включая непальпируемые опухоли [11, 35].

В какой-то мере составить достаточно корректное впечатление об истинной степени распространения рака предстательной железы помогает таблица A. Partin [36], которая базируется на большом количестве гистологических исследований материала, полученного в результате простатэктомии. В таблице принимается во внимание размер первичной опухоли (T), уровень PSA и шкалы Глисона, определяется наличие прорастания капсулы и инвазии семенных пузырьков. Выяснилось, что даже очень небольшие опухоли с низким числом баллов по шкале Глисона и P5A>10нг/мл или с дифференцировкой по шкале Глисона более 7, независимо от значения T или уровня PSA, имеют высокую степень вероятности (>50%) микроскопического распространения

опухоли за пределы железы. Исходя из этого, можно предположить [25], что только пациенты с Tib или T2a опухолями, с количеством баллов по шкале Глиссона < 6 и PSA < 10 нг/мл имеют 80% или более вероятность того, что они действительно страдают локализованным раком предстательной железы.

Учитывая все вышесказанное, надо помнить, что реальное сравнение результатов лечения локализованного рака путем радикальной простатэктомии и любыми консервативными методами, включая лучевую терапию, связано со значительными трудностями из-за реальной возможности недооценки степени распространения опухолевого процесса существующими диагностическими методами.

Конвенциальная дистанционная радиотерапия дает достаточно хорошие отдаленные результаты при лечении локализованного рака предстательной железы. Так, по данным M. Bagsahw и соавт. [3], наблюдавших 1119 больных, которым подводили на предстательную железу порядка 70 Гр, 15-летняя безрецидивная выживаемость при ТО была 85%, T1 - 70%, T2 - 50%, ТЗ - 35%. Величина локального контроля составляла 90, 70, 55 и 50% соответственно. C. Perez и сотр. [37] проанализировали свои данные о 963 больных и установили, что 10-летняя безрецидивная выживаемость для Tic составляла 70%, T2 - 60%, ТЗ - 45%. Согласно сообщению D. Kuban и соавт. [31] (652 пациента), 10-летняя безрецидивная выживаемость в случаях T1 в равнялась 66%, T2a-57%,T2в, с-48%.

В рандомизированном исследовании [51], проведенном RTOG, для изучения эффективности дистанционного облучения локализованного рака предстательной железы (суммарная очаговая доза на железу 60-78 Гр) было показано, что у больных с умеренно дифференцированным раком отдаленные результаты лечения не зависели от величины суммарной очаговой дозы (СОД). Однако у пациентов с плохо дифференцированным раком (шкала Глисона 8-10) 10-летняя выживаемость при СОД выше 66 Гр оказалась 27%, а если СОД была ниже 66 Гр - 16%.

Одна из главных характеристик эффективности облучения - частота локальных рецидивов. Например, у больных с T1в [3] за 10-летний период наблюдения она оказалась равной 20%, T2 - 24% [37], ТЗ - 40% [37].

Не менее важен и показатель наличия отдаленных метастазов на протяжении этого же срока. Они выявляются в среднем у 20% пациентов с T1в и T2 и 40% - с ТЗ [37]. Однако необходимо подчеркнуть, что частота отдаленных метастазов довольно тесно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли [21]. Отмечается и отчетливая зависимость между актуриальной 10-летней частотой отдаленных метастазов и уровнем PSA до лечения, например, при PSA < 4 нг/мл она равнялась порядка 18%, PSA от 4 нг/мл до 20 нг/мл - 60% и PSA > 20 нг/мл - 78% [37].

Значительным шагом вперед явилось введение в клиническую практику дистанционного конформного облучения локализованного рака предстательной железы. При конформной терапии G. Hanks и соавт. [23] изучили роль дозной нагрузки на результат лечения. Для больных, включенных в группу низкого риска (PSA < 10 нг/мл), величина дозы не имела существенного значения. Однако для больных с умеренным (PSA 10-19,9 нг/мл) или с высоким риском (PSA > 20) нг/мл) уровень радиационной нагрузки был важнейшим прогностическим фактором. 5-летняя выживаемость без биохимических (т.е. нормальное значение PSA) признаков рецидива при дозе 70 Гр в группе умеренного риска равнялась 41 %, 76 Гр - 75%, высокого риска - 10 и 32% соответственно. N. Fukunago-Johnson и соавт. [19] при опухолях T1-2 подводили к железе порядка 69 Гр. В группе низкого риска (PSA < 10 нг/мл; дифференцировка по шкале Глисона 6 или меньше) 5-летняя выживаемость без биохимических признаков рецидива составила 75%, высокого - 37%.

Фактор, который несомненно сказывается на качестве жизни больных, это - частота радиационных осложнений. Появление этих осложнений зависит от лучевой нагрузки на прямую кишку и мочевой пузырь. И именно здесь отчетливо выявляются преимущества конформного облучения перед конвенциальным [37|. При конформной терапии суммарную очаговую дозу (СОД) 65 Гр или более получает 33,7% объема прямой кишки и 22% мочевого пузыря, а 70 Гр или более - 8,5 и 6,3% соответственно. В то же время при конвенциальном облучении эти показатели составляют для прямой кишки - 62,7 и 28,8%, мочевого пузыря - 50,5 и 19,4% соответственно. Разумеется, что подобное различие в дозных нагрузках сказывается и на числе лучевых осложнений. Умеренные изменения со стороны мочевыделительной системы встречаются при конформном облучении в 2-5%, диарея-3-6%, проктиты, ректиты, кровотечения из прямой кишки-3%, а в случае конвенциальной терапии -6-9%, 9-21 % и 12% соответственно [37]. По данным Р. Корег и соавт. [291, число ранних лучевых осложнений при конформной терапии по сравнению с конвенциальной сокращается с 16 до 8%. Причем, в целом уменьшается и количество поздних осложнений с 15 до 5% [14].

Осуществление как конвенциальной, так и конформной радиотерапии требует высокого технического оснащения радиоонкологического отделения. Прежде всего необходима прецизионная топометрическая подготовка. Она должна быть выполнена либо на томографе-симуляторе, либо на симуляторе с компьютерной томографической приставкой (симуляторе-томографе). Обычного симулятора для подготовки к такому облучению недостаточно.

Больной должен быть фиксирован на лечебном радиотерапевтическом столе с помощью изготовленной из специального материала «кроватки», вверх она распространяется до нижней части грудной клетки, а вниз - до середины бедра. При наличии подобного приспособления средняя ошибка в точности укладки больного во время ежедневных радиотерапевтических процедур не превышает 3 мм, а без него доходит до 8 мм [22]. При дистанционном конвенциальном облучении верхняя граница поля проходит на уровне Lv-SI, нижняя - нижний край седалищного бугра, передняя - между передней и средней третью лобковой кости, задняя - середина прямой кишки. Во время топометрии (рис. 5.6.1 и 5.6.2) контрастируются прямая кишка, мочеиспускательный канал и мочевой пузырь (катетер Фолея с контрастным веществом).

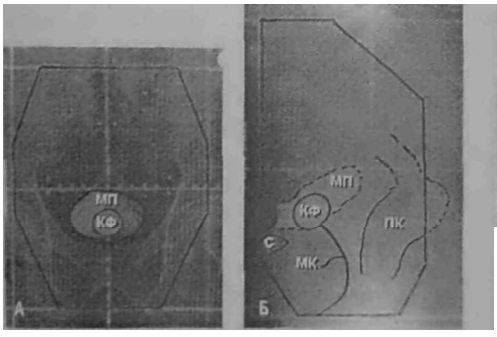



**Рис. 5.6.1. Радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы**
А- прямая проекция; Б - боковая проекция.
МП - мочевой пузырь; КФ - катетер Фолея;
МК - мочеиспускательный канал; ПК - прямая кишка;
С-симфиз.

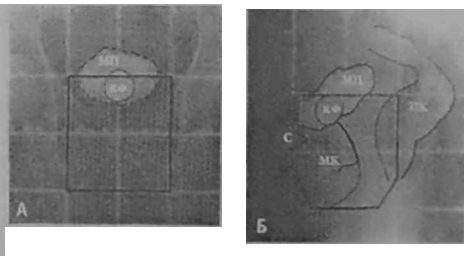



**Рис. 5.6.2. Радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы с выделением отдельного поля для добавочной лучевой нагрузки на опухоль.**
А - прямая проекция; Б - боковая проекция.
Отдельно выделено прямоугольное поле для подведения добавочной дозы на опухоль.
МП - мочевой пузырь; КФ - катетер Фолея;
МК - мочеиспускательный канал; ПК - прямая кишка;
С - симфиз.

При планировании также необходимо учитывать, что стандартная девиация предстательной железы в передне-заднем направлении составляет 2,8 мм, в латеральном - 1,4 мм [44]. Обычно размеры полей составляют 8x10 см, но не более чем 10 x 12 см. На такой большой объем обычно подводится не более 45 Гр. При лечении используется обычное фракционирование 1,8-2,0 Гр x 5 раз в неделю.

При планировании облучения необходимо исходить из определений, введенных ICRU [26]. Прежде всего, нужно различить так называемый больший опухолевый объем, т.е. объем, на который должна быть подведена адекватная доза для достижения локального контроля. Идентификация большего опухолевого объема необходима для контроля за реакцией опухоли на облучение. Для Т1 и Т2 этот объем представляет собой вся предстательная железа, на которую должна быть подведена доза при конформном облучении 68-70 Гр, примерно за 7 нед [37].

Следующее понятие, введенное ICRU [26], - клинический объем мишени - это объем больший, чем опухолевый объем, поскольку включает в себя зону субклинических проявлений заболевания, которые не могут быть определены существующими диагностическими методами. При лечении локализованного рака он определяется как плюс 0,5-0,8 см вокруг предстательной железы и семенных пузырьков. При расчете дозного распределения обязательно учитывается и величина планируемого объема мишени, т.е. геометрической концепции, принятой для того, чтобы обеспечить подведение дозы к клиническому объему мишени. Планируемый объем мишени практически составляет порядка плюс 1,5 см вокруг предстательной железы (рис. 5.6.3).

Для радикального лечения локализованного рака предстательной железы в ряде случаев используют так называемые имплантаты $^{125}$1, $^{193}$Pd, $^{192}$Ir, которые вводят непосредственно в железу.

Суммарная очаговая доза (СОД) $^{125}$1 составляет 140-160 Гр [54]. Учитывая период полураспада препарата (60 дней), это означает, что облучение происходит с интенсивностью 8 сГр/ч. Применение [4, 24, 46] $^{125}$1 дает общую 5-летнюю выживаемость в случаях Т1 и Т2 - 80%, Т3 - 70%. В течение этого срока число локальных рецидивов для Т1 составило 15%, Т2-Т3 - от 40 до 50% [4]. Причем, количество локальных рецидивов резко возрастало, если СОД была меньше 150 Гр. Важное значение имеет гомогенность распределения дозы в железе. Число рецидивов при гомогенном распределении находится в пределах 5%, а при негомогенном - 24% [46].

В Академическом медицинском центре в Амстердаме [8] использовали имплантаты $^{125}$1 (СОД 160 Гр) у 102 больных с опухолями T1-2N0 (Tic - 4 больных, Т2а - 73 и Т2Ь - 25 человек). 7-летняя безрецидивная выживаемость составила 83%. L. Blank и соавт. [8] полагают, что $^{125}$1 в виде единственного метода лечения можно использовать у пациентов с опухолями Tic и Т2 и PSA < 10 нг/мл независимо от дифференцировки по шкале Глисона. P. Hoskin [25] считает, что имплантаты $^{125}$1 в качестве монотерапии допустимо применять лишь в случаях T1 b или Т2а с дифференцировкой по шкале Глисона <6 и PSA<10 нг/мл.

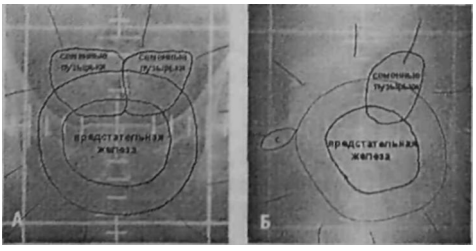



Рис. 5.6.3. Конформные радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы.
А-прямая проекция; Б-боковая проекция.
Наружный контур вокруг предстательной железы очерчиваетгак называемый планируемый объем мишени.

Ряд авторов придерживается мнения, что радикальная простатэктомия дает лучшие результаты, чем брахитерапия

даже у пациентов с низким риском рецидива заболевания, когда опухоль не выходит за пределы железы [38, 41 ] и значительно более эффективна, чем брахитерапия при среднем и высоком риске [ 13].

В 2000 г. ESTRO, Урологическая брахитерапевтическая группа и EORTC [2] разработали совместные рекомендации по использованию брахитерапии в качестве единственного метода лечения у больных локализованным раком предстательной железы:

- биопсия опухоли и измерение ее объема должны делаться с помощью трансректального ультразвукового исследования;
- необходимо производить не менее 6-12 биопсий;
- желательно лапароскопическое исследование тазовых лимфатических узлов;
- суммарная очаговая доза (СОД) для $^{125}$1 - 160 Гр, $^{193}$Pd - 115-125 Гр. Если брахитерапия применяется в качестве «добавки» (boost) к дистанционному облучению, то СОД уменьшается для $^{125}$1 до 95-100 Гр, $^{193}$Pd - 90-100 Гр;
- брахитерапия показана при T1c-T2Ь, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 6 или менее и PSA< 10 нг/мл.

В литературе опубликовано немало работ по сравнительной оценке эффективности дистанционного облучения и брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы. D. Beyer и D. Brachman |6] применили для брахитерапии имплантаты $^{125}$1 (СОД 160 Гр) и конвенциальное дистанционное облучение (СОД порядка 66,6 Гр) при лечении локализованного рака (T1 и T2). В группе брахитерапии было 1527 пациентов, дистанционного облучения - 695. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при использовании дистанционного облучения составила 69%, брахитерапии - 71 % (различие статистически недостоверно). Не было различий для опухолей T1 (78 и 83% соответственно) и T2 (67 и 67% соответственно). Однако имелись существенные различия в случаях, если дифференцировка опухоли по шкале Глисона определялась в 8-10 баллов (52 и 28% соответственно). Другим важным фактором оказался уровень PSA. Пациенты с низким уровнем PSA (10-20 нг/мл) имели 5-летнюю безрецидивную выживаемость при дистанционном облучении - 70%, брахитерапии - 53% (p=0,001). Если же значение PSA находилось в пределах 0-4 нг/мл или >5-10 нг/мл, либо >20 нг/мл, то конечные результаты лучевой терапии не зависели от ее варианта. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [33, 41, 52]. Анализируя свой собственный клинический опыт и литературные данные, D. Beyer и D. Brachman [6] полагают, что дистанционное облучение и брахитерапия одинаково эффективны при низком риске (T1-2, дифференцировка по шкале Глисона <6 и PSA<10 нг/мл). Если уровень PSA>20 нг/мл, то лучевая терапия не может обеспечить получение удовлетворительных результатов.

В радиационной онкологи достаточно популярна идея о целесообразности сочетания дистанционного облучения и брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы. По-видимому, здесь более предпочтительным является использование имплантатов 192Ir, обеспечивающего интенсивность облучения 40-70 сГр/ч [43]. В частности, перспективным представляется сочетание [49] лечения $^{192}$1г (СОД 30-40 Гр) с дистанционным облучением (СОД 40-45 Гр).

K. Khan и соавт. [28] применяли временно вводимые в железу имплантаты $^{192}$1г методом «афтерлодинга» в сочетании с дистанционным облучением в СОД порядка 31 Гр. В этих случаях 5-летняя безрецидивная выживаемость для Tib составила 89,5%, T2a - 89,9%, T2Ь - 67,4%, T3 - 48,8%.

Как считает P. Hoskin [25], брахитерапию нужно использовать в лечении локализованного рака предстательной железы совместно с дистанционным облучением для стадий, начиная с Tib и выше, дифференцировкой по шкале Глисона>6, PSA>10 нг/мл.

Это связано с тем, что при этих параметрах существует значительный риск экстракапсулярного распространения опухоли или инвазии семенных пузырьков, в связи с чем требуется дистанционное облучение микроскопических очагов заболевания. Эта позиция подтверждается, по мнению P. Hoskin [25], исследованиями J. Stromberg и соавт. [48], которые показали преимущества использования подведения добавочной (boost) дозы на опухоль с помощью $^{192}$Ir при локализованном раке по сравнению с использованием одного дистанционного облучения. Через 3 года в группе только дистанционного облучения не было биологических признаков рецидива в 53% случаев, а при комбинации с брахитерапией - 86,5%.

По мнению J. Blasko и соавт. [9], хотя добавление дистанционного облучения к брахитерапии концептуально правильно, однако требуются дополнительные доказательства для признания этого положения действительно верным. При этом он опирается на результаты своих исследований. В частности, использовалась следующая методика: вначале больные получили дистанционное облучение в СОД 45 Гр (1,8 Гр за фракцию), а через 2-4 нед на опухоль дополнительно подводилась с помощью имплантатов $^{125}$I(СОД 110Гр)или $^{193}$Pd (СОДЭОГр). В группе низкого риска (Т1-2, дифференцировка по шкале Глисона 2-6, PSA<10 нг/мл) отсутствовали биохимические признаки рецидива в течение 10 лет при использовании одной брахитерапии ($^{125}$I - СОД 145 Гр, $^{193}$Pd - СОД 115 Гр) в 94% случаев, при сочетании с дистанционным облучением - 87%; среднего риска (Т3, дифференцировка по шкале Глисона 7-10, PSA> 10 нг/мл - 84 и 85% соответственно; высокого (Т3, дифференцировка по шкале Глисона 7-10, PSA>10 нг/мл - должны присутствовать два фактора одновременно) - 54 и 62% соответственно. Причем, все различия были статистически недостоверны.

Позиция J. Blasko и соавт. [9] поддерживается и другими авторами [47].

## Литература

1. *Albertsen P.C., Hartley J.A., Maphy-Seteko M.* Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer // J. Urol. - 1999. - Vol. 162. - P. 439-444.

2. *Ash D., Flynn A., Battermann J. et al.* ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 315-321.

3. *Bagshaw M.A., Kaplan I.D., Cox R.C.* Radiation therapy for localized disease // Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 71. - P. 939-952.

4. *Batata M.A., HllarisB.S.,\VhitmoreW.F.* Factors affecting tumor control //HilarisB.S., Batata M.A., eds. Brachytherapy Oncology, 1983: Advances in Prostate and Other Cancer, p. 65-73. - New-York: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1983.

5. *Battermann J. J.* $^{125}$I implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 269-272.

6. *Beyer D.C., Brachman D.G.* Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 263-267.

7. *Beyer D.C., Priestley Jr. J.B.* Biochemical disease-free survival following $^{125}$I prostate implantation //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1997. - Vol. 37. - P. 559-563.

8. *Blank L.E.C.M., Gonzalez Gonzalez D., de Reijke T.M. et al,* Brachytherapy with transperineal $^{125}$Iodine seeds for localized prostate cancer // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 307-313.

9. *Blasko J.C., Grimm P.D., Sylsvester J.E., Cavanagh W.* The role of external beam radiotherapy with $^{126}$I/ 103Pd brachytherapy for prostate carcinoma // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 273-278.

10. *Bostwiclt D.C.* Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 3! 6 matched prostatectomies // Amer. J. Surg. Pathol. - 1994. - Vol. 18. - P. 796-803.

11. *Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., BaslerJ.W.* Detection oForganconfined pro cancer is increased through prostate specific antigen-based screening / / J . Amer. Med. Assoc. - 1993.-Vol. 270.-P. 948-954.

12. *Cookson M.S.. Fleshncr N.E., Soloway S.M., Fair W.R.* Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications // J. Urol. - 1997. - Vol. 157. - P. 559-562.

13. *D'Amico A.V., Whittington R., Malltowicz S.B. el at.* The combination of pre-operative prostate specific antigen and post-operative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer / / J . Urol. - 1998. - Vol. 160. - P. 2096-2101.

14. *Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R. et at.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial / / Lancet. 1999. - Vol. 353 (9149).-P. 267-272.

15. *Debruyne F.M.J., Beerlage H.P.* The place of radical prostatectomy in the treatment of early localized prostate cancer / / Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 259-262.

16. *Denis L.J.* The role of active treatment in early prostate cancer // Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 251-258.

17. *Duchesne G.M.* Radiation for prostate cancer // Lancet. Oncol. - 2001. - Vol. 2 (2). - P. 73-81.

18. *Ferguson J.K., OesterlingJ.E.* Patient evaluation if prostate specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation // Urol. Clin. North. Amer. - 1994. - Vol. 21. - P. 677-685.

19. *Fukunaga-Johnson N., Sandler H .M., McLaughlin P.W. etal.* Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1997.-Vol. 38(2).-P. 311-317.

20. *Gleason D.F., Mellinger G.T.* The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging / / J. Urol. - 1974. - Vol. 111. - P. 58-64.

21. *Gleason D.F.* The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma / / Tannenbaum M. ed. Urologic Pathology: The Prostate: 171-198. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1977.

22. *Hanks G.E.* The prostate // James D. Cox, 7th ed., 1993: Moss radiation oncology: rationale, technique, results: 587-616. - Mosby: Year Book, 1994.

23. Hanks G.E., Hanlon A.L. Schultheiss T.E. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions / / Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1998. - Vol. 41 (3). - P. 501-510.

24. *Hilaris B.S., Whitmore W. F., Batata M. etal.* Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an $^{125}$I implant and pelvic node dissection // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1977.-Vol.2.-P. 631-637.

25. *Hoskin P.J.* High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer / / Radiather. Oncol. - 2000. - Vol. 57/3. - P. 285-288.

26. International Commission on Radiation Units (ICRU): Bulletin No 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. - Washington: DC: International Commision on Radiation Units, 1993.

27. *Kestin L.L., Martinez A.A.,Stromberg J.S. et al.* Matced-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer / / J . Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18(15). - P. 2869-2880.

28. *Khan K., Thompson W., Bush S. etal.* Transperineal percutaneous indium 192 interstitial template implant of the prostate: Results and complications in 321 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1992. - Vol. 22. - P. 935-939.

29. *KoperP.C.Stroom J.C., van Putten W.L. et al.* Acute morbidity reduction using3DCTRT for prostate carcinoma: a randomized study / / Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1999. - Vol. 43 (4).-P. 727-734.

30. *Koprowski CD., Berkenstock K.G., BorofsklA.M. et al.* External beam irradiation versus '-$^{5}$Iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1991. - Vol. 21. 955-960.

31. *Kuban D.A., El-MahdiA.M., Schellhammer P.F.* $^{125}$I interstitial implantation for prostate cancer: What have we learned 10 years later? Cancer (Philad.). - 1989. - Vol. 63. - P. 2415-2420.

32. *Kuban D.A., El-Mahdi A.M., Schellhammer P.F.* Prostate specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evalution of outcome after definitive irradiation for prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. - 1995. - Vol. 32. - P. 307-316.

33. *Lee W.R., Hanks G.E.,Schultheiss T.E., Corn B.W.* Localized prostate cancer treatment by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen-driven outcome analysis // J. Clin. Oncol. - 1995. -Vol. 13. - P. 464-469.

34. *Mettlin C, Murphy G.P., Rosenthal D.S., Menck H.R.* The National Cancer Database report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US / / Cancer (Philad.). - 1998.- Vol. 83. - P . 1679-1684.

35. *Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al.* Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the John's Hopkins experience after 10 years / / Urol. Clin. North. Amer. - 1993. - Vol. 20. - P. 713-725.

36. *Partin A.W.,Subong E.N. P., Walsh P.C etal.* Clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer / / J . Amer. Med. Assoc. - 1997. - Vol. 277. - P. 1445-1451.

37. *Perez C.A.* Prostate // Principal and Practice of Radiation Oncology, 3rd ed.: 1583-1694/ Ed. C.A. Perez and L.W. Brady. - Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven, 1998.

38. *Polasclk T.J., Pound C.R., DeWeese T.L., Walsh P.C.* Comparison of radical prostatectomy and Iodine-125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis // Urology. - 1998. -Vol. 51. - P. 884-890.

39. *Post P.N., Kil P.J.M., Crommelin M.A. et al.* Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction: a registry-based study in Southeastern Netherlands 1971 -1995 / / Europ. J. Cancer. - 1998. - Vol. 34. - P. 705-709.

40. *PotoskyA.L.,MUlerB.A., Albertsen P.C, Kramer B.S.* The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer / / J. Amer. Med. Assoc. - 1995. - Vol. 273. - P. 548-552.

41. *Ragde H., Blasko J.C., Grimm P.D.* Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up / / Semin. Surg. Oncol. - 1997. - Vol. 13. - P. 438-443.

42. *Roach 111 M., Lu J., Pilepich M. V. et al.* Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials / / J . Urol. - 1999. - Vol. 161. - P. 864-868.

43. *Roach M., Wallner K.* Prostate Cancer // Textbook of radiation oncology / Ed. S.A. Leibl, T.L. Phillips. - Philadelphia, London, Toronto: W. Saunders Company, 1998.

44. *Rudat V., Schraube P., Oetzel D. et al.* Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1996. - Vol. 35. - P. 1027-1034.

45. *Ruijter E.T., van de Kaa C.A., Schalken S.A. et al.* Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer: biological and clinical implications // J. Pathol. - 1996. - Vol. ISO. - P. 295-299.

46. *Sogani P.C., DeCosse J.J. Jr., Montie J. et al.* Carcinoma of the prostate: Treatment with pelvic lymphadenectomy and $^{125}$I implants // Clin. Bull. - 1979. - Vol. 9. - P. 24-31.

47. *Stamey T. ed.* Monographs in urology, 6th ed, Kenilworth. - NJ: Medical Directions Company, 1997. - P. 121-135.

48. *Stromberg J.S., Martinez A.A., Horwitz E.M. et al.* Conformal high dose rate iriditim-192 boost brachtherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment // Cancer. J. Sci. Amer. - 1997. - Vol. 3. - P. 346-352.

49. *Syed A.M., Puthawala A., Austin P. etal.* Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate // Cancer (Philad.). - 1992. -Vol. 69. - P. 2515.

50. *Tefilli M. V., Gheiler E.L., Tiguert R. et al.* Should Gleason score 7 prostate oncer be considered л unique grade category? // Urology. - 1999. - Vol. 53. - P. 372-377.

51. *Valicenti* /?., *Lu L.Pilepich M. et al.* Survival advantage From higher dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology GrouD trials / / J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 2740-2746.

52. *Wallner K., Roy* /., *Harrison L.* Tumor control and morbidity following transperineal iodine $^{125}I$ implantation for stage T1/T2 prostate carcinoma // J Clin Oncol - 1996. - Vol. 14. - p. 449-453.

53. *Walsh PC, Partin A.W., Epstein J.I.* Cancer control and quality of life following anatomical retropubic prostatectomy: results al 10 years. //J.Urol.- 1994.-Vol. 152.-P. 1831-1836.

54. *Whitman W.F., Hilaris B., Grabstald H.* Retropubic implantation of $^{115}$Iodine in the treatment of prostate cancer // J. Urol. - 1972.-Vol. 108. - P. 918-920.

# Глава 7
# Гормонотерапия местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы

*Е.И. Велиев*

Диагностика и лечение рака предстательной железы (РПЖ) представляют о, из самых сложных проблем в клинической онкоурологии. Прежде всего это связано с особенностями этой опухоли:

- в течение последних лет отмечен неуклонный рост показателей заболеваемос ти раком предстательной железы;
- около 50 впервые диагностируемых опухолей уже выходят за пределы предста тельной железы (ПЖ), что существенно ограничивает эффективность хирургического и лучевого методов лечения и требует проведения адъювантной и неоадъювантной системной терапии;
- несмотря на широкое использование скрининговых программ, у 25% пациентов опухоль выявляется в диссеминированной форме, что также требует системного лекарственного лечения.

Среди всех гормонально-зависимых опухолей РПЖ является наиболее чувствительным к гормональным воздействиям. Последние исследования показали, что яички и надпочечники вырабатывают по 50% общего количества андрогенов, определяемых в ПЖ взрослого мужчины. Фактически, ПЖ так же, как и другие эндокринные ткани, трансформирует неактивные стероидные предшественники надпочечниковой природы дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат в активный андроген-дигидротестостерон (ДГТ).

## Андрогенная депривация

Андрогенная депривационная терапия включает хирургическую кастрацию (тотальную или субкапсулярную орхиэктомию) или медикаментозную кастрацию с использованием эстрогенов или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (РГ-ЛГ). Это обеспечивает адекватное прерывание патологического пути продукции андрогенов, так как производимый яичками тестостерон составляет 90-95% всего тестостерона организма [8].

В начале 80-х годов прошлого века F. Labrie и соавт., предположили, что при лечении метастатического РПЖ более эффективно блокирование тестикулярной и надпочечниковой продукции [известное, как полная или максимальная андрогенная блокада (МАБ)), чем хирургическая кастрация [17]. Авторы предложили использовать антиандрогены в сочетании с кастрацией для ингибированння надпочечниковых андрогенов. МАБ ингибирует синтез и периферическое действие тестостерона, приводя

К регрессии опухоли, которая подтверждается снижением уровня простатического специфического антигена (ПСА). И хотя МАБ одобрена для начального лечения метастатического РПЖ в 1989 г., ее роль продолжает обсуждаться в связи с гетерогенностью этой опухоли. Классификация, предложенная H. Scher, является весьма полезной, подчеркивая «пестроту» распространенного РПЖ [19]:

1. Андрогенозависимый:
   - не имеющий предшествующей гормональной терапии (hormone-naive),
   - гормональная терапия проводилась, но не носила продолжительного характера - например, интермиттирующая или препаратом, не обеспечивающим кастрационный уровень тестостерона.
2. Андрогенонезависимый (эндокриночувствительный): прогрессирующее заболевание с кастрационным уровнем тестостерона, реагирующее на иные гормональные манипуляции).
3. Гормононезависимый или гормонорефрактерный (нечувствителен к любым гормональным манипуляциям).

## Хирургическая кастрация

Орхиэктомия является стандартом, относительно которого оцениваются остальные варианты андрогенной блокады (АБ). Тотальная и субкапсулярная орхиэктомии эффективно удаляют тестостерон, продуцируемый яичками, быстро уменьшают уровень сывороточного тестостерона до кастрационного уровня [10].

Одним из существенных недостатков кастрации является психологическая травма, которую испытывают многие пациенты после этой операции. Субкапсулярная орхиэктомия (энуклеация паренхимы яичек) является компромиссной манипуляцией для ряда пациентов, так как эффективно удаляет тестостерон и минимизирует косметические дефекты, присутствующие при тотальной орхиэктомии. Наиболее частым побочным эффектом хирургической кастрации являются приливы жара.

## Медикаментозная кастрация

Диэтилстильбэстрол в ранних исследованиях оказался так же эффективен в снижении уровня тестостерона до кастрационного, как и орхиэктомия [7]. Механизм действия непрямой, посредством подавления функции гипофиза, ингибируя высвобождение РГ-ЛГ и последующую продукцию тестостерона яичками. Однако эстрогенотерапия ассоциируется с выраженными побочными эффектами, включая гинекомастию, кардиоваскулярные заболевания и гастроинтестинальные эффекты [3], что ограничило их широкое использование, несмотря на пероральный путь введения и низкую стоимость терапии.

Однако следует отметить возрождение интереса к эстрогенотерапии, так как кардиоваскулярная токсичность сегодня связывается только с пероральными формами. Текущие исследования показывают, что парентеральные эстрогены не увеличивают риск возникновения тромбоза или кардиоваскулярных заболеваний [21].

Другой медикаментозной альтернативой является использование аналогов РГ-ЛГ. Инъекция агонистов РГ-ЛГ является удобным и приемлемым вариантом снижения уровня тестостерона плазмы до кастрационного. Аналоги РГ-ЛГ с антигонадными свойствами, применяемые для медицинской кастрации - гозерелина ацетат (Золадекс),

лейпролида ацетат (Люпрон), трипторелин (Диферелин) и бусерелин - являются равноэффективными и сравнимы с эффектами хирургической кастрации [10]. Кроме того, в настоящее время предложен наиболее длительный из известных депо-препаратов - лейпролид (Виадур), вводимый один раз в год подкожно. Наиболее частым побочным эффектом также являются приливы жара.

## Антиандрогены

Эффекты бикалютамида (Касодекс), флютамида (Длюцином), нилютамида (Анандрон), ципротерона ацетата (Андрокур) оценивались в комбинации с хирургической кастрацией [13], а также с бусерелином [7], лейпролида ацетатом [5] и гозерелина ацетатом [6]. Ципротерона ацетат использовался также короткими курсами с бусерелином для уменьшения выраженности приливов жара.

Флутамид назначают перорально 3 раза в день (250 мг каждые 8 ч). Диарея является самым частым побочным эффектом [9] и легко купируется посредством снижения дозы или отменой препарата на несколько дней.

Бикалютамид является нестероидным периферическим селективным антиандрогеном, назначаемым один раз в день (50 мг). Доклинические и клинические данные подтвердили центральные эффекты этого препарата, делая его более предпочтительными в сравнении с флутамидом и более целесообразным в режимах МАБ [15]. Он демонстрирует эффективность и хорошую переносимость у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ в дозе 150 мг один раз в день в монотерапии.

Кроме того, отмечена гепатотоксичность антиандрогенов, поэтому целесообразнее мониторинг функциональных тестов перед началом антиандрогенной терапии.

Вопрос о сроках начала лечения антиандрогенами остается до настоящего времени дискутабельным. Однако мета-анализ большого числа исследований показал, что:

1) прогрессия заболевания из МО в Ml происходит позже у пациентов, которые начали антиандрогенную терапию раньше;

2) среди пациентов с Ml скелетные боли появлялись позже, если терапия нач налась ранее;

3) локальная прогрессия заболевания наблюдалась чаще в группах с отсроченным лечением, равно как и к трансуретральной резекции прибегали чаще у пациентов с отсроченным лечением;

4) статистически достоверное увеличение числа случаев внекостного метастаз рования и обструкции мочеточников наблюдалось при отсроченном лечении.

Эти находки подтверждают целесообразность начальной терапии в сравнении отсроченной (при появлении симптомов). Выгода особенно очевидна для пациентов заболеванием МО.

***Таблица 5.7.1***
**Сравнительная характеристика антиандрогенов**

| Структура | Стероидные | Нестероидные |
|---|---|---|
| Активность | Антиандрогенная<br>Прогестационная | Антиандрогенная |
| Препараты | Ципротерона ацетат | Бикалутамид<br>Флутамид<br>Нилутанид |

## Интермиттирующая андрогенная супрессия

В 1960 г. было продемонстрировано, что клинический эффект от субоптимальной аыдрогенной супрессии, используя 1 мгдиэтилстильбэстрола (ДЭС) вдень, эквивалентен орхиэктомии пли более полной АБ с использованием больших доз ДЭС. Эти же исследования подтвердили одинаковые результаты раннего начала лечения и отсроченного.

В 1970 г. с появлением нестероидных антиандрогенов и агонистов РГ-ЛГ вернулись к возможности использования комбинированной андрогенной блокады. Ранние исследования подтвердили 6-месячное преимущество в выживаемости для всех пациентов, леченных посредством комбинированной АБ в сравнении только с удалением яичек, и 20-месячной разницей у пациентов с начальным метастатическим процессом. Текущие рандомизированные исследования и мета-анализ не смогли подтвердить этого раннего оптимизма. Более того, 20 лет использования андрогенной депривационной терапии позволили ощутить весь спектр побочных эффектов АБ.

Несмотря на начальный ответ, в 60-80% случаев гормональные манипуляции не являются излечивающими. Наконец, прогрессия заболевания приводит к андроген-независимому состоянию и продолжению опухолевого роста в условиях отсутствия тестостерона. Длительная АБ ассоциируется с приливами жара, импотенцией, остеопорозом, выпадением волос, потерей мышечной массы и депрессиями, которые существенно снижают качество жизни. Так как удаление андрогенов носит лишь паллиативный характер, концепция интермиттирующей андрогенной супрессии может быть альтернативой МАБ. Предполагается, что интермиттирующая АБ может увеличить период до развития андрогенной независимости посредством поддержания апоптотического потенциала стволовых клеток карциномы ПЖ.

Некоторые экспериментальные работы по изучению интермиттирующей АБ демонстрируют, что последовательное назначение и удаление андрогенов может замедлять наступление андрогеннезависимого состояния с 50 дней при МАБ до 150 дней при интермиттирующей режиме [1,4].

S. Goldenberg и соавт. лечили 47 пациентов с различной стадией заболевания с использованием ДЭС и ципротерона или агонистов РГ-ЛГ и антиандрогена. Пациентов включали в группу, если уровень ПСА снижался менее 4 нг/мл в течение 32 нед после начала гормональной терапии. Первые два цикла длились 73 и 75 нед со временем отмены лечения 30 и 33 нед. Во время отмены терапии уровень тестостерона возвращался до нормального через 8 нед. Это позволило вернуть сексуальную функцию у 90% пациентов. У 7 пациентов наблюдался переход в андрогеннезависимую форму через 128 нед.

*Таблица 5.72*

**Сравнительная характеристика стероидных и нестероидных антиандрогенов**

| | Стероидные | Нестероидные |
|---|---|---|
| Сывороточный ЛГ | \ | *1* |
| Дигидротестостерон | *i* | 1 |
| Тестостерон | *1* | i • |
| Клетки Лейдига | Атрофия | Гипертрофия |
| Предстательная железа | Атрофия | Гипертрофия |
| Гинекомастия | - | + |

Пилотные исследования подтверждают, что интермиттирующая АБ является одним из вариантов лечения распространенного РПЖ. Однако, вследствие малого числа наблюдений, гетерогенности стадий заболевания, точная интерпретация результатов этих исследований относительно прогрессии опухоли не является возможной. Вопросы относительно селекции пациентов и стандартизированных режимов лечения остаются пока без ответа. Очевидно, что лишь интермиттирующий режим улучшает качество жизни и позволяет возвратить сексуальную активность в перерывах между приемами препаратов. Кроме того, уменьшается стоимость самого курса. В настоящее время проводятся большие проспективные рандомизированные исследования интермиттирующей АБ в сравнении с МАБ. Пока же интермиттирующие режимы следует расценивать как экспериментальные.

## Показания для эндокринной терапии [11]

**Абсолютные:**
- компрессия спинного мозга;
- симптоматическая метастатическая болезнь (боль, лимфостаз, венозный стаз).

**Строгие:**
- дистантные метастазы;
- метастазы в лимфатические узлы;
- обструкция мочеточников;
- кровотечение из простатической уретры.

**Относительные:**
- T3/4;
- инфравезикальная обструкция;
- желание лечиться у пациентов с локализованными формами, но с противопоказаниями для радикальной терапии.

## Адъювантная терапия РПЖ

Даже при адекватном скрининге **РПЖ** с определением ПСА и выполнением пальцевого ректального исследования существенное число пациентов с впервые выявленным **РПЖ** и выполненной в последующем радикальной простатэктомией (РПЭ) имеют высокий риск развития рецидива заболевания. Факторы, влияющие на частоту прогрессии:
- сумма Глисона > 8,
- капсулярная перфорация,
- позитивный хирургический край,
- инвазия в семенные пузырьки.

Сочетание двух и более перечисленных факторов, как правило, приводит к послеоперационному росту ПСА и клиническому рецидиву.

Адъювантная гормональная терапия является объектом изучения более 30 лет. Большинство работ подтверждают выгоды раннего гормонального лечения у пациентов с позитивными лимфатическими узлами. У пациентов с низкодифференцированными формами (сумма Глисона >8), экстенсивными (широкими) положительными хирургическими краями, определяемым уровнем ПСА (более 0,2 нг/мл) и/или вовлечением семенных пузырьков, адъювантная лучевая терапия неэффективна, и соответственно эти

критерии являются главными для выбора в пользу медикаментозной и/или хирургичес
lации [2J

## Эффект удаления антиандрогенов

В понятие гормонрефрактерный РПЖ вкладывают много больше, чем в андрогеннечувствительное состояние.

H. Schern W. Kelly из Memorial Slon-Kettering Cancer Center сообщили *и* 1993 г., что отмена флутамида у пациентов с тотальной андрогенной аблацией приводит к снижению ПСА, симптоматическому ответу и объективному радиографическому улучшению. Многочисленные исследования подтверждают этот эффект и у других антиандрогенов, включая бикалутамид, нилутамид, ципротерон и даже прогестерон. Хотя эти улучшения кратковременны, однако иногда они носят длительный характер. Этот феномен существенно затрудняет интерпретацию клинических наблюдений. Молекулярные механизмы не ясны, однако, видимо, гормончувствительные клетки стимулируются флутамидом. Клетки РПЖ имеют мутированные андрогенные рецепторы, и такие мутации наблюдаются у пациентов с метастатическим и гормонрезистентным РПЖ.

Удаление антиандрогенов может быть первым терапевтическим маневром у всех пациентов с очевидным прогрессированием заболевания на фоне гормональной терапии [14].

## Гормонотерапия второй линии

Все клетки обладают способностью программированной клеточной смерти (апоптозом). Процесс характеризуется необратимой фрагментацией ДНК до других клеточных изменений. Апоптоз может быть инициирован различными стимулирующими влияниями гормональных изменений. АБ индуцирует программированную клеточную смерть и в нормальной предстательной железе, и в андрогензависимых раковых клетках. Этот процесс происходит при снижении концентрации Са2+ внутри клетки, что является первым шагом в этом процессе. Однако в андрогеннезависимых раковых клетках АБ не удается индуцировать это снижение внутриклеточного иона Са2+ и апоптоза не происходит.

Гормональная терапия второй линии эффективна только у 15% пациентов. Однако с появлением феномена эффекта удаления флутамида вновь оживился интерес к так называемой второй очереди. Речь идет об использовании гидрокортизона, подавляющего надпочечниковую продукцию андрогенов [18]. E. Small и соавт. сообщили о 50 пациентах, получавших кетоконазол и гидрокортизон после отмены флутамида. Из 48 пациентов 63% имели понижение ПСА более 50%. И хотя средняя продолжительность составила 3,5 мес, ответ может длиться и год. Терапия второй линии умеренно токсична и лучше переносится пациентами [16].

## Литература

1. *Akakura et al.* Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosisand serum prostate-specific antigen // Cancer (Philad.). - 1993. -Vol. 71. - P. 2782.

2. *Andriole G.L.* Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy / / Europ. Urol. J. - 1997. - Vol. 32 (suppl. 3). - P. 65-69.

*Ъ.Агйи'то L.J. etal.* Carcinoma of the prostate: treatment comparisons / / J. Urol. - 1967 - Vol. 98.-P. 516-522.

4. *Bruchovsky N. et al.* Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma / / Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P. 2275.

5. *Crawford E.D. et al.* Leuprolid with and without flutamide in advanced prostate cancer / / Cancer (Philad.). - 1990. - Vol. 66. - P. 1039-1040.

6. *Denis L.G. et al.* Goserelin acetat and flutamid versus bilateral orchiectomy: a phase lll EORTC trial (30853): EORTC GU Group and EORTC Data Center / / Urology. - 1993. - Vol. 42. - P. 119-130.

7. *Ferrari P. et al.* Combination treatment in Ml prostate cancer. // Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 72. - P. 3880-3885.

8. *Gittes R.F.* Carcinoma of the prostate / / New Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 324. - P. 236-245.

9. *Goldspiel B.R. et al.* Flutamide: an androgen for advanced prostate cancer // DICP. - 1990.-Vol. 24.-P. 616-623.

10. *Griffiths K.* Is there a best castration? / / Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 72. - 3807-3809.

11. *Iversen P.* Monotherapy - orchidectomy, LHRH agonists, estrogens and antiandrogens - status and future use // ESU PGC. - 2000. - April. - P. 1-8.

12. *J. Urol.* - Vol. 154. - P. 454-455.

13. *Janknegt R.A. et al.* Orchiectomy and nilutamide or placeboas treatment of metastatic prostatic cancer in multinational double-blind randomized trial / / J. Urol. - 1993. - Vol. 149. - P. 77-83.

14. *Kelly W.K. et al.* Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome // J. Urol. - 1993. - Vol. 149. - P. 607.

15. *Kennealey G.T. et al.* Use of the nonsteroidal anti-androgenCasodex in advanced prostatic carcinoma // Urol. Clin. North. Amer. - 1991. - Vol. 24. - P. 99-110.

16. *KochM.O.* Androgen insensitive prostate cancer: options for management // AUANews. -1998.-July/August.

17. *Labrie F. et al.* New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen / / Clin. Invest. Med. - 1982. - Vol. 5. - P. 267-275.

18. *Reese DM. et al.* New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen / / Clin. Invest. Med. - 1982. - Vol. 5. - P. 267-275.

18. *Reese DM. et al.* Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer // Urol. Clin. North. Amer. - 1999. - Vol. 26, 2. - P. 311-321.

19. *Scher H.I. et al.* Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target / / J. Natl. Cancer Inst. - 1996. - Vol. 88. - P. 1623.

20. *Scher H.I. et al.* Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target / / J. Natl. Cancer. Inst. - 1996. - Vol. 88. - P. 1623.

20. *Scher H.I. et al.* Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer / / J. Natl. Cancer Inst. - 1999. -Vol.91. - P. 244-251.

21. *Stege R. et al.* Parenteral oestrogen seems to be a cardiovascular safe therapy of patien with prostatic cancer // Scand. J. Urol. Nephrol. - 1991. - Vol. 135 (Suppl.). - P. 56.

# Часть VI
# РАК ЖЕЛУДКА

# Глава 1
# Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне

*В.М. Мерабишвили*

По нашим расчетам, ежегодно на земном шаре заболевает раком желудка более 1 млн. человек. В подавляющем большинстве стран заболеваемость раком желудка мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Уровень заболеваемости колеблется в достаточно широких пределах. Так, по данным последнего издания МАИР, «Рак на 5 континентах» (т. 7) максимальный уровень заболеваемости раком желудка отмечен у мужчин Японии (114,7), а минимальный - у белых женщин США [1, 3]. Совершенно очевидно, что на величину показателя заболеваемости населения раком желудка оказывает влияние характер и режим питания. Наличие в рационе питания достаточного количества растительной пищи и фруктов, животных и растительных белков существенно снижает риск возникновения рака желудка. Наиболее наглядный в этом пример США, где за последние 70 лет пропаганды рационального питания многократно снизилась заболеваемость населения раком желудка. Важно отметить, что существенное снижение риска возникновения рака желудка отмечено и у эмигрантов из Японии, постоянно проживающих в США, особенно во втором и третьем поколениях.

На рис. 6.1.1 и 6.1.2 представлены стандартизованные показатели заболеваемости населения различных стран раком желудка. Наиболее высокие показатели регистрируются, кроме Японии, в Китае, Белоруссии, России, Эстонии, Латвии и Новой Зеландии (маори).

Программы скрининга рака желудка не работают нигде, кроме Японии. Первичной профилактике рака желудка мешает отсутствие четкого специфического причинного фактора. С 1960 г. в рамках общей программы медицинских обследований в течение последующих 6 лет у 122 тысяч сельских жителей Японии выполнена фотофлюорография на специальном модифицированном аппарате. У 17,8% обследованных обнаружены патологические изменения в желудке, у 245 (0,2%) выявлен рак желудка, в том числе у 160 выявлен ранний рак (65%). Программа довольно дорогостоящая [11].

Необходимо отметить существующие различия диагностических критериев рака желудка у японских и западных патологоанатомов. Как указывает R.J. Schlemper и соавт. (1997) [14], в Японии принято диагностировать рак желудка, руководствуясь нуклеарными и структурными критериями, даже в отсутствие инвазии, как это принято на Западе. Такой подход не может не оказать влияния как на уровень заболеваемости населения раком желудка, так и на эффективность лечения.

Огромное внимание исследователями при определении причины возникновения рака желудка уделяется роли Helicobacter pylori (HP). После того, как в 1983 г. B.J. Marchall [12], исследуя биоптаты слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью, обнаружил и описал микроорганизм, классифицированный как Helicobacter pylori, впоследствии

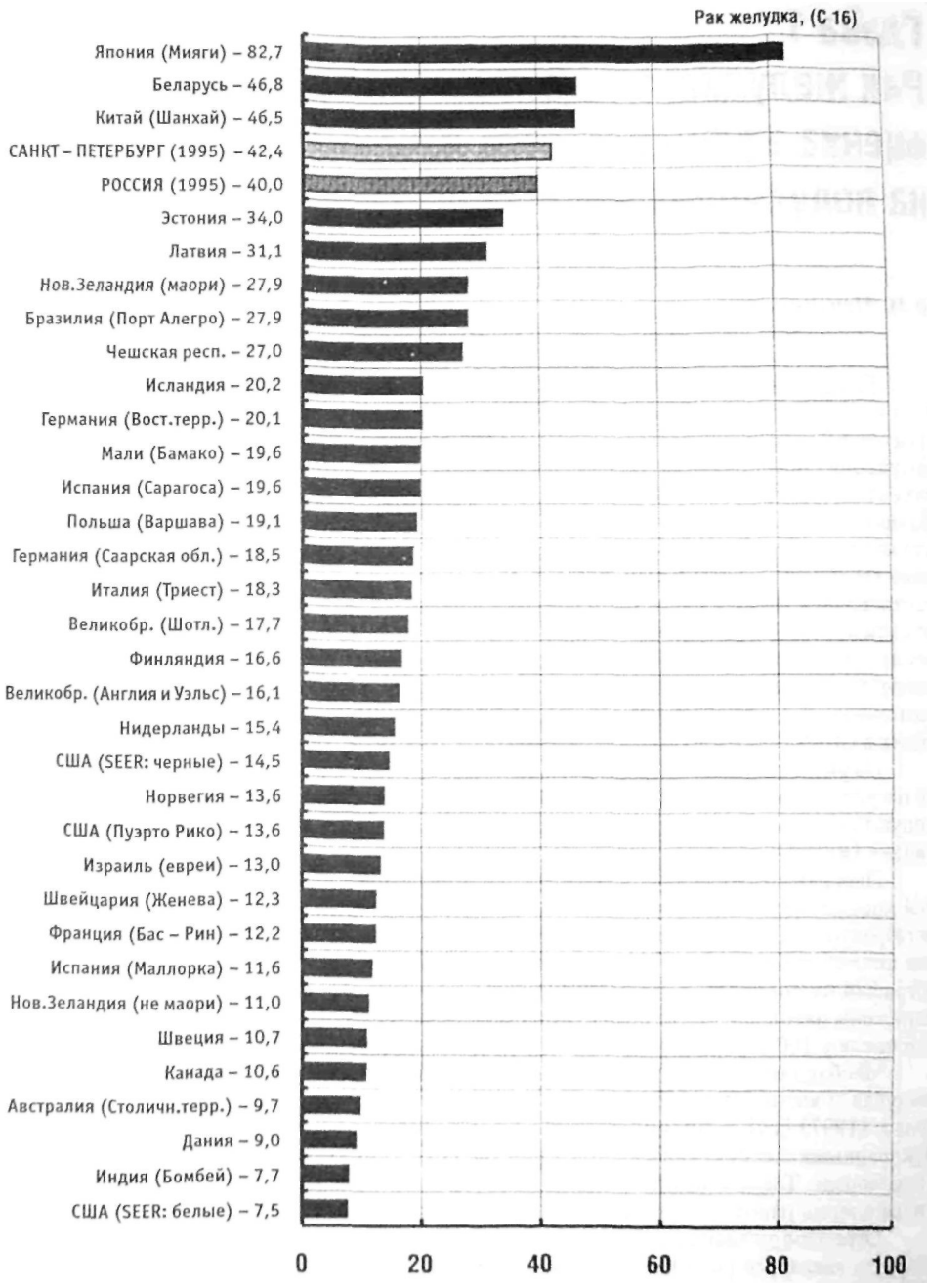



**Рис. 6.1.1. Стандартизованные показатели заболеваемости мужского населения, по данным раковых регистров (Рак на 5 континентах, т. 7, МАИР, Лион, 1997 г.)**

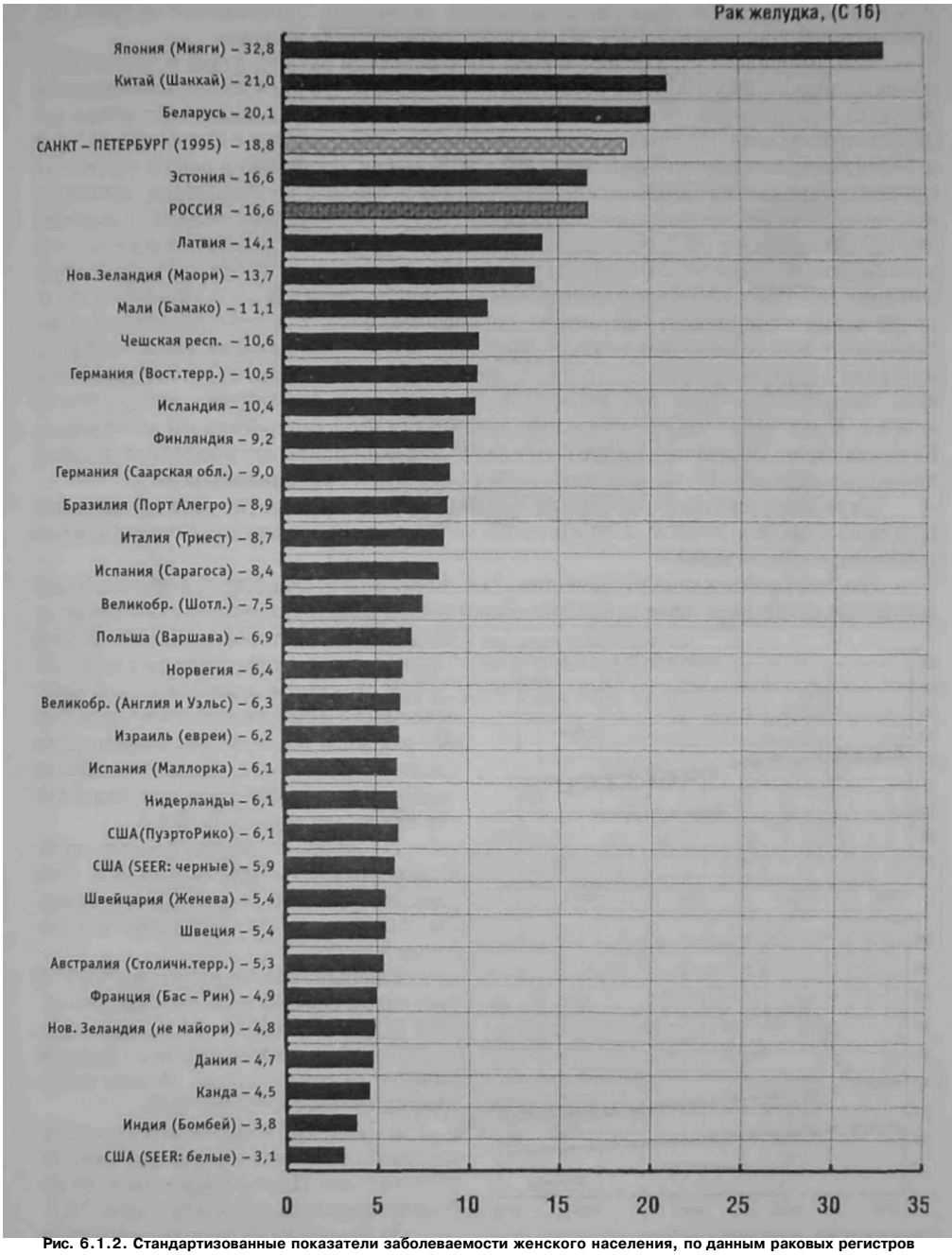



**Рис. 6.1.2. Стандартизованные показатели заболеваемости женского населения, по данным раковых регистров (Рак на 5 континентах, т. 76, МАИР, Лион, 1997 г.)**

признанный ведущим в этиологии хронического неиммунного антрального гастрита, исследователей заинтересовали его связи в возникновении рака желудка.

Е.Л. Фишелева [5] в обзоре о роли HP в развитии рака желудка отмечает, что проведенные в США и Англии исследования показали, что риск возникновения рака желудка у инфицированных больных в 3,8 раза выше по сравнению с неинфицированными больными. Проспективные исследования, проведенные с интервалом 15 лет и более, выявили инфицированность HP в 90%, а при исключении рака кардии этот процент становится еще выше. Гистологическое исследование биоптатов, проведенное японскими исследователями на наличие HP у 68 пациентов с Ca in situ, показало, что HP обнаружен у 86% больных с карциномой in situ кишечного типа и менее чем у половины обследованных с ранним раком желудка диффузного типа [9]. По классификации ВОЗ HP относится к группе I (явные канцерогены). В патогенетической цепочке норма - поверхностный гастрит - атрофический гастрит - тонкокишечная метаплазия - толстокишечная метаплазия - дисплазия - рак желудка, HP играет важную роль в первом, третьем и четвертых звеньях [7]. Маловероятно, что HP является единственным фактором, ответственным за развитием рака желудка, важно, что он еще и создает среду, способствующую реализации его канцерогенного потенциала. Как указывают Walt Bob и Kerr Graeme [15], широкий прием антибиотиков лицами, инфицированными HP, не дает ожидаемого эффекта и слишком дорог [6].

Изучение возможного воздействия внешней среды на развитие рака желудка должно проводиться в строгом соответствии с методологией, только с расчетом стандартизованных показателей.

Некоторые итоги нашего совместно с Н.С. Ковалевой исследования и соответствующая методология представлены в работе «Кластерный анализ в исследованиях корреляционной связи факторов внешней среды и частоты рака желудка среди населения [2].

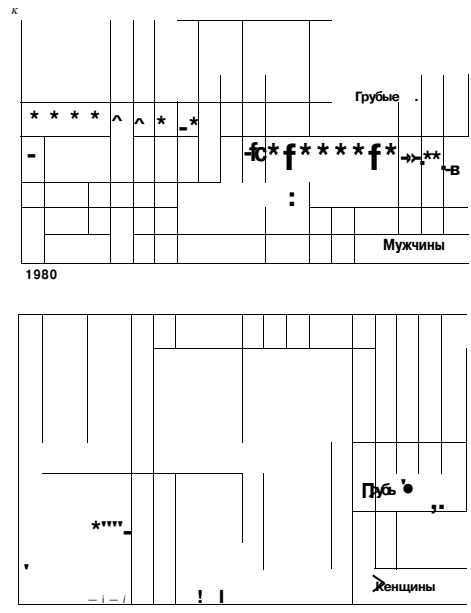



**Рис. 6.1.3. Динамика заболеваемости населения России раком желудка**

В структуре онкологической заболеваемости и смертности населения России рак желудка занимает второе место после рака легкого [ 1 ]. Динамика заболеваемости населения раком желудка в России представлена на рис. 6.1.3.

На основе последних данных, опубликованных В.И. Чиссовым и В.В. Старинским [ 1 ], нами составлены картограммы заболеваемости населения России раком желудка.

Ежегодно в России учитывается 48,8 тыс. новых случаев рака желудка, что составляет немногим более 11 % от всех злокачественных опухолей и 45,0 тыс. больных умирают от рака желудка. Индекс достоверности учета составляет 0,92.

В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется около 2 тыс. новых случаев рака желудка. Динамика показателен заболеваемости представлена в табл. 6.1.1.

За последние 30 лет стандартизованные показатели заболеваемости населения

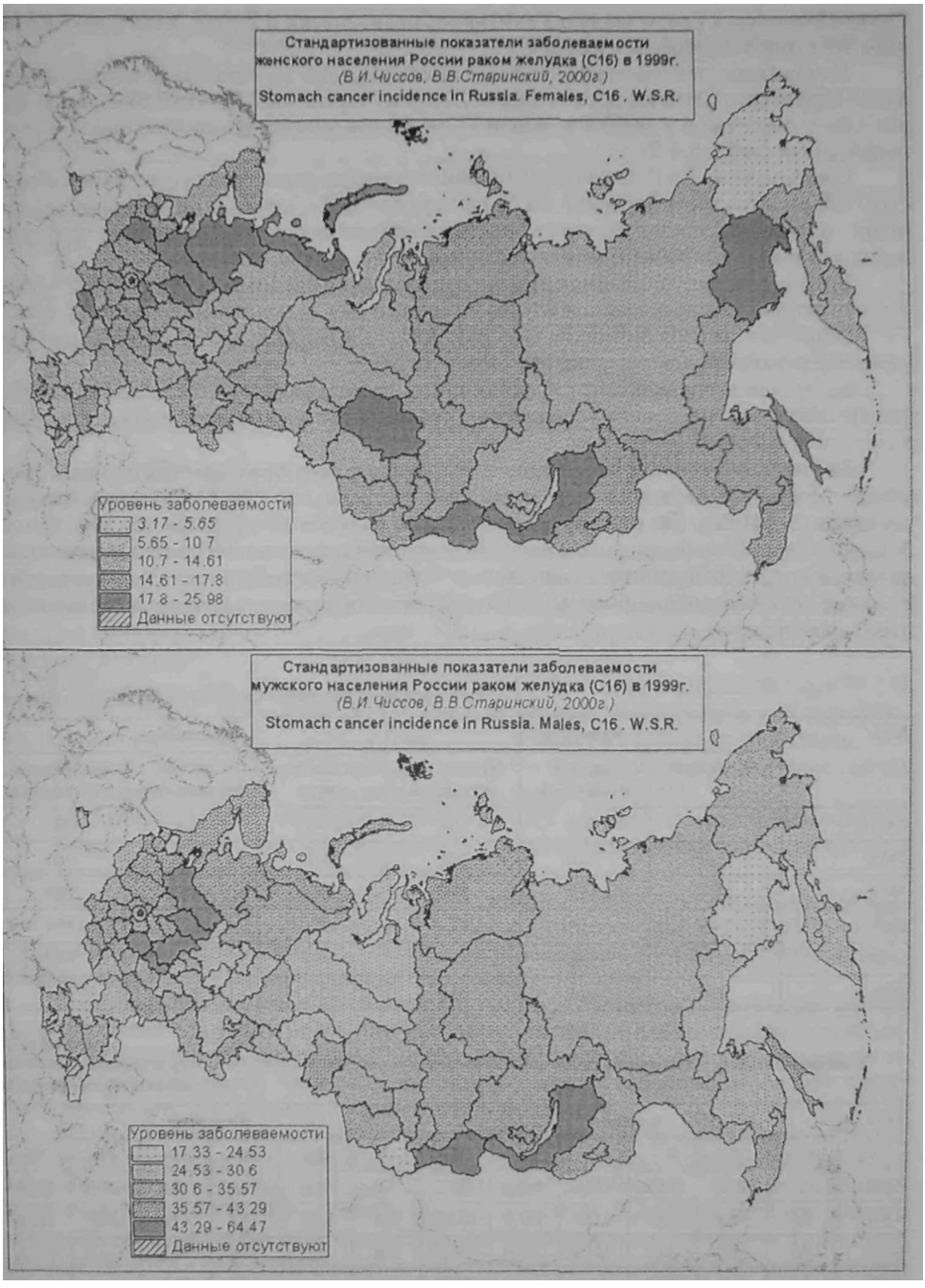

Стандартизованные показатели заболеваемости
женского населения России раком желудка (С16) в 1999г.
(В.И.Чиссов, В.В.Старинский, 2000г.)
Stomach cancer incidence in Russia. Females, C16 . W.S.R.
Уровень заболеваемости
3.17 - 5.65
5.65 - 10.7
10.7 - 14.61
14.61 - 17.8
17.8 - 25.98
Данные отсутствуют
Стандартизованные показатели заболеваемости
мужского населения России раком желудка (С16) в 1999г.
(В.И.Чиссов, В.В.Старинский, 2000г.)
Stomach cancer incidence in Russia. Males, C16 . W.S.R.
Уровень заболеваемости
17.33 - 24.53
24.53 - 30.6
30.6 - 35.57
35.57 - 43.29
43.29 - 64.47
Данные отсутствуют

Рис. 6.1.4

Санкт-Петербурга раком желудка снизились практически в 2 раза, хотя в отдельные годы 90-х годов наблюдался их рост.

Необходимо отметить, что наиболее высокий уровень заболеваемости раком желудка характерен для мужчин в возрасте 70 лет и старше (307,2), что в 68,2 раза больше, чем у 30-летних, у женщин отмечена та же тенденция, но на меньших в 2 раза показателях (табл. 6.1.2).

С организацией в России популяционных раковых регистров существенно возрастает объем и точность информации, характеризующей состояние онкологической помощи населению. Появилась возможность опираться на более объективные критерии и, в первую очередь, на показатели выживаемости.

Впервые на популяционном уровне представляем сводные за 1994-1998 гг. данные структуры патологии рака желудка по четвертому знаку МКБ-10 (табл. 6.1.3).

Обращает на себя внимание высокий удельный вес больных, у которых не была уточнена детальная локализация опухоли - 39,5%.

Совершенно очевидно, что эффективность работы онкослужбы теснейшим образом связана с тем, насколько успешно организована система раннего выявления онкологических больных.

За 7 лет деятельности Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга было учтено всего 7 случаев преинвазивного рака желудка, что совершенно не отражает реальную ситуацию. По нашему мнению, такое положение объясняется тем, что на больных с преинвазивным раком не составляются выписки из историй болезни с последующей передачей районным онкологам. Новый образец «Выписки» нами передан в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга для передачи в хирургические отделения стационаров.

*Таблица 6.1.1*

Заболеваемость населения Санкт-Петербурга раком желудка

| Годы | Мужчины | | | Женщины | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Абс. число | Грубый показатель | Стандартный показатель | Абсолютное число | Грубый показататель | Стандартный показататель |
| 1970 | 1157 | 67,9 | 75,0 | 1388 | 61,8 | 39,5 |
| 1975 | 1260 | 66,0 | 70,2 | 1419 | 58,9 | 33,3 |
| 1980 | 1142 | 55,9 | 54,0 | 1371 | 52,8 | 27,9 |
| 1985 | 1187 | 54,9 | 51,4 | 1351 | 50,2 | 25,1 |
| 1990 | 1246 | 55,1 | 48,5 | 1283 | 46,8 | 23,2 |
| 2000 | 936 | 44,4 | 33,5 | 936 | 36,5 | 16,4 |

*Таблица 6.1.2*

Динамика воэрастно-половых показателей заболеваемости населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями желудка

| **Годы** | **Мужчины** | | | | | | **Женщины** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <30 | 30- | 40- | 50- | 60- | 70> | <30 | 30- | 40- | 50- | 60- | 70» |
| 1970 | 0,6 | 15,0 | 53,6 | 179,4 | 373,2 | 647,5 | 0,6 | 9,3 | 24,4 | 73,2 | 185,1 | 367,6 |
| 1980 | 0,0 | 10,1 | 40,8 | 117,7 | 285,1 | 437,3 | 0,3 | 6,8 | 20,5 | 47,6 | 136,0 | 289,6 |
| 1990 | 0,0 | 8,3 | 34,4 | 123,6 | 238,0 | 376,6 | 0,4 | 7,6 | 16,5 | 37,5 | 106,3 | 246,6 |
| 2000 | 0,6 | 4,5 | 21,9 | 64,6 | 164,3 | 307,2 | 0,7 | 3,3 | 11,6 | 33,2 | 67,2 | 168,9 |

*Таблица 6 1 3*

**Локалиэационная структура рака желудка населения Санкт-Петербурга (1994-1998)**

| Локализация опухоли | МКБ-10 | % |
|---|---|---|
| Кардия | С16.0 | 9,7 |
| Дно желудка | «6,1 | 0,6 |
| Тело желудка | С16,2 | 29,9 |
| Преддверие привратника | С16.3 | 2,5 |
| Привратник | С 16,4 | 14,3 |
| Малая кривизна | С16,5 | 0,3 |
| Большая кривизна | «6,6 | 0,3 |
| Выход за пределы одной и более вышеуказанных локализаций | «6,8 | 2,9 |
| Неуточненная локализация желудка | «6,9 | 39,5 |
| ВСЕГО | «6 | 100 (12075) |

Данные БД ракового регистра города свидетельствуют, что за 1994-1999 гг. зарегистрировано 12 033 больных раком желудка, в том числе со стадией I - 2,9%; II - 13,1%; 1ll - 37,1%; IV - 33,9%; без указания стадии - 13,0%, Число больных, отнесенных к III и IV стадии, существенно занижено. В среднем по России больные, отнесенные к IV стадии заболевания по раку желудка составляют 42,6%, а величина одногодичной летальности одинакова в Санкт-Петербурге и в среднем по России и составляет приблизительно 56%, причем этот показатель практически стабилен на протяжении 90-х годов.

В среднем по России рак желудка был морфологически верифицирован в 71,6% [4], в Санкт-Петербурге - в 69,0% [3]. Реально уровень морфологической верификации немного выше, так как часть документов не доходит до районных онкологов.

Из табл. 6.1.4 видно, что подавляющая часть новообразований желудка составляют аденокарцинома БДУ и перстневидноклеточный рак 91,3%.

В Сенегале [8] аденокарцинома отмечена в 94% случаев, в Испании [ 10] - в 95%.

Основным и практически единственным методом радикального лечения рака желудка на сегодняшний день является операция [3].

В специализированных онкологических учреждениях Санкт-Петербурга осуществляется только 21,5% всех операций по поводу рака желудка. Резектабельность в среднем по городу составляет 65,1%. Она несколько выше в ГБ № 2 и специализированных онкологических учреждениях (табл. 6.1.5).

Наиболее объективным критерием оценки эффективности организации онкологической помощи больным раком желудка является показатель выживаемости, исчисленный на популяциоином уровне. При его расчете четко проявляется значимость отдельных факторов риска, таких как пол, возраст, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, тип лечебного учреждения и ряд других.

Данные Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга свидетельствуют, что уровень пятилетней выживаемости тесно связан не только с организацией лечебно-профилактических мероприятий, но и с организацией системы динамического наблюдения больных. При отсутствии у граждан единого индивидуального идентификационного номера неизбежны потери в информации о смерти онкологических больных. Такое положение относится к большинству стран, осуществляющих расчеты показателей выживаемости. Об этом говорит разброс величин показателей 5-летней выживаемости больных

*Таблица 6.1.4*

**Гистологическая структура новообразований желудка** (1994-1999). Показатель **наблюдаемой однолетней выживаемости (Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга)**

| Код МКБ-0-2 | Название | Число наблюдений | % |
|---|---|---|---|
| 8140/3 | Аденокарцннома БДУ | 6123 | 84,4 |
| 8490/3 | Перстневидноклеточный рак | 502 | 6,9 |
| 8020/3 | Низкодифференцированный рак БДУ | 155 | 2,1 |
| 8481/3 | Слизь продуцирующая аденокарцннома | 81 | 1,1 |
| 8141/3 | Скиррозная аденокарцннома | 79 | 1,1 |
| 8230/3 | Солидный рак БДУ | 45 | 0,6 |
| 8480/3 | Муцннозная аденокарцннома | 43 | 0,6 |
| 8070/3 | Плоскоклеточный рак БДУ | 42 | 0,6 |
| Другие виды | | 187 | 2,6 |
| Всего морфологически верифицировано | | 7257 | 100 |

*Таблица 6.15*

Рак **желудка. 1994-1999 гг. Распределение оперированных больных по стационарам (по данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга)**

| № | Стационар | Всего операций | | Резекция желудка | Гастрэктомия | Резектабельность, % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Абсолютное число | % | | | |
| 1 | оронкодиспансер | 719 | 13,6 | 364 | 167 | 73,9 |
| 2 | НИИ онкологии | 422 | **8,0** | 202 | 89 | 69,0 |
| 3 | Мариинская больница | 282 | 5,3 | 121 | **82** | **72,0** |
| **4** | СПб ГМУ | 223 | 4,2 | 117 | 43 | 71,7 |
| 5 | ТМ0 № 20 | 196 | 3,7 | 103 | **27** | **66,3** |
| б | МСЧ № 122 | 177 | 3,3 | 80 | 44 | 70,0 |
| 7 | ВМА | 172 | 3,2 | 90 | 34 | **72,1** |
| 8 | Госпиталь ветеранов войн | 167 | 3,1 | **72** | **7** | 47,3 |
| 9 | ГБ№2 | 154 | 2,9 | **82** | 44 | 81,8 |
| 10 | Дорожная больница | 146 | 2,8 | **77** | **27** | **71,2** |
| 11 | ГБ № 15 | 134 | 2,5 | 61 | 13 | 55,2 |
| 12 | НИИ скорой помощи | 116 | 2,2 | 54 | 14 | **58,6** |
| 13 | ГБ № 26 | **115** | 2,2 | 53 | **24** | **67,0** |
| 14 | СПб ГМУ | 114 | 2,2 | **53** | 30 | **72,8** |
| 15 | Больница им. Семашко | 109 | 2,1 | 46 | **24** | **64,2** |
| 16 | Другие стационары | 1362 | 25,7 | 634 | 223 | 62,9 |
| 17 | Стационар не указан | 686 | 13,0 | 255 | 91 | 50,4 |
| Всего по СПб **5294** | | 100 | 2464 | 983 | 65,1 | |

раком желудка в европейских странах: у мужчин от 8,4% в Польше до 25,3% в Испа-
женщин от 10,1% в Польше до 32,1% в Исландии.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость заболевших раком желудка в Санкт-Петербурге в 1994 г. составила для мужчин - 2 8,3%, для женщин - 27,9%. В большинстве стран Европы 5-летняя выживаемость женщин оказалась существенно выше не только по итоговому показателю, но и по основным возрастным группам. У женщин Санкт-Петербурга во всех возрастных группах, кроме первой, показатель 5-летней выживаемости оказался выше. Наибольшее практически двукратное различие выявлено у больных в возрасте 80 лет и старше (табл. 6.1.6). Наибольшие различия установлены для больных с разными стадиями заболевания (табл. 6.1.7). Летальность контингентов онкологических больных снижается с 60% на первом году наблюдения до 3% на пятом.

Система полноценно организованного популяционного ракового регистра позволяет оценить влияние на показатель выживаемости гистологического типа опухоли, характер операции, типа лечебного учреждения. Наши расчеты показали, что показатель однолетней наблюдаемой выживаемости больных раком желудка, которым была проведена радикальная операция, составил 78-80% в НИИ онкологии, горонкодиспансере, клинике медуниверситета, в городских больницах № 2, 20.

Новые информационные технологии способствуют существенному увеличению объема необходимой руководителям онкологических учреждений данных на более высоком качественном уровне, обеспечивают проведение контролируемых клинических испытаний и разработку необходимых профилактических мероприятий.

*Таблица 6.1.6*

Повозрастные показатели наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости больных в Санкт-Петербурге

| **Вид показателя** | **<50** | 50- | 60- | 70- | **80+** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Наблюдаемая выживаемость** | | | | | |
| Мужчины | 42,1±4,4 | 32,9±3,1 | 27,2i2,3 | 23,4±2,9 | 13,5±3,6 |
| Женщины | 3б,1±5,4 | 33,3±4,8 | 33,9±2,9 | 23,3±2,3 | 22,2±2,8 |
| **Относительная выживаемость** | | | | | |
| Мужчины | 4б,0±4,8 | 39,4±3,7 | 3б,6±3,1 | 38,8±4,9 | 34,3±9,2 |
| Женщины | 37,1±5,б | 35,4±5Д | 38,8±3,3 | 32,5±3,3 | 56,4±7,1 |

*Таблица 6.1.7*

Показатели 5-летней наблюдаемой выживаемости больных раком желудка в Санкт-Петербурге по стадиям заболевания (1994)

| Стадия | **Мужчины** | | **Женщины** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Абсолютное число** | **%** | **Абсолютное число** | **%** |
| I | 33 | 75,8±7,5 | б | 83,3±15,2 |
| II | 148 | 45,9±4,1 | 164 | 47,8±3,9 |
| III | 441 | 28,8±2,2 | 445 | 26,0±2,1 |
| IV | 328 | 11,9±1,8 | 285 | 13,0±2,0 |
| без указания стадии | 77 | 41,6±5,б | 92 | 44,6±5,2 |
| Всего | 1027 | 28,3±1,4 | 992 | 27,9±1,4 |

## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 1999 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. - М., 2000. - 263 с.

2. *Ковалева Н.С., Мерабишвили В.М.* Кластерный анализ в исследовании корреляционной связи факторов внешней среды и частоты рака желудка среди населения. Рак желудка. - Л., 1998.-С. 138-148.

3. Онкологическая помощь населению / Под ред. В.М. Мерабишвили. - СПб, 2001. - 199 с.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 1999 г. / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. - М., 2000. - 175 с.

5. *Фышелева Е.Л.* Helicobacter pylori и злокачественные опухоли желудка / / Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1996. - 6, № 4. - С. 23-25.

*б.Харченко В.П.,Лютфалиев Т.А.,КундаМ.А.* Рак желудка в вопросах и ответах (учеб.-метод. пособие для студ., клин, ординаторов и аспирантов. - М.: Изд-во РУДН, 1999. - 28 с.

7. *Asaka Masahiro at al.* Possible relationship between Helicobacter pylori infection and gastric cancer // Clin. Oncol. Today. - Sapporo, 1996. - P. 1-9.

8. *Brissiand J.C., at al.* Le cancer gastrique au Senegal // Med. trop. - 1998. - 58, №2, Suppl.-P. 54.

9. *Endo S., Ohkusa T., Saito Y. at al.* Detection of Helicobacter pyloris in early stage gastric cancer / / Cancer (Philad.) - 1995. - Vol. 75. - P. 2203-2208.

10. *Herrero I. at al.* Cambios en la epidemiologia de la neoplasia gastrica en los ultimos is anos // Rev. esp. enferm. digest. - 1996. - 88, № 5. - P. 323-327.

11. *Kanai T.atal.* Gastric mass survey by photofluorography on 122666 subjects: Endoscopy. Abstr. Fifth United Europ. Gastroenterology Week. Paris, 2-6 nov., 1996 // Endoscopy.- 1996. — 28, № 8.- P. 31.

12. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet.- 1984.-Vol. I.-P. 1311-1315.

13. MutoTerukazu Overview of treatment for gastric cancer in Japan // Recent Adv. and Perspect. Cancer Treat. Jap. Pal. 6th Sapporo Winter Cancer Semin., 1990. - Sapporo. 1995. P. 107-110.

14. *Schlemper R.J. et al.* Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists // Lancet. - 1997. - 349, № 9067. - P. 1725-1729.

15. *Walt Bob, Kerr Graeme.* Can eradicating H. pylori gastric cancer? // Lancet. - 1998. - Vol. 351, №9106. - P. 887.

# Глава 2

# Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования

*МИ. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, В.А. Марчук*

Радикальное лечение рака желудка определяет полное удаление первичной опухоли и зон возможного метастатического поражения. На сегодняшний день, с учетом совокупности знаний онкологической науки, этому принципу соответствует хирургическое лечение, которое позволяет добиться полного излечения. Однако в клинической практике в некоторых случаях, например при выявлении ранних либо, наоборот, запущенных форм заболевания, врач не может руководствоваться стандартом в выборе метода лечения. Именно поэтому в настоящем обзоре будет приведен алгоритм необходимого обследования и основные принципы лечения рака желудка.

Как уже было отмечено выше, именно хирургическое лечение является «золотым стандартом», позволяющим добиться полного излечения. При определении показаний к хирургическому лечению врач должен руководствоваться объективными данными клинического и физикального обследования пациента, на основании которых производится предоперационное клиническое стадирование заболевания, а также определяется функциональная операбельность.

Предоперационное обследование больного раком желудка можно условно разделить на клинико-инструментальное исследование местной и отдаленной распространенности опухолевого процесса, а также функциональное и лабораторное исследование состояния органов и систем. Обязательным следует считать дооперационное морфологическое исследование особенностей строения первичной опухоли, которое в сочетании с характеристикой типа роста опухоли (по классификации Borrmann, 1926) позволяет прогнозировать характеристику процесса и планировать адекватный объем хирургического вмешательства.

Алгоритм инструментального обследования можно характеризовать на основании путей распространения первичной опухоли. Рак желудка характеризует четыре основных пути распространения:

- рост по протяженности органа с распространением на смежные отделы ЖКТ (пищевод, двенадцатиперстная кишка);
- прорастание стенки желудка с инвазией в окружающие органы (поджелудочная железа, печень, диафрагма, поперечная ободочная кишка, почки и т.д.);
- лимфогенное метастазирование по экстрамуральным лимфатическим сосудам в зоны регионарного лимфогенного метастазирования с поражением лимфатических узлов и возможной перинодальной опухолевой инвазией клетчатки;
- отдаленное гематогенное метастазирование в органы.

Для исследования характера опухолевой инфильтрации по желудку всем больным выполняются рентгенологическое и эндоскопическое исследования. Только комбинация обоих исследований позволяет оценить характер опухолевой инфильтрации по стенке желудка с возможным переходом на смежные структуры ЖКТ по протяжению (пищевод, двенадцатиперстная кишка) и классифицировать тип опухолевого роста, что

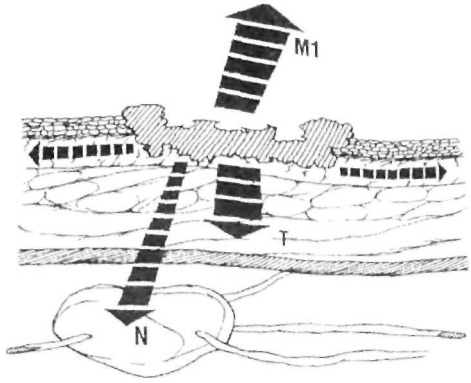



**Рис. 6.2.1. Пути распространения рака желудка**

является интегральным показателем, объединяющим данные рентгенологического и эндоскопического обследования [25].

Рентгенологическое исследование является основным при определении локализации и протяженности поражения стенки желудка. В процессе рутинного рентгенологического исследования желудка, независимо от локализации первичной опухоли, чрезвычайно важным представляется столь же тщательное исследование всех остальных отделов органа в связи с возможным мультицентрическим характером роста, а также возможным наличием интрамуральных метастазов [9].

Согласно классификации Японского исследовательского общества по раку желудка орган разделяется на три отдела: верхнюю, среднюю и нижнюю трети. Детальное разделение желудка на отделы, помимо четкого представления об уровне поражения, позволяет хирургу оценить топографоанатомические взаимоотношения и возможные варианты опухолевой инвазии в окружающие структуры, а также дооперационно характеризовать основное направление лимфогенного метастазирования, что является немаловажным при планировании как дальнейшего обследования, так и последующего хирургического лечения.

Эндоскопическое исследование является одним из наиболее информативных методов диагностики рака желудка. При эндоскопическом исследовании определяются граница, характер и форма роста опухоли, распространение инфильтрации на пищевод, наличие осложнений. В некоторых случаях производится хромоэндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка. Для этого выполняется окраска слизистой оболочки 0,1 % раствором индигокармина либо метиленовой синью. Метод позволяет более детально определять границы инфильтрации, даже при эндофитном распространении по подслизистому слою, наличие синхронной опухоли и интрамуральных пылевидных метастазов в стенке желудка на уровне подслизистого слоя [38, 42].

Возможно, наиболее перспективным в плане комплексной диагностики интрамуральной и лимфогенной распространенности опухолевого процесса является применение эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ). Данный метод аккумулирует в себе возможности эндоскопического исследования в сочетании с локальным ультразвуковым исследованием, позволяющим с высокой степенью достоверности определить интрамуральную распространенность процесса, включая глубину опухолевой инвазии в стенку желудка, наличие метастатически измененных лимфатических узлов, причем не только перигастральных, но и забрюшинных и даже парааортальных. Причем в зависимости от применяемого датчика может быть выполнено не только ультразвуковое исследование (включая допплеровское картирование), но и контролируемое получение пункционного материала из перигастральных лимфатических узлов или асцитической жидкости с целью морфологической верификации. Согласно данным Y. Murata и соавт. [24], при определении глубины опухолевой инвазии (символ cT) достоверность составляет 77% для T1, 56% для T2, 83% для T3 и 57% для T4. Несколько лучшая чувствительность и специфичность отмечены при определении лнмфогенных метастазов: соответственно 78 и 85% при общей достоверности метода S2%. По мнению авторов, при общей высокой разрешающей способности метода в предоперационном

стадировании рака желудка он является обязательным при проведении эндоскопич<' ких резекции слизистой оболочки при раннем раке (приТ1 общая достоверность метода наибольшая - 91%).

Таким образом, на основании рентгенологического и эндоскопического методов возможно получение исчерпывающей информации об особенностях опухолевого роста внутри желудка: определить локализацию опухоли, протяженность поражения, анатомическую форму роста с подробным изучением характера изъязвления, распространение опухолевой инфильтрации по окружности желудочной стенки, а также переход инфильтрации на пищевод, наличие интрамуральных метастазов.

Обязательным методом исследования больных раком желудка является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства. У женщин в стандартное исследование необходимо включать органы малого таза. Метод не является инвазивным, не имеет побочных эффектов, характеризуется высокой чувствительностью (до 96%) и специфичностью (до 87%). В стандартный объем необходимо включать исследование лимфоколлекторов шейно-надключичной области (на предмет наличия поражения узлов шейно-надключичной области - вирховская железа).

В последнее время многие авторы публикуют данные о достаточно высокой эффективности применения экстракорпорального УЗИ для оценки глубины инвазии стенки желудка и предоперационного определения символа сТ [26, 39]. Так, согласно данным Y. Uenosono и соавт. [39], метод характеризуется достаточно высокой чувствительностью (76,3%). Причем наибольшая достоверность данного исследования отмечается при опухолях, ограниченных слизистой оболочкой - подслизистым слоем (сТ1) - 87,1 %, а также при прорастании серозной оболочки, либо вовлечении окружающих структур (сТ3/Т4) - 76,9%. В случаях, когда глубина инвазии ограничивается мышечной оболочкой, особенно при прорастании до уровня субсерозы, зачастую происходит гипердиагностика глубины инвазии, что отражается на достоверности метода - лишь 51,4%. По мнению авторов, экстракорпоральный УЗ должен шире использоваться с целью дооперационного стадирования интрамуральной распространенности процесса.

Место компьютерной томографии (КТ) в предоперационной диагностике и стадировании рака желудка до сих пор остается неопределенным. Однако в последнее время, благодаря применению современных спиральных томографов и методов контрастирования (прием пероральных контрастных растворов с одновременным выполнением контрастирования сосудов чревной группы), в сочетании с возможностью построения трехмерного изображения, отмечено улучшение разрешающей способности метода [5, 36]. Так, согласно данным J.S. Cho [3], при проведении спиральной КТ и выполнении двухфазного исследования на фоне перорального и внутривенного контрастирования общая достоверность при определении символа сТ составила 74%. При определении метастазов в лимфатические узлы (согласно автору критериями поражения лимфатических узлов являются узлы с наименьшим измеряемым диаметром более 8 мм, либо конгломераты узлов до 8 мм в диаметре) чувствительность, специфичность и общая точность составили соответственно 84, 41 и 67%. Эти данные позволили сделать вывод о достаточной перспективности метода для предоперационного стадирования и широкого использования метода в клинической практике.

Помимо эзофагогастроскопического и рентгенологического исследований, из инвазивных методик все большее клиническое применение находит лапароскопия. Обоснованием данного метода как стандартного при проведении предоперационного обследования распространенности и стадирования процесса следует считать высокую частоту интраперитонеальной диссеминации рака желудка, зачастую недиагностированную

при неинвазивных методах обследования, а также подозрение на наличие субкапсулярных образований в печени, выявленных при УЗ- и КТ-исследованиях.

В последнее время с целью повышения возможностей лапароскопической диагностики широкое применение находит методика лапароскопической ультразвуковой компьютерной диагностики. Благодаря применению ультразвукового исследования значительно повышается разрешающая способность метода (чувствительность и специфичность), особенно при исследовании паренхимы печени и состояния забрюшинного пространства (Bonavina L. et al., 1997). На сегодняшний день лапароскопическое исследование является обязательным методом в предоперационном стадировании рака желудка и должно рутинно выполняться всем пациентам.

Однако, несмотря на значительное повышение разрешающей способности диагностических процедур, отработку и оптимизацию методик исследования, окончательное заключение об истинной распространенности процесса с возможностью выполнения радикальной операции зачастую удается получить лишь при интраоперационной ревизии.

После всестороннего обследования больного раком желудка с учетом распространенности опухолевого процесса и функциональной переносимости производится отбор пациентов на радикальное хирургическое вмешательство.

Показанием к радикальному хирургическому вмешательству являются следующие критерии:

1) возможность полного удаления первичной опухоли,

2) отсутствие отдаленных метастазов и диссеминации процесса по брюшине,

3) функциональная переносимость вмешательства.

К отдаленным метастазам, помимо выявляемых при обследовании органных метастазов (печень, легкие, кости, почки, надпочечники, головной мозг), также относятся следующие зоны возможного поражения, специфически характерные для рака желудка:

- метастаз Вирхова (вирховская железа) - метастаз в левые надключичные лимфатические узлы, расположенные между ножками m. sternoclaidomastoideus. Увеличенный размер, форма и специфическая консистенция лимфатических узлов данной группы являются показанием к выполнению ультразвукового исследования шейно-надключичной зоны с последующей пункционной биопсией;

- метастазы Шницлера - метастазы в параректальную клетчатку. Данное поражение выявляется при исследовании пациента per rectum. В случае возникновения у клинициста подозрения на наличие метастазов Шницлера необходимо выполнение трансректального ультразвукового исследования с последующей пункционной верификацией;

- метастазы Крукенберга - метастазы в яичники. Данное поражение наиболее часто выявляется при УЗ-исследовании брюшной полости. В случае выявления увеличения яичников либо при прямом подозрении на их поражение пациенткам выполняется лапароскопическое исследование с визуальной и морфологической оценкой характера процесса. Следует сделать ремарку, что на сегодняшний день метастазы Крукенберга рассматриваются не как гематогенные или имплантационные, а как лимфогенные метастазы, косвенно свидетельствующие о широком поражении парааортального лимфатического коллектора. Этимтакже обусловлено обязательное двустороннее поражениеяичников. Учитывая такой механизм поражения, метастазы Крукенберга не рассматриваются как противопоказание к хирургическому лечению. Однако у пациентов с такой распространенностью изначально необходимо планировать выполнение расширенной парааортальной лимфодиссекции D3 с двусторонней овариэктомией;

- опухолевые отсевы по брюшине, выявляемые при лапароскопическом исследовании. Необходимо отметить, что, согласно Правилам Японского исследовательского JGGA (1998), необходимо разделять диссеминацию процесса по брюшине на три градации P1-P3.

Окончательно оценить возможность выполнения радикального вмешательства клиницист получает лишь после выполнения интраоперационной ревизии. Причем с учетом характера заболевания и современных аспектов тактики хирургического лечения окончательное заключение возможно лишь при выполнении острой ревизии, т.е. лишь после рассечения связочного аппарата с мобилизацией желудка либо вовлеченных структур, с оценкой возможности выполнения моноблочной комбинированной резекции.

Следует подчеркнуть, что этап острой ревизии является начальным этапом моноблочной мобилизации комплекса и должен выполняться с учетом основных принципов «онкологической хирургии».

## Анализ клинической классификации Японской ассоциации по раку желудка (JGCA, 1998)

В настоящее время в практической онкологии применяются две наиболее часто используемые классификации рака желудка. Первое, и, возможно, доминирующее положение занимает классификация Японской ассоциации по раку желудка (Japanese Gastric Cancer Association) - правопреемницы Японского исследовательского общества по раку желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer). На сегодняшний день в англоязычной литературе опубликовано второе издание Основных правил по изучению рака желудка в хирургии и патологии (Japanese Classification of Gastric Cancer - 2nd English Edition) [10]. Необходимо сделать ремарку, что первое издание Основных правил было опубликовано JRSGC на японском языке еще в 1963 г., а первое англоязычное издание [11] вышло лишь в 1995 г. и было основано на 12-й переработанной версии.

Другой классификацией рака желудка является совместное издание Международного Противоракового Союза (International Union Contra Cancer - UICC) и Американского объединенного противоракового комитета (American Joint Committee on Cancer - AJCC), опубликованное в 1997 г. [40].

К сожалению, между двумя этими классификациями остается достаточно много разногласий, что находит отражение в большом количестве публикаций, посвященных этой крайне актуальной проблеме [1, 7, 31]. Достаточно очевидным фактом является то, что разногласия по принципиальным позициям обусловлены в первую очередь разницей в классификации рака желудка и в философии лечения, т.е. степени агрессивности хирургического подхода. Причем, с точки зрения практикующих онкологов и хирургов, именно Японская классификация позволяет определять тактику лечения в зависимости от совокупности данных предоперационного стадирования, варьируя в спектре: эндоскопические вмешательства (эндоскопические мукозэктомии) > лапароскопические вмешательства > расширенные вмешательства D2-D3 > протоколы комбинированного лечения (с применением неоадъювантной химиотерапии).

Не будем проводить подробное сравнение двух классификаций, так как это лишь усложнит восприятие материала и может внести путаницу в восприятие основных положений каждой классификации. Однако, с нашей точки зрения, более детальной, а, следовательно, и более практически ценной является классификация Японской ассоциации по раку желудка. Основной ее характеристикой является детальный подход

в описании самой опухоли, включая морфологическую классификацию, локализацию, форму роста, глубину инвазии в сочетании с топографическим подходом в классификации регионарных лимфатических коллекторов.

В прошлом основными определяющими факторами в планировании лечения были данные инструментальных методов исследования в сочетании с данными интраоперационной ревизии. Причем морфологическая верификация носила в основном лишь подтверждающий характер в отношении злокачественного процесса в желудке. В настоящей классификации именно данные морфологических исследований, выполняемые на всех этапах лечения (особенно пред- и интраоперационные) определяют тактику лечения. Причем это положение также отличает классификацию JGCA от классификации UCCC. Так, в первой классификации процесс стадирования выполняется на всех этапах лечебного процесса, что отражается в индексе, располагающемся перед стадией по TNM. Причем стадирование разделяется на клиническое (c), хирургическое (s) и окончательное (f) и не меняется после первичного определения.

Как и в классификации UICC, как местная, так и системная распространенность первичной опухоли описывается заглавными индексами T (tumour) - глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка; N (nodulus) - распространенность лимфогенных метастазов по уровням лимфатических коллекторов; M (metastasis) - наличие отдаленных органных метастазов.

## Описание первичной опухоли

Локализация первичной опухоли описывается в зависимости от расположения в различных отделах (третях) стенки желудка - U (upper third) - проксимальная треть, M (middle third) - тело и L (lower third) - антральный отдел, а также в зависимости от расположения по окружностям стенки - на передней (ant) или задней (post) стенке, малой (less) или большой (gre) кривизне. При циркулярном поражении стенки органа указывается индекс Circ (circumferencial inviolement).

Глубина инвазии стенки желудка определяется индексом T. Однако в связи со значительным возрастанием частоты выявления раннего рака желудка и, следовательно, возможностей эндоскопического лечения, а также расширением показаний к выполнению лапароскопических вмешательств обязательным является дополнение индекса Тданными о глубине прорастания - в пределах слизистой оболочки - m (mucosa), в пределах подслизистого слоя - sm (submucosa), до мышечной оболочки - mp (muscularis propria), субсерозно - ss (subserosa), с выходом на серозную оболочку - se (serosa exposed) и врастанием в окружающие структуры - si (serosa infiltrating).

Причем в классификации приведено разделение опухолей, рассматриваемых как ранний рак желудка, с индексом T1 и прорастанием подслизистого слоя в зависимости от глубины инвазии на sm1 - <0,5 mm от собственно мышечной оболочки слизистой оболочки и sm2 - >0,5 mm. Эти данные играют роль при определении показаний к выполнению эндоскопических вмешательств (эндоскопических мукозэктомий), а также к выполнению открытых операций на желудке после выполнения эндоскопических мукозэктомий, которые рассматриваются в данном случае не как радикальное лечение, а как тотальная биопсия опухоли. Также необходимо выделить такую особенность, как обязательное исследование всех границ удаленного эндоскопически фрагмента слизистой оболочки с очаговым поражением. С этой целью производится морфологическое исследование не только латеральных границ резецированного фрагмента (что определяется согласно классификации как латеральные границы (Lateral margins - LM),

но и вертикальных границ (Vertical margin - VM), что позволяет с высокой надежностью определить глубину опухолевой инвазии. В свою очередь глубина опухолевой инвазии, превышающая 0,5 мм (sm2), определяет, согласно данным литературы и рекомендациям Японской ассоциации по раку желудка, необходимость выполнения открытого вмешательства.

Другой особенностью данной редакции Основных правил является разработка клинической классификации рака оперированного желудка. Данная классификация включает три основных пункта, описывающие анамнез и характер поражения культи желудка:

- причина предшествующей операции на желудке (доброкачественная, злокачественная, не известно),
- время, прошедшее после вмешательства (в годах),
- локализация опухоли [(анастомоз (A), линия механического шва (S), другая локализация в культе (O), тотальное поражение (T), а также переход на пищевод (E), тощую кишку (J) или дуоденум (D)].

## Лимфогенные метастазы

Наибольшие изменения в последней редакции Основных правил затрагивают именно классификацию распространенности лимфогенного метастазирования. В отличие от предыдущих редакций группировка производится не в 5, а в 4 подгруппы N0-N1-N2-N3, в зависимости от локализации первичной опухоли в желудке и расположения метастатически измененного лимфатического коллектора. Причем в основе разделения лимфатических коллекторов по «этапам метастазирования» лежит совокупность данных анатомо-морфологических исследований по лимфодинамике желудка в норме и патологии, а также эмпирические данные выживаемости, полученные в зависимости от поражения коллекторов. Именно этот принцип позволяет рассматривать данную классификацию как «анатомическую», в противоположность «количественному» принципу, лежащему в основе классификации UICC (1997).

При этом разделение по топографическому принципу, лежащее в основе Японской классификации, на наш взгляд, более достоверно отражает распространенность процесса и позволяет определить стадию и, следовательно, прогноз заболевания. Эти данные находят подтверждение в результатах выживаемости, определяемых в зависимости от поражения различных коллекторов, а также определение корреляционной связи локализации первичной опухоли и отдаленности пораженного коллектора (табл. 6.2.1-6.2.4) [32].

Причем основное принципиальное различие между классификацией JGCA (1998) и двумя различными редакциями классификацией ракажелудка ШСС (1987 и 1997 г.), отражающее различную философию восточной и западной онкологических школ, наиболее наглядно можно продемонстрировать на примере классификации перигастральных лимфатических узлов. Так, в классификации UICC 1987 г. перигастральные лимфоколлекторы, расположенные ближе 3 см к первичной опухоли, классифицируются как N1, тогда как расположенные дальше этого довольно условного расстояния классифицируются как N2. В то же время в новой редакции (1997) все лимфатические узлы классифицируются лишь на основании количественного принципа. В противоположность этому, достаточно механистическому подходу, в классификации JGCA (1998) градация перигастральных лимфатических узлов строится, прежде всего, на прогностическом значении поражения того или иного

*Таблица 6.2.1*

Корреляция частоты поражения регионарных лимфатических коллекторов и 5-летняя выживаемость при раке антрального отдела желудка

| | **N1** | N 2 | N 3 | **N4** | N 5 | N 6 | N 7 | N 8 | N 9 | N 10 | N **11** | N 12 | N 13 | N 14 | **N16** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Частота поражения | 6,2 | 7,1 | 40,9 | 34,2 | 10,5 | 46,3 | 23,4 | 24,5 | 12,8 | 3,8 | 6,7 | 9 | 8,3 | 14,6 | 13,1 |
| 5-летняя выживаемость | 25 | 0 | 42,2 | 42.3 | 37,5 | 46 | 34,9 | 30,6 | 30,4 | 0 | 15,4 | 29,6 | 0 | 14,3 | 18,2 |

*Таблица 6.2.2*

Корреляция частоты поражения регионарных лимфатических коллекторов и 5-летняя выживаемость при раке тела желудка

| | N 1 | **N *Г*** | **N3** | N4 | N5 | N 6 | N 7 | N8 | N9 | N 10 | N 11 | N 12 | **N13** | **N14** | **N16** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Частота поражения | 15 | 3,4 | 44,8 | 26,8 | 2,4 | 14,6 | 22,6 | 11 | 11 | 11,9 | 6,3 | 1,6 | 0 | 8,7 | 7,4 |
| 5-летняя выживаемость | 52,6 | 25 | 58,7 | 48,4 | 33,3 | 26,8 | 46,5 | 41,5 | 47,5 | 33,3 | 21,4 | 33,3 | 0 | 0 | 0 |

*Таблица 6.2.3*

Корреляция частоты поражения регионарных лимфатических коллекторов и 5-летняя выживаемость при раке проксимального отдела желудка

| | N 1 | N 2 | **N3** | N4 | N 5 | N 6 | N 7 | N8 | N9 | N 10 | N И | N 12 | N 13 | **N14** | N16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Частота поражения | 38 | 22 | 45,1 | 14,5 | 3 | 6,8 | 26,9 | 10,2 | 16 | 17,4 | 16,1 | 2,5 | 2,5 | 10 | 12,1 |
| 5-летняя выживаемость | 31,7 | 23,2 | 37,9 | 20,5 | 0 | 6,3 | 19,7 | 20 | 20,5 | 21,6 | 11,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Таблица 62.4*

Корреляция частоты поражения регионарных лимфатических коллекторов и 5-летняя выживаемость при тотальном раке желудка

| | N 1 | N 2 | N 3 | **N4** | N 5 | N 6 | N 7 | N 8 | N 9 | N 10 | N **11** | N 12 | N 13 | **N14** | **N16** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Частота поражения | 32,7 | 18,2 | 66 | 53,1 | 14,2 | 37,7 | 44,4 | 30,6 | 18,5 | 21,6 | 20,6 | 4,4 | 5,6 | 4,5 | 26,5 |
| 5-летняя выживаемость | 11,3 | 8 | 17,8 | 19 | 18,8 | **18,7** | 18,5 | 19,2 | 20,7 | 7,4 | 3,7 | 0 | 0 | 0 | 11,1 |

лимфоколлектора в зависимости от локализации первичной опухоли. Большинство перигастральных лимфоколлекторов классифицируются как N1. Исключение составляют лишь супра- (№ 5) и субпилорические (№ 6) лимфоколлекторы для рака проксимального отдела желудка; левые паракардиальные (№ 2) лимфоколлекторы для рака тела желудка; правые (№1) и левые (№ 2) паракардиальные, по ходу коротких артерий (№ 4sa) и левой желудочно-сальниковой артерии (№ 4 sb) лимфоколлекторы для рака антрального отдела желудка. Причем при локализации опухоли в антральном отделе желудка и поражении левых паракардиальных либо лимфатических узлов по ходу коротких артерий 5-летняя выживаемость составляет 0%, а данные метастазы классифицируются как Ml (Lym), что достаточно очевидно свидетельствует о прогнозе.

Эти данные позволяют отметить, что в данной классификации доста1 щую роль играют так называемые прыгающие метастазы, т.е. поражение боле1 ленных лимфоколлекторов при отсутствии метастазов в << симальных лимфатических узлах. Причем, поданным некоторых авторов |1, 17, 35], даже один прыгающий метастаз может кардинальным образом изменить стадию заболевания и про Прыгающие метастазы также играют крайне важную роль в таком понятии, как феномен миграции стадии или феномен Will Rogers'a.

Результаты сравнительного анализа выживаемости по стадиям в зависимости от применения различных классификаций (UICC, 1987 и 1997, и JGCA, 1998) были опубликованы G. de Manzoni и соавт. |4]. Автор показал, что, несмотря на большое количество метастатических лимфатических узлов (> 7, т.е. N 2 по классификации UICC, 1997) у пациентов с N2 по классификации UlCC (1987) (т.е. расположенных далее 3 см от первичной опухоли), но классифицируемых как N 1 (JGCA, 1998) при стратификации пациентов по глубине инвазии и проведении многофакторного анализа (регрессионная модель Сох), выживаемость больше соответствовала когорте N1 по Японской классификации и достоверно отличалась от группы N2. На основании этих данных авторы делают вывод о большей достоверности результатов выживаемости при стадировании по классификации JGCA, 1998.

Другим, возможно, наиболее удобным, с точки зрения практического применения, является корреляция классификации регионарных лимфатических коллекторов с объемом лимфодиссекции. Причем, с учетом прогностической значимости различных лимфоколлекторов стандартный объем вмешательства должен включать все лимфатические узлы второго этапа метастазирования, т.е. лимфодиссекцию D2. Расширение границ лимфодиссекции может быть обусловлено либо принципиальными положениями (например, в случае диффузно-инфильтративных опухолей типа Воттпапп IV), либо наличием метастатически измененных узлов в следующих этапах метастазирования, что определяет прогноз течения заболевания. На сегодняшний день расширение объема лимфодиссекции до D3 следует рассматривать как исследовательский. В настоящее время в Национальном онкологическом центре (NCC, Tokyo, Japan) начато проспективное рандомизированное исследование эффективности расширенной лимфодиссекции D3 в хирургическом лечении рака желудка [30].

В целом достаточно высокая эффективность применения классификации JGCA (1998) была продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [18, 21, 28,37].

Совокупность данных, приведенных выше, позволяет отметить, что классификация Японской ассоциации является достаточно надежным инструментом с точки зрения как практических хирургов-онкологов, позволяющим адекватно оценить необходимый объем и границы резекции, так и онкологов-интернистов, позволяющим им оценить распространенность заболевания и определить прогноз. Аргументом в пользу первого положения являются данные нескольких исследований по расширенной лимфодиссекции, в которых авторы приводили критерии достаточного объема D2, основанные на количестве удаляемых лимфатических узлов. Так, по мнению J.R. Siewert и соавт. [33], лишь при удалении более 26 узлов диссекция отвечает стандартам D2, тогда как при меньшем количестве узлов ее необходимо рассматривать как D1. Поданным P.K. Wagner и соавт. [41], основанным на анатомических данных, минимальное число узлов, адекватное объему D2, составляет 27 узлов. В то же время для выполнения стадирования с учетом новой классификации достаточно удалить и исследовать всего 15 узлов. При этом исследование лишь такого количества узлов может не совсем адекватно отразить данные о распространенности процесса,

особенно с учетом возможности наличия прыгающих метастазов, встречающихся до 15% наблюдений. Также возникает вопрос: как расценить исследование меньшего количества узлов - как Nx?

Другим фактором, возможно, нивелирующим эффективность последней классификации, являются данные о прогностической значимости поражения более отдаленных этапов метастазирования, даже при поражении одинакового количества лимфатических узлов. Эти данные о прогностической значимости уровня пораженного лимфоколлектора N1-N2-N3 опубликованы K. Maruyama и соавт. [19], Y. Noguchi и соавт. [27]. Согласно данным последнего, при поражении коллекторов NO-N1-N2-N3 отмечается прогрессивное снижение частоты 5-летней выживаемости соответственно до 85, 60, 25 и 11 %. Эти данные согласуются с данными H. Isozaki и соавт. [8], согласно которым, уровень пораженных лимфатических узлов имеет большее прогностическое значение, нежели их количество. В то же время, согласно данным M. Мактоисоавт. [151, отмечается достоверная разница в прогнозе у пациентов с N1, но при разном количестве метастатически пораженных лимфатических узлов.

Другим вариантом стратификации пациентов на группы является попытка разделения пациентов не по абстрактному количеству метастатически измененных лимфатических узлов, а по их процентному соотношению к общему количеству удаленных узлов. Впервые этот прогностический критерий был предложен S.J. Kson и соавт. [14]. В данном исследовании пациенты были разделены на 3 группы: 1 -15%; 16-30%; > 30%. Однако авторы отметили, что прогноз у пациентов двух последних групп достаточно сопоставим, без статистической разницы между группами. В другом исследовании [13] авторы отметили статистически достоверную разницу выживаемости между группами при стратификации пациентов на пять групп: 0%, до 10%, до 30%, до 50% и > 50%.

Эффективность стратификации пациентов по процентному соотношению метастатических лимфатических узлов также была подтверждена в проспективном исследовании A. Takagane и соавт. [34], в котором авторы провели сравнительный анализ эффективности двух классификаций (JGCA, 1998 и UICC, 1997) и собственной модели, согласно которой разделили пациентов на четыре подгруппы (0%, 1-9%, 10-24% и > 25%). При проведении многофакторного анализа (Cox regression) все три классификации показали статистически достоверную эффективность. Однако при анализе по подгруппам авторы отметили, что наиболее значимыми факторами являются: глубина опухолевой инвазии, радикальность вмешательства (R0-R1 /R2) и соотношение пораженных лимфатических узлов 0-25 %.

Одним из очевидных преимуществ классификации JGCA (1998) также является возможность перевода данных об индексе N в классификацию UICC (1997), тогда как обратный перевод данных остается невозможным, что не позволяет провести сравнительный анализ ретроспективного материала.

## Классификация отдаленных метастазов

Наиболее частыми зонами отдаленного метастазирования при раке желудка являются печень и брюшина. Именно этот фактор, в сочетании с разработкой перспективных направлений комбинированного лечения диссеминированного рака желудка (комбинированные вмешательства с резекцией печени и последующей внутриартериальной химиотерапией; разработка и клиническое применение гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии) позволил выделить данные зоны метастазирования в отдельные группы с собственным индексным обозначением.

Так, наличие метастазов в печень обозначается какН1-Н3 (в зависимости от количества и локализации метастазов), тогда как наличие отсевов по брюшине классифицируется какР1-Р3. Следует сделать ремарку, что в классификации UICC (1997) такой характер метастатического поражения стандартно описывается как Ml (Hep) или Ml (Per) соответственно, причем характер и распространенность поражения не описывается, что не позволяет однозначно трактовать характер поражения, а, следовательно, планировать возможность комбинированного лечения.

## Группировка по стадиям

В связи со снижением количества регионарных этапов метастазирования до 4 классификация претерпела некоторое упрощение в группировке по стадиям процесса. Причем в настоящей редакции не проводится разделения IV стадии на подгруппы, а все пациенты при наличии метастатического поражения лимфатических узлов третьего этапа метастазирования, а также отдаленных метастазов (включая наличие клеток в смывах с брюшины - Су+) регистрируются в данную группу. Следует отметить, что отнесение пациентов с опухолевыми клетками в смывах с брюшины в группу диссеминированных, с учетом данных нескольких независимых исследований, является новым и определяется прежде всего достаточно пессимистическим прогнозом в данной группе [6, 12, 16, 20, 23, 29, 38]. Данные группировки пациентов по стадиям заболевания приведены в табл. 6.2.5.

## Радикальность хирургических вмешательств

В прошлом радикальность лечения определялась совокупностью данных хирургического вмешательства («визуально» полное удаление первичной опухоли и зон регионарного лимфогенного метастазирования) в сочетании с данными морфологического исследования препарата (отсутствие клеток по линиям резекции. Однако в последнем издании классификации характер выполненного вмешательства определяется как самой первичной опухолью, так и распространенностью лимфогенного метастазирования. Поэтому в классификации произведено разделение характера выполненного вмешательства на:

- *радикальные операции* (Тип А) - отсутствие резидуальной опухоли с высокой вероятностью полного излечения;
- *условно-радикальные операции* (Тип В) - отсутствие резидуальной опухоли, но при вероятности наличия субклинических опухолевых очагов;

*Таблица 6.2.5*
Группировка рака желудка по стадиям

| | N0 | N1 | N2 | N3 |
|---|---|---|---|---|
| И | la | Ib | II | |
| T2 | Ib | II | IIia | |
| **T3** | И | IIia | IIIb | |
| T4 | IIia | IIIb | | |
| HI, PI, Cyl, Mq | IV | | | |

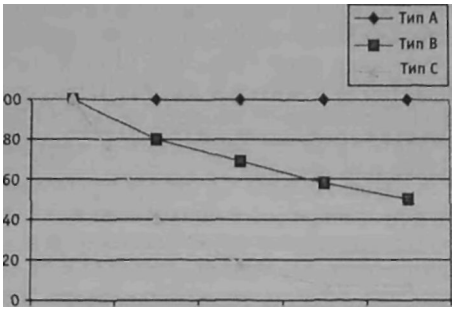



**Рис. 6.2.1. Выживаемость в зависимости от характера вмешательства.**

- *паллиативные операции* (Тип С) - наличие резидуальной опухоли.

Характеристики хирургических вмешательств с учетом характера первичной опухоли, распространенности лимфогенного метастазирования в сочетании с объемом лимфодиссекции приведены в табл. 6.2.6.

В литературе отмечается достаточно хорошая корреляция характера выполненного вмешательства и выживаемость [22] (рис. 6.2.1).

Резюмируя все данные, приведенные выше, можно отметить, что, как и десятилетия назад, фактором, определяющим прогноз лечения рака желудка, остается хирургический метод. От того, насколько полноценно с учетом особенностей роста и метастазирования выполнено хирургическое лечение, зависит последующий прогноз течения заболевания. В то же время именно адекватное удаление желудка с зонами регионарного лимфогенного метастазирования позволяет выполнять достоверное стадирование распространенности процесса на момент лечения. Совокупность этих взаимосвязанных факторов позволяет понять, что именно классификация является тем инструментом, который не только механистически определяет стадию заболевания, но и позволяет клиницисту определять наиболее обоснованную тактику лечения и прогнозировать последующее течение заболевания. Всем этим характеристикам отвечает классификация Японской ассоциации по раку желудка (1998). Последний вариант классификации является продуктом эволюции взглядов онкологов на проблему лечения рака желудка в сочетании с расширением арсенала методов лечения.

Возможно, с течением времени, произойдет большее сближение различных классификаций с целью более достоверного стадирования. Однако такое сближение возможно лишь после выполнения репрезентативных проспективных исследований на достаточно большом клиническом материале. Основу такого исследования должна определять унифицированная тактика обследования и хирургического лечения с выполнением адекватного объема вмешательства не только на пораженном органе, но и в зонах регионарного метастазирования и последующим морфологическим исследованием с учетом факторов прогноза. Только такое исследование может определить преимущества и недостатки каждого метода и наметить пути сближения позиций.

*Таблица 6.2.6*

**Определение радикальности вмешательства при раке желудка**

| **Тип** | **PT** | N/D | H | **P** | **M** | **Линии резекции PM/DM** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **A** | T1-T2 | N0/D1-D3<br>N1/D2-D3 | HO | PO | Mo | - |
| **B** | T3/T4 | N2/D2-D3 | Отсутствие резидуальной опухоли | | | |
| C | Наличие резидуальной опухоли | | | | | |

## Литература

I. *Aiko T.,SasakoM.* For General Rules Committee of the Japanese Gastric Cancer Association. The new Japanese classification of Gastric Carcinoma: points to be revised // Gastric Cancer. - 1998.-Vol. 1.-P. 25-30.

3. *Cho J.S.* Recent progress of preoperative staging in gastric cancer: CT scans / / proceeding of 3rd International Gastric Cancer Congress, Seoul, Korea, 1999. - Monduzzi Editore. - 1999. - Vol. 1.-P. 105-108.

4. *De Manzoni G., VerlatoG.,diLeoA. etal.* Perigastric lymph node metastasis in gastric cancer: comparison of different staging systems // Gastric Cancer. - 1999. - Vol. 2, - P. 201-205.

5. *Fukuya T., Honda H., Kanelio K. etal.* Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer // J. Comput. Assist. Tomography. - 1997. - Vol. 21. - P. 73-81.

6. *Furukawa H., Hiratsuka M., Iwanaga T. //* Brit. J. Surg. - 1988. - Vol. 75, N 2. - P. 116-121.

7. *Hermanek P.* The second English edition of the Japanese Classification of Gastric Carcinoma. A Western commentary // Gastric Cancer. - 1999.-Vol. 2. - P. 79-82.

8. *Isozaki H., Okajima K.,Kawashima Y. etal.* Prognostic value of metastatic lymph nodes in gastric cancer with radical surgery / / J. Surg. Oncol. - 1993. - Vol. 53. - P. 247-251.

9. *Ichlkawa H.* X-ray diagnosis of gastric cancer / / Gastric Cancer / Nishi M., Ichikawa H. et al. (eds.). - Springer-Verlag, 1993. - P. 232-245.

10. Japanese Classification of Gastric Cancer - 2nd English Edition. Japanese Gastric Cancer Association //Gastric Cancer. - 1998.-Vol. 1.-P. 10-24.

II. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma, First English Edition. - Tokyo: Kanehara & Co., Ltd, 1995.

12. *Kaibara N., Lltsuka У'., KimuraA. etal.* Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer // Cancer (Philad.). - 1989. - Vol. 60. - P. 136-139.

13. *Kim J.P., LeeJ.H., Kim SJ. et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer // Gastric cancer. - 1998. - Vol. 1.-P. 125-133.

14. *Kwon S.J., Kim G.S.* Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach// Brit. J. Surg. - 1996. - Vol. 83. - P. 1600-1603.

15. *Makino M., Moriwaki S., Yonekawa M. et al.* Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in patients with gastric cancer / / J. Surg. Oncol. - 1991. - Vol. 47. - P. 12-16.

16. *Matsusaka T., Mitsudomi T., Wakasugi K., et al. //* Gann-No-Rinsho. - 1991. - Vol.34, N 14.-P. 1943-1950.

17. *Maruyama K., Gunvin P., Kinoshiia T. et al.* Lymph node metastasis of gastric cancer: general patterns in 1931 patients / / Ann. Surg. - 1989. - Vol. 210. - P. 596-602.

18. *Maruyama K., Gunvin P., Okabayashi K. et al.* Lymph node metastasis of gastric cancer //General pattern in 1931 patients // Ann. Surg., 1989. - Vol. 210. - P. 596-602.

19. *Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K.* Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery in Gastric Cancer. - (Nishi M. Edt.), Tokyo: Springer-Verlag, 1993. - P. 293-306.

20. *Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K.* Effectiveness of systemic lymph node dissection in gastric cancer surgery // Nishi M., Ichikawa H. et al. (eds). Gastric Cancer. - Tokyo: Springer, 1993. - P. 293-305.

21. *Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. et al.* Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach / / Semin. Oncol. - 1996. - P. 360-368.

22. *Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Sano T., Katai H.* Japanese classification of gastric carcinoma: points to be improved / / Surg. Therapy. - 1996. - Vol. 75. - P. 277-282.

23. *Moriguchi S.,Maehara Y., Karenaga D.,Sugimachi K.* Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer // Surg. Oncol. - 1992.-Vol. 1.-P. 341-346.

24. *Murata У'., Suzuki S., Oguma H. et al.* Recent progress in staging gastric cancer by endoscopic ultrasonography // Proceeding of 3rd International Gastric Cancer Congress, Seoul Korea, 1999. - Monduzzi Editore, 1999. - Vol. I. - P. 109-114.

25. *Nagayo T.* Classification of gastric cancer // Gastric Cancer / Nishi M., IchikawaH. et al. (eds.). - Springer-Verlag, 1993. - P. 53-65.

26. *Natsugoe S., Yoshinaka H., Morinaga T. et al.* Assessment of tumour invasion of the distal esophagus in carcinoma of the cardia using ultrasonography / / Endoscopy. - 1996. - Vol. 28. - P. 750-754.

27. *Noguchl Y., Imada T.,Matsumoto A. et al.* Radical surgery for gastric cancer: a review of Japanese experience // Cancer (Philad.). - 1989. - Vol. 64. - P. 2053-1062.

28. *Noguchi M.,MiyazakU.* Prognostic significance and surgical management of lymph node metastatis in gastric cancer / / Brit J. Surg. - 1996. - Vol. 83. - P. 156-161.

29. *Ohno S., Maehara У'., OhiwaH. etal.* Peritoneal dissemination after a curative gastrectomy in patients with undifferentiated adenocarcinoma of the stomach // Semin. Surg. Oncol. - 1994. - Vol. 10.-P. 117-120.

30. *Sano T., Sasako M.* For the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized controlled trial to evaluate para-aoric lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG 9501). IV-th International Gastric Cancer Congress. - Abstr. S. 45. - P. 663.

31. *Sasako M., Alko T.* Reply to Professor Hermanek's comments on the new Japanese classification of gastric carcinoma / / Gastric Cancer. - 1999. - Vol. 2. - P. 83-85.

32. *Sasako M.,Sano T., Katai H.,Maruyama K.* Gastric Cancer. - Oxford: Oxford University Press, 1997.

33. *Slewert J.R., Bottcher K., Roder J.D.,et al.* Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group Brit. J. Surg. - 1993 Vol.80.-P. 1015-1018.

34. *TakaganeA., Terashlma M.,Abe K. et al.* Evaluation of the ratio of lymph node metastasi as a prognostic factor in patients with gastric cancer // Gastric Cancer. - 1999. - Vol. 2 P. 122-128.

35. *Takagane A., Terishima M., Abe K. et al.* Clinicopathological studies on skip metastasis of lymph nodes in patients with respectable gastric cancer / / J. Iwate Med. Associat. - 1998 Vol. 50.-P. 331-336.

36. *Takao M., Fukuda T., Iwanaga S. et al.* Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic - pathologic correlation / / J . Comput. Assist. Tomography. - 1998. - Vol, 22 P. 288-294.

37. The Japanese Research Society for Gastruc Cancer. Treatment results of gastric cancer in Japan. - Tokyo: Miwa Registry Institute, 1995.

38. *Tsuda Y.* Endoscopic observation of gastric lesions with a dye-spraying technique / Endoscopic Gastroenterology. - 1987. - Vol. 9. - P. 189-195.

39. *Uenosono Y., Ishigami S., Baba M. et al.* Extracorporeal ultrasonography is useful to evaluate preoperative staging in gastric cancer / / Proceeding of the 4th International Gastric Cancel Congress. - New-York, USA, 2001. - Manduzzi Editore, 2001. - P. 807-810.

40. UICC&AJCC Cancer Staging Manual, 5th Edition. - Lippincott - Raven Pubis, 1997.

41. *Wagner P.K., Ramaswamy A., Ruchoff J'. et al.* Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer // Brit. J. Surg. - 1991. - Vol. 8. - P. 825-830.

42. *Yoshida S., Yamaguchi H., Saito D., Kido M.* Endoscipic diagnosis: latest trends / Gastric Cancer / Nishi M., Ichikawa H. et al. (eds.). - Springer - Verlag, 1993. - P. 246-262

# Глава 3
# Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (TisN0M0 и T1N0M0)

*Н.Н. Симонов, Л.М. Мяукина, А.В. Филин, Ю.И. Рыбалкин*

Несмотря на некоторое снижение заболеваемости раком желудка, для России эта проблема остается весьма актуальной. В нашей стране рак желудка занимает одно из ведущих мест в общей структуре онкологической заболеваемости и второе место среди опухолей желудочно-кишечного тракта. К сожалению, у 75% первично выявленных больных заболевание диагностируется в III—IV стадии, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения. Частота обнаружения ранних форм рака желудка не превышает 10-20%, а у 83% больных при первично выявленном раке желудка уже существуют регионарные метастазы (Куницына Т.А. и др., 1980; Попович А.Ю., 1998). В то же время основой не только для понимания патогенеза, но и, прежде всего, улучшения результатов лечения рака желудка может и должно быть изучение ранних стадий заболевания. Организационные сложности выявления ранних форм рака желудка совершенно очевидны: отсутствие критериев формирования групп риска среди населения, недостаточность технического оснащения соответствующих служб, экономические обстоятельства и, кроме того, клинико-инструментальная диагностика сама по себе представляет значительные трудности.

Конечно, ситуация в России в отношении выживаемости больных раком желудка удручает, и рассуждения о диагностике и лечении ранних форм опухолей могут показаться не актуальными и даже экзотическими, но это суждение поверхностное. Следует осознать, что без изучения и совершенствования диагностических и лечебных возможностей при ранних формах опухоли перспективы онкологической помощи равны нулю. Это необходимо иметь в виду и онкологам, и хирургам, и эндоскопистам. Тем более, что существует положительный опыт других стран. Для диагностики и выбора лечебных методик и для оценки их результатов прежде всего необходима терминологическая ясность.

Среди хирургов-онкологов под «ранним» раком понимают иногда и те случаи, когда опухоль прорастает подслизистый слой стенки желудка и даже внутреннюю мышечную оболочку. Этому есть свое объяснение: на фоне подавляющего числа запущенных форм такие опухоли и впрямь выглядят как «ранние» или «начальные». Но обычно под ранним раком желудка понимается поражение только слизистой оболочки (в этом отношении несовершенна и классификация TNM [1], где под символом T1 объединены поражения и слизистой оболочки, и подслизистого слоя). При этом принципиально важным является четкое разграничение понятий «карцинома in situ» (поражение эпителия), опухолевое поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя (рис. 6.3.1). Недостаточно четкое определение понятия «ранний рак» порождает споры о целесообразном объеме и виде операции. Выживаемость после хирургического лечения определяется степенью инвазии опухолью стенки желудка, с увеличением которой возрастает

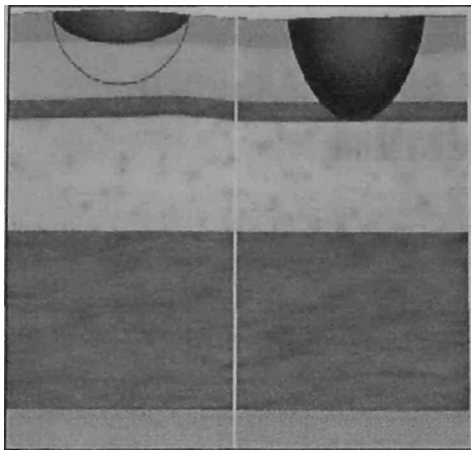



**Рис. 6.3.1. Определение понятия carcinoma in situ и «ранний рак»**

риск метастазирования. По сводным данным, приводимым С.А. Шалимовым и соавт. [4], пятилетняя выживаемость при радикальном лечении составляет: при I стадии - 80-100%; II - 40-65%; III - 15-35%; IV - 0%.

Особый интерес представляют статистические данные Японии (табл. 6.3.1), поскольку проблема лечения рака желудка для этой страны так же актуальна, как и для России, вследствие высокой заболеваемости населения по сравнению со странами Запада.

Чем объясняется такое улучшение отдаленных результатов лечения рака желудка в Японии? По свидетельству Y. Yonemura [9], это связано в равной степени с расширением объема лимфодиссекции при радикальных операциях и улучшением ранней диагностики. Автор также указывает, что в настоящее время пациенты с раковыми поражениями слизистой оболчоки желудка менее 2 см в диаметре с успехом излечиваются эндоскопическими резекциями слизистой оболочки, сохраняя при этом высокое качество жизни. В последнее десятилетие в Японии на фоне прогресса в раннем выявлении рака желудка эндоскопическая резекция слизистой оболочки получила широкое распространение (рис. 6.3.2). Результаты вполне удовлетворяют. Кстати, схожие данные по выживаемости больных после эндоскопической резекции слизистой оболочки приводит В.И. Чиссов **[5].**

*Таблица 63.1*

**Результаты эндоскопических резекций слизистой оболочки желудка при раннем раке по данным японских авторов**

| Автор | Число больных | Пятилетняя выживаемость, % |
|---|---|---|
| H. Inoue, 1999 | **64** | 100 |
| H. Inoue, 2001 | **69** | **98** |
| M. Kida, 1999 | **53** | **-** |
| T. Muranaga, 1999 | **67** | 100 |
| M. Miyata, 2000 | 256 | **95** |
| H. Suzuki, 1998 | **-** | 93 |
| M. Ohkuwa, 2001 | **41** | 32 мес - 100 |

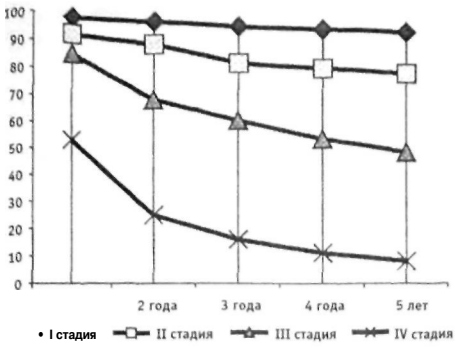



**Рис. 6.3.2. Пятилетний уровень выживаемости больных раком желудка в Японии**

**Рис. 6.3.3. Эндоскопическая ультрасонография раннего рака желудка**

При карциноме in situ и отсутствии инвазии lamina muscularis mucosae использование эндоскопической резекции слизистой оболочки стало стандартом лечения и все с большим успехом применяется в клинической практике [6, 8, 10].

В то же время при поражении целиком слизистой оболочки и тем более подслизистого слоя в Японии обычно выполняются исключительно различные объемы резекции желудка с адекватной лимфаденэктомией, иногда с использованием лапароскопической техники. Для определения истинного уровня инвазии используется в последние годы ультрасонография (рис. 6.3.3). Но, конечно, прежде всего, необходимо качественное выполнение гастроскопии и тщательная отработка всех этапов микроскопического морфологического исследования.

Почему пациенты выявляются поздно, несмотря на современные возможности эндоскопии? Эта проблема существует во всем мире и причин ее сохранения много:

а) субъективные, зависящие от врача-эндоскописта:

- «упрощение методики» диагностических вмешательств, при которой удается выявить лишь грубую, очевидную патологию,
- отказ от премедикации и седации,
- отказ от отмывания слизистой оболочки желудка,
- редкое применение хромоскопии, биопсии,
- короткое время исследования;

б) объективные причины:

- сложность визуальной дифференциальной диагностики между ранними формами рака и доброкачественными изменениями.
- недостаточная квалификация врачей,
- использование несовершенной аппаратуры,
- противоречивые данные морфологических исследований;

в) экономические причины - в перспективе эти проблемы нужно решать и в нашей стране.

Безусловно, все диагностические и лечебные аспекты обозначенной проблемы нуждаются в непредвзятом, объективном обсуждении. Тем более целесообразным выглядит в этой связи представление собственного материала и опыта, который не столь велик, разумеется, как в Японии, но, с нашей точки зрения, заслуживает внимания.

С 1998 г. в эндоскопическом отделении Областной клинической больницы нашего города совершенствуется диагностика начальных форм рака желудка и осуществляются

эндоскопические резекции слизистой оболочки при карциноме in situ [2]. Эндоскопические исследования выполняются по методике Токийского Jikei университета. Она включает:

- применение раствора пеногасителя (2% раствор питьевой соды) и протеинолитика (проназа, химотрипсин - 20000 ЕД) во время исследования;
- внутримышечную, внутривенную премедикацию и седацию (метацин, реланиум, дормикум);
- применение местной анестезии (10% раствор лидокаина);
- использование контрастного (0,2% раствор индигокармина) и окрашивающего (3% раствор метиленового синего) методов хромоскопии;
- прицельную биопсию.

Соблюдение этих приемов позволило перейти на качественно новый уровень диагностики и подойти к эндоскопическому лечению рака желудка. Благодаря такой методике, за последние 2 года у 23 пациентов в возрасте от 22 до 73 лет на основании эндоскопической картины выявлены поверхностные новообразования желудка, соответствующие критериям рака I—II типа (ab) по Японской классификации 1962 г., т.е. выступающего и поверхностного типа, что с учетом данных морфологического исследования биопсийного материала (у 9 больных выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, у 9 больных - дисплазия III степени и у 5 пациентов установлен карциноид), явилось показанием к эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Нужно сказать, что усовершенствование малоинвазивных методов лечения раннего рака желудка развивается в 2 направлениях:

1) развитие коагулирующих видов с целью деструкции новообразования: инъецирование; электрокоагуляция; фотодинамическая, микроволновая, лазерная и другие виды деструкции;

2) усовершенствование и разработка новых методик иссечения: полипэктомии эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС).

В клинике использовался вариант ЭРС, предложенный в 1996 г. проф. H. Suzuki следующим образом обосновавшим преимущества данной методики: «Мы предпочитаем ЭРС, потому что она позволяет выполнить полный гистологический анализ резецированного фрагмента и тем самым получить возможность определения радикальности удаления опухоли».

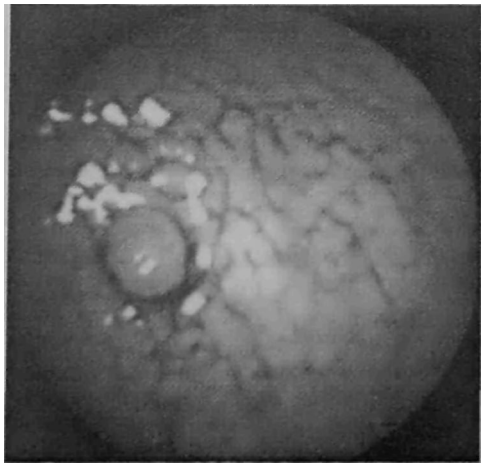


**Рис. 6.3.4. Ранний рак при хромогастроскопии**

Применялось 2 вида фиксирующих инструментов фирмы «Olympus»: 1)лигирующее устройство и лигатуры, 2) металлическая одноразовая диатермическая петля. Операция сопровождалась выполнением:

- хромоскопии 0,2% раствор индигокармина. Применение данного красителя позволяет четко визуализировать новообразование и уточнить его контуры (рис. 6.3.4);
- электрокоагуляции по краю опухоли. Установленные метки дают возможность проконтролировать полноценность резекции;

- инъекции о раствора из веско новамие новообра ▪ВИЯ.

i адреналина пол основанием ми - при этом свободное отслаивание жидкостным инфильтратом верхних < является хорошим прогностическим признаком, если при инъекции раствора отсут< вние - это расценивается как признак более глубокого поражения и является шзанием к ЭРС 1la и (влеченный эндоскоп - его дистальную часть - фикси- **ЧНЫЙ** колпачок, после чего аппарат подводился к месту резекции. Укладывалась петля в бороздку колпачка, выполнялось вакуумное втяжение участка i ованием, затягивание лигатуры па втянутой части стенки желудка (рис. 6.3.5) [СЫвание ее (рис 6 3,6), Операция завершилась электроиссечением петлей для полипэктомии, наложенной под лигатуру, и извлечением удаленного участка для морнического исследования. Аналогичным образом выполнилась операция с применением тонкой металлической петли.

Метод ЭРС с применением дистального колпачка имеет следующие преимущества:

- позволяет выполнить резекцию слизистой оболочки с подслизистым слоем (до мышечного), т.е. достичь необходимой глубины;
- сохранить макропрепарат для получения полного морфологического анализа резецированного материала, т.е. установить стадию процесса;
- провести адекватное иссечение опухоли без применения 2-канального эндоскопа;
- выполнять резекцию не только выступающих, но плоских и углубленных поражений На - lib - II с типов.

При контрольном осмотре области резекции обращали внимание на отсутствие коагуляционных меток за пределами иссечения. Если таковые имелись - объем резекции расширяли. Удаление опухоли принято считать полноценным, когда после отторжения струпа и эпителизации дефекта слизистой оболочки во множественных биоптатах не обнаруживаются опухолевые клетки. Несомненно, что установить истинную

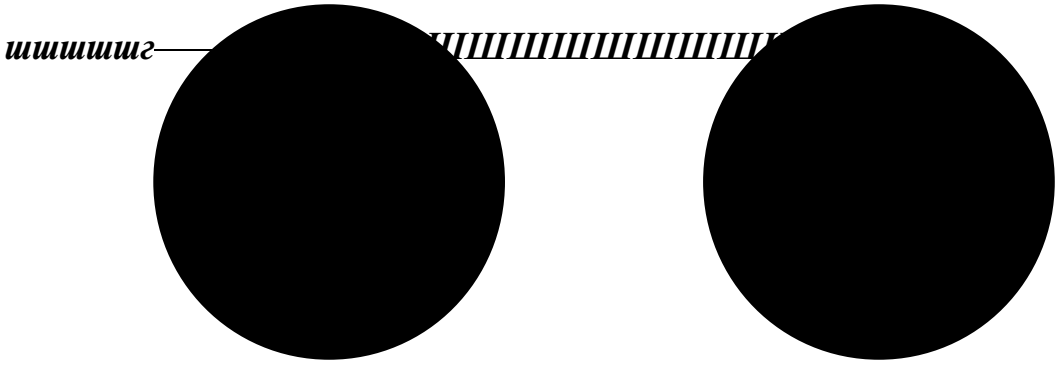


Рис. 6.3.5. Фиксация лигатуры на основание участка предполагаемой резекции

Рис. 6.3.6. Иссечение участка слизистой оболочки желудка

стадию процесса позволяет лишь тщательный гистологический анализ макропрепарата, оценивающий глубину и границы инвазии опухоли.

При изучении макропрепаратов в 8 случаях из 9 резецированных высокодифференцированных аденокарцином было получено следующее заключение морфологов: слизистая оболочка желудка с подслизистым слоем, высокодифференцированная аденокарцинома в эпителии без прорастания в собственную пластинку и не распространяющаяся в эпителии за пределы резецированного участка. Аналогичное заключение получено при исследовании макропрепаратов с карциноидами желудка. У 1 больного отмечалось проникновение опухоли в собственную мышечную пластинку слизистой оболочки без выхода за ее пределы, что наряду с двойной локализацией и риском регионарного метастазирования послужило показанием к традиционному хирургическому лечению - резекции желудка. У 9 больных с установленной при биопсии дисплазией III степени при анализе макропрепарата выявили наличие высокодифференцированной аденокарциномы в пределах эпителия в 1 случае, гастрит с явлениями толстокишечной метаплазии - в 6 случаях, дисплазию III степени - в 2 случаях. У 5 больных с карциноидом желудка диагноз подтвержден в 4 случаях. В одном случае в резецированном препарате клеток карциноида не выявлено. Пациенты, перенесшие ЭРС, находились под клиническим и эндоскопическим наблюдением с морфологическим контролем. Период наблюдения составил от 1 мес до 2 лет. 1 больная умерла через 1 год после резекции от острого лейкоза. Все остальные пациенты живы без признаков рецидива заболевания.

Несмотря на то, что имеющийся пока опыт небольшой, но с его учетом и, естественно, опираясь на большой опыт зарубежных специалистов, можно утверждать, что ЭРС показана при поражении эпителия слизистой оболочки желудка (карцинома in situ) и предложить следующий лечебный алгоритм после выполнения ЭРС. При выявлении высокодифференцированной аденокарциномы в пределах эпителия слизистой оболочки за пролеченными больными устанавливается динамическое наблюдение. При диагностировании низкой формы дифференцировки опухоли или ее распространении за пределы собственной мышечной пластинки слизистой оболочки может быть рекомендовано традиционное хирургическое лечение. При согласии больных и отсутствии противопоказаний, если не получено данных об опухолевом поражении желудка, пациенты остаются под динамическим наблюдением.

Таким образом, ЭРС при Tis и T1 может применяться как самостоятельный метод лечения, так и как вид расширенной биологии в сложных для морфологов случаях дифференциальной диагностики.

Кроме того, ЭРС оправдана: при высоком операционном риске, у больных преклонного возраста, при отказе от операции.

Факторы, ограничивающие применение эндоскопической резекции, следующие:

- трудности установления истинной стадии процесса,
- несовпадение макроскопических и гистологических границ опухоли,
- мультицентрическое ее расположение,
- риск развития рецидива опухоли (по литературным данным, колеблется от 0,6 до 14%).

Какова тактика при T1 (поражение слизистой оболочки или подслизистого слоя)? Мы уже указывали, что в одном случае, когда при эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка была выявлена ее полная инвазия, больному была выполнена резекция желудка (отметим, что при морфологическом исследовании препарата опухолевых очагов ни в желудке, ни в лимфатических узлах обнаружено не было). Такая тактика представляется вроде бы предпочтительной. Причина этого проста - при прорастании lamina muscularis mucosae возрастают шансы распространения опухоли

по лимфатическим коллекторам. Такой же подход принят и в Японии: резекции или иного отдела желудка с адекватной лимфадеиэктомией, а при мультицентрических опухолях - гастрэктомия.

Подтверждением этому являются данные Института онкологии им. проф. II.1I Петрова [3] о результатах хирургического лечения 123 больных стадии T1 (у 90 пациентов имелось поражение только слизистой оболочки, у 32 - инвазия подслизистого слоя). Основной объем операции - дистальная субтотальная резекция желудка, реже проксимальная резекция и тотальная гастрэктомия (при мультицентрическом расположении). Все операции были выполнены в соответствии с онкологическими принципами и сопровождались стандартной лимфадеиэктомией. При морфологическом исследовании препаратов в случае поражения только слизистой оболочки метастазы в регионарных лимфатических узлах не были выявлены ни в одном случае, при инвазии подслизистой оболочки - у 4 больных (12%).

Тем не менее, 5-летняя выживаемость составила: при поражении слизистой оболочки - 90,3%; при инвазии подслизистого слоя - 71,3%; причем у подавляющего числа больных причиной смерти явилась генерализация опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов. Может быть, требовалось выполнение расширенной лимфаденэктомии в этих случаях, но не менее вероятно наличие у некоторых пациентов к моменту операции уже и очагов отдаленного, в том числе и гематогенного метастазирования, поскольку у многих было констатировано в последующем наличие метастазов в печени и легких.

Следует также отметить, что у 90 больных при поражении исключительно слизистой оболочки желудка морфологическое строение опухолей свидетельствовало о высокой степени злокачественности: эндофитные формы (75%) преобладали над экзофитными (25%), а низкодифференцированные раки составили практически половину наблюдений (48,8%). Среди экзофитных высокодифференцированных опухолей 5-летняя выживаемость составила 100%. При всех других вариантах (эндофитных опухолях или низкодифференцированных рамках) не более 88,2%.

В заключение следует сказать следующее. Стремление к качественному выполнению гастроскопии с тщательным отмыванием слизистой оболочки, хромоскопией и морфологическим исследованием вполне себя оправдывает в ранней диагностике рака желудка. В стадии Tis при инвазии исключительно слизистой оболочки ситуация обсуждаемая. Вполне вероятно, что эндоскопическая резекция дает те же отдаленные результаты, что и типичная радикальная операция, учитывая крайнюю редкость обнаружения регионарных метастазов. Во всяком случае, метод может быть показан при наличии тяжелой сопутствующей патологии, в преклонном возрасте или отказе больного от полостной операции, а также для полноценного морфологического исследования. При инвазии подслизистого слоя, безусловно, показана типичная радикальная операция с адекватной лимфаденэктомией.

## Литература

1. TNM. Классификация злокачественных опухолей ВОЗ. Международный Противораковый Союз. 5-е издание / Под ред. проф. Н.Н. Блинова. - СПб, 1998. - С. 53-54.

2. *Мяукина Л.М., Филин А.В., Зубовский Ю.Ю.* Эндоскопия в диагностике и лечении раннего рака желудка // Сб.: «Актуальные проблемы современной хирургии». - СПб. - 2000. - С. 99-103.

3. *Симонов Н.Н., Ананьев Н.В.* Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение раннего рака желудка // Вестн. хир. - 1997. - Т. 156, № 1. - С. 28-31.

4. *Шалимов С.А., Федоренко З.П.,Лищишина ОМ., а др.* Профилактика и ранняя диагностика рака на первичном уровне медико-санитарной помощи. - Киев, 1998. - 47 с.

5. *Чиссов В.И., ВашакмадзеЛ.А.,Авербах А.М. и др.* Возможности органосохраняющего лечения раннего рака желудка / / Хирургия. - 1992. - № 3. - С. 33-39.

6. *Amano* У., *Isihara S.,Amano K. et al.* An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications / / Endoscopy. - 1998. - Vol. 30, №6. - P. 548-552.

7. *Makuuchi H.* Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer. Digestive endoscopy. - 1996.-Vol. 8, №3, - P. 175-179.

8. *Suzuki H.* Endoscopic treatment of early cancer in Japan have we reached the limit? // Endoscopy. - 1998. - Vol. 30, № 6. - P. 578.

9. *Yonemura Y.* Contemporary approaches Toward Cure of gastric cancer / / Meeda Shoten Co Ztd. - Kanozawa, 1996. - P. **197.**

*[Q.NodaM.,Kadama T.,AtsumiM.,et al.* Possibilities and limitations of endoskopicresectio for early gastric cancer // Endoscopy. - 1997. - Vol. 29, № 5. - P. 361-365.

# Глава 4
# Пострезекционные и постгастрэктомические болезни

*П.Н. Зубарев, А.В. Кочетков*

В России и странах СНГ ежегодно выполняется около 100 000 операций на желудке, половина из которых - по поводу язвенной болезни (А.А. Шалимов, В.Ф. Саенко, 1987). По данным ряда авторов, почти у каждого четвертого из оперированных больных в отдаленном периоде развиваются нарушения процесса пищеварения в различных формах и проявлениях [1,6]. Поданным Ю.М. Панцырева и соавт. (1979), частота постгастрорезекционных расстройств достигает 47,2%, при этом синдромы средней и тяжелой степени отмечаются у 16,4 и 7,7% больных соответственно. Пострезекционные синдромы значительно ухудшают качество жизни больных, снижают работоспособность, нередко приводят к инвалидизации.

Несмотря на то, что имеется обширная литература, посвященная болезням оперированного желудка, в том числе монографии и докторские диссертации, повторные операции на желудке пока еще не вышли за пределы крупных хирургических клиник и не стали достоянием повседневной хирургической практики [ 1 ].

Известные трудности диагностики и выбора метода лечения часто усугубляются тяжелым соматическим и психологическим состоянием пациентов.

Предложено несколько классификаций пострезекционных синдромов. В.С.Маят и Ю.М.Панцырев (1968) различали органические поражения и функциональные расстройства, а также их сочетания. Авторы впервые отметили важную роль воспалительных изменений поджелудочной железы в патогенезе и клинике «болезней оперированного желудка».

Г.Д.Вилявини Б.А.Бердов (1975), М.А.Самсонов и соавт. (1984) в своих классификациях сохранили принцип разделения пострезекционных синдромов на органические и функциональные [8].

Согласно наиболее полной классификации Г.Р. Аскерханова и соавт. [1], основанной на 1500 наблюдениях пострезекционных и поствготомических синдромов, «болезни оперированного желудка» также подразделяются на органические и функциональные (табл. 6.4.1).

Термин «болезнь оперированного желудка», предложенный в свое время видным желудочным хирургом ЕЛ. Березовым, получил на практике широкое распространение и наиболее точно отражает патологическую сущность страдания. Следует признать, что большинство органических и часть функциональных синдромов являются следствием технических ошибок во время операции. Значительная часть постгастрорезекционных синдромов возникает вследствие неполной до- и интраоперационной диагностики патологического процесса (не диагностированные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронические нарушения дуоденальной проходимости, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь и другие). Группа функциональных расстройств обусловлена, в основном, характером и природой оперативного вмешательства, т.е. новыми анатомо-физиологическими взаимоотношениями, создающимися после операции

*Таблица* 6.4,1
Классификация болезней оперированного желудка (Г.Р. Аскерханов и соавт., 1998)

| Органические | Функциональные |
|---|---|
| 1. Пептическая болезнь оперированного желудка (пептическая язва анастомоза, тощей кишки, рецидивная язва, незажившая язва) | , – |
| 2. Рак оперированного желудка | 2. Гипо-, гипергликемический синдром |
| 3. Рубцовое сужение гастроэнтероанастомоза | 3. Энтерогенный синдром |
| 4. Желудочно-кишечные, желудочно-билиарные, желудочно-ободочные свищи | 4. Функциональный синдром приводящей петли |
| 5. Синдром приводящей петли | 5. Постгастрорезекционная анемия |
| 6. Порочный круг | 6. Постгастрорезекционная астения |
| 7. Осложнения вследствие нарушений методики операции | 7. Гастростаз |
| 8. Каскадная деформация желудка | 8. Диарея |
| | 9. Дисфагия |
| | 10. Щелочной рефлюкс-гастрит |

на желудке. Вот почему, на наш взгляд, частота функциональных синдромов, приводимых различными авторами, примерно одинакова, а органические осложнения наблюдаются в широких пределах.

Известно выражение корифеев желудочной хирургии А.А. Русанова и А.И. Горбатенко, что правильно выполненная резекция желудка осложнений не дает. Справедливости ради надо отметить, что их последователь А.П. Михайлов [5] приводит в своей докторской диссертации, посвященной болезням оперированного желудка, большой материал, собранный, в основном, в клиниках этих хирургов.

Он анализировал 545 больных постгастрорезекционным синдромом, у 53% из которых были сочетанные осложнения. Наиболее часто наблюдалось сочетание демпинг-синдрома с синдромом приводящей петли. Причем лишь у 11 % больных эти осложнения были легкой степени. Более чем у половины (54%) отмечалось тяжелое клиническое течение.

По мнению большинства исследователей, наиболее часто постгастрорезекционный синдром развивается у больных, оперированных по способу Бильрота-Н. Они составляют более половины всех больных ПГРС. По данным Л.А. Иванова (3), демпинг-синдром отмечен у 35%, пептические язвы у 14%, синдром приводящей петли у 13% больных, оперированных по способу Бильрот-П. У оперированных по способу Бильрота-1 демпинг-синдром диагностирован у 28%, пептическая язва - у 10%, эрозивный эзофагит - у 8% пациентов.

По материалам клиники общей хирургии Военно-медицинской академии (628 наблюдений резекций желудка, в том числе 422 - по поводу рака), постгастрорезекционные осложнения отмечались у 9% пациентов. Мы не наблюдали таких органических осложнений, как каскадная деформация желудка, порочный круг, синдром приводящей петли, дигестивные свищи, рубцовые сужения анастомозов.

Пептическая язва анастомоза отмечена у 5 больных, рак оперированного желудка - у 4. Функциональные нарушения наблюдались у 24% пациентов, причем демпинг-синдром - у 21% и диарея - у 3%>. Тяжелой степени демпинг-синдрома не наблюдали, в 6% случаев были клинические проявления средней степени и 15% - легкой.

В основе развития демпинг-синдрома (синдром «сбрасывания» или «провала») лежит нарушение нервно-гуморальной регуляции процесса пищеварения и культе

желудка, двенадцатиперстной и гощей кишке, печени, поджелудочной > i мительный пассаж химуса по тонкой кишке, с Неадекватными осмотическими и рефлекторными влияниями, провоцирует нарушения гормональной регуляции за С4i менения внутрисекреторной функции поджелудочной железы (инсулин, глюкагон), активации симпатико-адреналовой системы. Происходит своеобразный вегетативный «взрыв» с вовлечением в реакцию ряда жизненно важных органов и систем.

В клинической картине демпинг-синдрома доминирующими являются приступы резкой слабости с сосудистыми и нейровегетативными расстройствами. Обычно они возникают через 15-20 мин после еды, особенно сладких и молочных продуктов. Тяжесть приступов колеблется от кратковременной общей слабости до пароксизмов полного физического бессилия. Длительность их также может быть различной - от 20 мин до 2 ч и более. Кроме признаков слабости, больные отмечают головокружение, шум в ушах, сердцебиение. У части больных появляется неприятное ощущение жара, сопровождающееся резким покраснением или бледностью кожных покровов, дрожанием пальцев рук. Резко усиливается потоотделение.

По тяжести клинических проявлений различают демпинг-синдром легкой, средней и тяжелой степени.

Демпинг-синдром I (легкой) степени тяжести, характеризуется слабо выраженными, непродолжительными (10-15 мин) приступами слабости и недомогания после приема молочной и сладкой пищи. Учащение пульса и снижение систолического давления во время демпинг реакции незначительны. Дефицит веса в пределах 3-5 кг при удовлетворительном питании. Скорость эвакуации бария из культи желудка 15-20 мин. При соблюдении диеты и режима питания больные чувствуют себя хорошо, трудоспособны.

Демпинг-синдром II (средней) степени тяжести, характеризуется более выраженными вазомоторными нарушениями (серцебиение, чувство жара, сухость во рту, потливость, слабость до изнеможения, иногда обморочное состояние) и кишечными симптомами (тошнота, рвота, неустойчивый стул). Приступы могут появляться после приема любой пищи, длятся 30-40 мин. Больной вынужден принимать горизонтальное положение. Дефицит массы достигает 10 кг. Скорость эвакуации бария из культи желудка 10-15 мин. Общая трудоспособность снижена.

Демпинг синдром III (тяжелой) степени проявляется ярко выраженными приступами почти после каждого приема пищи, длительностью 1,5—2 часа. Больные вынуждены лежать, при попытке встать наступает обморок. Боязнь приема пищи и изнуряющий понос приводят к истощению, в крайней степени которого наблюдается дистрофия внутренних органов, кахексия. Дефицит массы достигает 15 кг. Скорость эвакуации бария из культи желудка в течение 5-7 мин. Трудоспособность значительно снижена или полностью утрачена.

У большинства больных (72-82%) демпинг-синдром проявляется в первые полгода - год после операции. В единичных случаях демпинговые реакции могут проявиться в период медицинской реабилитации. У половины больных со временем (1 -5 лет) демпинг-синдром возникает реже, и его проявления становятся слабее. В 25% случаях демпинг-синдром не меняется, в 1 /3 случаев - прогрессирует. По данным В.Х.Василенко (1974), усиление клинической симптоматики демпинг-синдрома наблюдается у 52% больных, что связывается с нарушениями в режиме питания, физическим и психическим перенапряжениями, климаксом, развитием сопутствующих заболеваний.

Как было отмечено, демпинг-синдром часто сочетается с другими патологическими состояниями: чаще всего (до 40%) с нарушениями в гепатобилиарной зоне (гепатиты, панкреатит, холестаз), гипогликемическим синдромом, синдромом приводящей

петли, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Поэтому к жалобам, характерным для демпинг-синдрома, часто примешиваются клинические проявления этих осложнений: диспептические расстройства, неустойчивый стул, болевые ощущения и т.д. С течением времени появляются жалобы, связанные с физической и нервно-психической астенизацией личности.

Диагностика демпинг-синдрома базируется на клинических данных и подтверждается рентгенологическим обследованием с пищевой контрастной массой, при котором выявляется стереотипная картина быстрого опорожнения культи желудка, характерных изменений моторики различных отделов тонкой кишки и значительное ускорение пассажа по ней.

С демпинг-синдромом нередко сочетается гипогликемический синдром. Установилось мнение, что гипогликемия у больных после резекции желудка есть следствие раздражающего влияния на блуждающие нервы и промежуточный мозг первоначально высокого уровня сахара крови. В ответ на это раздражение стимулируется выброс инсулина в кровь, избыток которого приводит к гипогликемии. По-видимому, нарушения гуморально-вегетативной регуляции у этой категории больных вызывает чередование отдельных патологических звеньев и могут быть причиной появления вначале демпинг-синдрома, а затем и гипогликемии [6].

Клинические проявления гипогликемического синдрома достаточно типичны: внезапный приступ слабости, потемнения в глазах, головокружения, сердцебиения, потливости, познабливания, чувства голода. Приступы гипогликемии наступают через 2-2,5 часа после еды, быстро проходят после приема углеводной пищи. Больной вынужден принимать горизонтальное положение. Продолжительность приступа колеблется в пределах 5-15 мин.

Демпинг-синдром и гипогликемия легкой и средней степени успешно лечатся правильной организацией питания, соблюдением режима труда и отдыха. В питании ограничиваются, вплоть до исключения, молочные и сладкие продукты. Вместо углеводов преимущество отдается пище, богатой белками, клетчаткой. Питание начинается с сухоедения, с последующим употреблением пищи жидкой консистенции.

Из медикаментозных средств консервативной терапии, высокой эффективностью обладают синтетические производные соматостатина - сандостатин, октреотид[15].

По данным Vecht J. et al. (1999), имеющим опыт применения октреотида у 20 больных с выраженным демпинг-синдромом в дозе от 25 до 200 мкг/в сутки в течение 37±9 месяцев, отмечается его высокая эффективность у всех больных в первые три месяца. В дальнейшем возникала необходимость увеличивать дозу, а в более поздние сроки у половины больных отказаться от применения препарата из-за неэффективности или побочных осложнений со стороны гепатобилиарной системы с нарушением пищеварения [16].

Тяжелая степень синдрома нередко требует оперативного вмешательства. Поскольку наиболее частой причиной развития этого осложнения является технически неправильно выполненный желудочно-кишечный анастомоз, то наиболее распространенными операциями являются следующие:

- уменьшение размеров желудочно-кишечного соустья при операциях Бильрота-II и желудочно-дуоденального - при операции Бильрота-1;
- реконструкция соустья типа Бильрота-Н в соустье типа Бильрота-1;
- наложение добавочного межкишечного соустья по Брауну;
- реконструкция с изоперистальтическим кишечным трансплантатом между культей желудка и двенадцатиперстной кишкой (операция Захарова-Генлея);
- перезекция культи желудка после резекции по Бильрот-Н с реконструкцией по Ру.

Оптимальная ширина желудочно-кишечного анастомоза не должна превь 1,5-1,6 см |2|. Учитывая высокий процент сочетания патологических синдромов при повторных операциях, следует обращать внимание на размеры пищеводного отверстия диафрагмы, состояние поджелудочной железы, желчного пузыря, связки Трейца. В случае обнаружения соответствующих патологических изменений, операцию следует дополнять крурорафией, фундопликацией, холецистэктомией, операцией Стронга (рассечение спаек в области связки Трейца).

Технически грамотно выполненная реконструктивная операция и устранение выявленных сочетанных патологических изменений позволяют добиться улучшения состояния здоровья у 85% больных [5].

Среди реконструктивных операций многие годы особое внимание в литературе уделяется перезекции культи желудка с анастомозом по Ру. По мере накопления опыта применения этого вмешательства, кроме преимуществ, заключающихся в эффективном снижении проявлений демпинг-синдрома, устранения синдрома приводящей петли, выявлены и отрицательные стороны. По данным В.П. Петрова и соавторов (1998), после резекций желудка по Ру по поводу язвенной болезни или рака желудка у оперированных больных развивается Ру стаз синдром, соответственно в 20 и 45,5% случаев [7]. Клинические проявления Ру стаз синдрома определяются вторичным гастропарезом, обусловленным нарушением проходимости Ру петли. Чаще всего отмечаются: тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота, отрыжка, боль. Частота проявлений этих признаков колеблется от 40 до 85% при Ру стаз синдроме. Развитие этого синдрома связывается с техническими особенностями операции, включающими: расстояние от связки Трейца до места пересечения тощей кишки, функциональными и органическими нарушениями эвакуаторной функции Ру петли. Встречаются сообщения об усовершенствовании техники реконструкции по Ру, что приводит к снижению Ру стаз синдрома с 37,3 до 18,5% [14].

По данным литературы, в последние годы вновь оживился интерес к реконструктивным операциям типа операции Захарова-Генлея. Для профилактики пострезекционных синдромов используется изоперистальтическая вставка участка тощей кишки после проксимальной, дистальной или тотальной гастрэктомии. Получены хорошие результаты устранения рефлюкс-гастрита, эзофагита, демпинг-синдрома [12, 13].

Можно встретить сообщения о восстановлении пассажа из культи желудка через двенадцатиперстную кишку с помощью тонкокишечной вставки [10].

Некоторые авторы рекомендуют завершать первичное вмешательство сразу реконструкцией, рассматривая такую тактику в качестве профилактической меры против развития пострезекционных синдромов [11].

Такой позиции противостоит мнение Buhl K. et al. (1995), изучавших качество жизни оперированных больных после таких реконструкций. По данным этих авторов, реконструкция тонкокишечной вставкой улучшает качество жизни только больных после гастрэктомии [9].

В основе синдрома приводящей петли лежат механические и функциональные нарушения проходимости двенадцатиперстной кишки и приводящей кишки.

К механическим (органическим) факторам относятся:

- слишком длинная приводящая петля без брауновского соустья:
- ~ перегибы и сдавления ее рубцами, спайками;
- горизонтальное расположение желудочно-кишечного анастомоза, в силу чего часть пищи поступает в двенадцатиперстную кишку, вызывая в ней дуоденостаз;
- выпадение слизистой оболочки приводящей петли в желудок или в отводящую кишку.

Функциональный синдром приводящей петли может быть вызван:

- спазмами приводящих и отводящих петель или сфинктеров в двенадцатиперстной кишке;
- нарушением нервной регуляции двенадцатиперстной и тощей кишки в результате перерезки нервных ветвей во время операции;
- имевшимся дооперационным дуоденостазом.

Наиболее распространенными операциями для устранения синдрома приводящей петли являются реконструктивная гастроеюнодуоденопластика и перевод резекции желудка по Бильроту-П в Бильрот-I, которые наряду с устранением его излечивают и демпинг-синдром, в сочетании с которым он часто проявляется. У ослабленных и пожилых больных, а также в случае отсутствия демпинг-синдрома, рациональными являются различные межкишечные анастомозы: по Ру либо по Брауну.

Одним из наиболее тяжелых осложнений у больных, оперированных на желудке, являются пептические язвы соустья и тонкой кишки. Частота развития их после резекции желудка колеблется от 2 до 10% [1,3]. Аргументированно считается, что в механизме развития пептических язв ведущую роль играет высокая концентрация соляной кислоты в желудочном соке. Главной причиной наличия остаточной соляной кислоты после резекции желудка, а, следовательно, и появления пептических язв, все исследователи считают экономную резекцию, когда оставляется значительная часть желудочных желез тела и дна, продуцирующих соляную кислоту и пепсин.

На втором месте, как причину образования пептических язв, отмечают технически неправильно выполненную операцию на выключение, когда оставляется пилорический отдел желудка вместе со слизистой оболочкой, которая выделяет гастрин, являющийся сильным стимулятором кислотопродуцирующих желудочных желез. Третьей причиной появления высокой концентрации соляной кислоты и соответственно язвообразования является синдром Золлингера-Эллисона.

По мнению Л.А. Иванова [3], большую роль в развитии язв и эрозивных поражений после операций на желудке играет H. pylori, который определяется у 100% пациентов с этими осложнениями. Поэтому автор рекомендует включать в комплекс лечебных мероприятий пептидные гормональные препараты типа деларгин и сандостатин, которые способствуют быстрой эпителизации, ликвидации дуоденогастрального рефлюкса, дуоденостаза. Автором получены хорошие результаты лечения в 93% случаев, но речь, вероятно, идет о ранних стадиях патологического процесса, при поверхностной его локализации в стадии свежего инфильтрата.

Пептические язвы чаще склонны к пенетрации, кровотечениям, чем первичные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Основным методом лечения пептических язв является оперативный. Что касается характера операции, то большинство хирургов считают методом выбора при осложненных пептических язвах повторную резекцию по Бильроту-I или II. При неосложненном течении пептической язвы операцией выбора может быть двусторонняя стволовая ваготомия. В ряде случаев целесообразно сочетание перерезекции желудка с ваготомией (В.М. Ситенко с соавт., 1969). Что касается синдрома Золлингера-Эллисона, то большинство авторов рекомендуют при данной патологии производить гастрэктомию. Повторные операции при пептических язвах, особенно выполненные по срочным показаниям, сложны и дают высокую летальность (5-20%).

Из 14 больных с пептическими язвами, оперированных в клинике (5 наших больных и 9 из других лечебных учреждений) у 1 выявлен синдром Золлингера-Эллисона. Этот больной был оперирован трижды. Во время последней операции была

выполнена субтотальная резекция желудка с ваготомией. Больной поправился, однако через 1,5 года у него вновь возникла пептическая язва тощей кишки, которая была излечена медикаментозно. У 8 больных пептическая язва возникла после резекции желудка, а у 5 - после ваготомии с пилоропластикой. Все больные были оперированы - у пациентов после предшествующей резекции была выполнена двусторонняя поддиафрагмальная ваготомия, а после ваготомии - резекция желудка. У всех пациентов отмечено полное выздоровление.

Аналогичные патологические синдромы развиваются и после органосохраняющих операций на желудке (различные виды ваготомии и пилоропластик), но большинство авторов считают, что частота их меньше, чем при резекции желудка. В случаях, когда операция выполняется по абсолютным или относительным показаниям, предпочтение отдается резекции желудка по одному из методов Бильрота.

Проксимальная резекция и гастрэктомия в отдаленные сроки после операций также приводят к серьезным патологическим синдромам, как в системе пищеварения, так и в нервной системе, и системе кроветворения. Отсутствие замыкательного кардиального жома у 80% больных, перенесших гастрэктомию и проксимальную резекцию желудка, приводит к синдрому регургитации желчи и съеденной пищи, что проявляется срыгиванием, изжогой, чувством жжения за грудиной.

Около трети оперированных больных страдают рефлюкс-эзофагитом, нарушением аппетита, демпинг-синдромом, гипогликемией, дисфагией, а также расстройством стула. По мере увеличения сроков после операции клинические проявления этих расстройств уменьшаются. У ряда больных развиваются стойкие гематологические расстройства, гиперхромная и пернициозная анемия.

Таким образом, постгастрорезекционные и постгастрэктомические синдромы весьма частые осложнения операций на желудке. Раннее выявление этих синдромов, установление причины их развития и определение лечебной тактики позволяют избавить большинство больных от тяжелых страданий, которые превышают таковые при заболевании, по поводу которого была выполнена операция.

## Литература

1. *Аскерханов Г.Р., Загаров У.З., ГаджиевА.С.* Болезни оперированного желудка. - М.: Медпрактика, 1999. - 152 с.

2. *Витебский Я.Д.* Клапанные анастомозы в хирургии пищеварительного тракта. - М.: 1988,- 112 с.

3. *Иванов Л.А.* Механизмы формирования постгастрорезекционных расстройств у больных, оперированных по поводу язвенной болезни и методы их коррекции: Автореф. дис.... д-ра мед.наук. - М. - 2000.

4. *Маят В.С., Панцырев ЮМ.* Хирургическое лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. - М., 1968.

5. *Михайлов А.П.* Сочетанные постгастрорезекционные синдромы: Автореф. Дис.... д-ра мед.наук. - СПб. - 2000.

6. *Панцырев ЮМ.* Патологические синдромы после резекции желудка и гастрэктомии. - М.: Медицина, 1973.

7. *Петров В.П., Бадуров Б.Ш., Хабурзания А.К.* Резекция желудка по Ру. - М.:ПИК ВИНИТИ, 1998.-212 с.

8. *Самсонов М. А., Лоранская Т.И..Нестерова А.П.* Постгастрорезекционные синдромы (патогенез, клиника, лечение). М.: Медицина, 1984. - 192 с.

9. *Buhl K., Lehnert T., Schtag P., Herfarth C.* Reconstruction after gastrectomy and quality of life/ /World J. Surg. - 1995. - Vol. 19, №4. - P. 558-564.

10. *Corsale /., Corsale C.* Restoration of duodenal transit in the surgical treatment o! postgastrectomy syndrome. The Soupault-Bucaille procedure//Minerva Chir. - 2000. - Vol. 55, №7-8. - P523-527.

11. *Hoshlkawa T., Denno R., Ura #., Yamaguchi K., Hirata K.* Proximal gastrectomy and jejunal pouch interposition: evaluation of postoperative symptoms and gastrointestinal hormone secretion//Oncol. Rep. - 2001. - Vol. 8, №6. - P1293-1299.

12. *Liedman B., Hugosson I., Lundell L.* Treatment of devastatingpostgastrectomy symptoms; the potential role of jejunal pouch reconstruction/ /Dig. Surg. - 2001. - Vol. 18, №3. - P.218-221.

13. *Modi Y, Arita T, Shimoda K, Yasuda K, Matsui Y, Inomata M, Kitano S.* Jejunal interposition to prevent postgastrectomy syndromes// Br. J. Surg. 2000. - Vol. 87, №11. - P. 1576-1579.

14. Noh SM. Improvement of the Roux limb function using a new type of «uncut Roux» limb// Am. J. Surg. - 2000. - Vol. 180, № 1. - P. 37-40.

15. *Scarplgnato C* The place of octreotide in the medical management of the dumping syndrome// Digestion.- 1996. - Vol.57, Suppl. 1. - P.l 14-118.

16. *Vecht J., tamers C.B., Masclee A.A.* Long-term results of octreotide-therapy in sever dumping syndrome// Clin. Endocrinol. (Oxf). - 1999. - Vol.51, №5. - P.619-624.

# Глава 5
# Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения

*М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов, В.А. Марчук*

Несмотря на стабильное снижение заболеваемости и летальности рак желудка по-прежнему остается крайне актуальной проблемой. Длительное время это грозное заболевание оставалось ведущей причиной смертности от онкологической патологии во всем мире. В последнее время, благодаря изменениям пищевого рациона, методикам приготовления и хранения пищи, частота этого заболевания в экономически развитых странах постепенно снижается [9,26]. Однако, несмотря на это, проблема выявления и лечения рака желудка на сегодняшний день остается высокоактуальной.

## Тактика хирургического лечения

С течением времени, несмотря на некоторые успехи комбинированных методов лечения, именно хирургический метод остается «золотым» стандартом при радикальном лечении злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, позволяющим надеяться на полное выздоровление.

Традиционно радикальные операции по поводу рака включали обязательное моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов. Впервые такой подход был предложен более 100 лет назад Hoisted при хирургическом лечении рака молочной железы. С тех пор это положение определяет стратегию онкохирургии в целом и тактику хирургического лечения рака желудочно-кишечного тракта различных локализаций в частности.

Понятие ***превентивной расширенной лимфодиссекции*** было впервые введено при хирургическом лечении рака желудка для обозначения операций, сопровождавшихся плановым удалением пораженного органа и зон регионарного метастазирования. Следует акцентировать внимание на том, что термин *«лимфодиссекция»,* являясь более емким, нежели термин *«лимфаденэктомия»,* включает моноблочное удаление не только лимфатических узлов, но и всего лимфатического аппарата (лимфатических сосудов с окружающей жировой клетчаткой) в пределах фасциальных футляров.

Именно это положение, обоснованное временем и опытом, является теоретической предпосылкой возможности выполнения радикальной операции при раке желудка путем удаления первичного очага с зонами возможного регионарного лимфогенного метастазирования. Причем первое положение - улучшение локального контроля со снижением возможности местного рецидива - также заключает в себе и другую предпосылку - возможность определения истинной распространенности процесса. Действительно, в случае широкого лимфогенного метастазирования, а также при других вариантах распространенности, можно с высокой степенью вероятности говорить о наличии субклинической диссеминации процесса. Это, с одной стороны, обусловлено возможностью нарушения фильтрации опухолевых клеток лимфатическими узлами

с распространением в системный кровоток, а с другой стороны, наличием экстраорганных лимфатических и прямых лимфатико-гематогенных шунтов, обусловливающих возможность ранней лимфо-гематогенной диссеминации. Однако при отсутствии данных о распространенности процесса достоверно оценить стадию заболевания, а также выполнить радикальное вмешательство возможно лишь при удалении зон регионарного лимфогенного метастазирования.

В литературе опубликованы результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований, позволяющих полноценно оценить истинную значимость расширенного объема лимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка. Большинство хирургических клиник поэтому ориентируется лишь на теоретическую эффективность моноблочного удаления первичного очага и зон возможного лимфогенного метастазирования, свои ощущения и многолетний опыт, а также данные об улучшении отдаленных результатов, публикуемые ведущими клиниками мира, в первую очередь японскими.

Впервые моноблочное удаление зон регионарного метастазирования с первичным очагом при раке желудка с целью улучшения отдаленных результатов было рекомендовано в начале 60-х годов D. Jinnai и соавт. [15]. С этого момента концепция радикальной расширенной лимфодиссекции при раке желудка как обязательный интегрированный этап операции стала применяться в Японии. Исследования по топографии, методологии и практической значимости расширенной лимфодиссекции легли в основу первого издания Основных правил по изучению рака желудка (General Rules for Gastric Cancer Study), вышедшего в свет в 1963 г. под редакцией Японского исследовательского общества по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer - JRSGC) [14]. Первое европейское издание на английском языке, доступное гастроэнтерологам, вышло лишь в 1995 г. и было основано на 12-й переработанной редакции Правил.

В настоящее время, на основании работ Japanese Gastric Cancer Association (JGCA, 1998) [13] детально описаны 20 групп регионарных лимфатических узлов (рис. 6.5.1), формирующих три последовательные (не в истинном понимании последовательности) этапа метастазирования от различных отделов желудка - N1 до N3:

- ПЕРВЫЙ ЭТАП: перигастральные лимфоколлекторы, расположенные в связочном аппарате желудка (№ 1-6),

- ВТОРОЙ ЭТАП: забрюшинные лимфатические узлы, расположенные по ходу ветвей чревного ствола (лимфатические узлы по ходу левой желудочной артерии (№ 7), общей печеночной артерии (№ 8a+p), чревного ствола (№ 9), в воротах селезенки (№ 10), по ходу селезеночной артерии (№ 11 p+d).

- ТРЕТИЙ ЭТАП: лимфатические узлы гепатодуоденальной связки (№ 12a+p+d), ретропанкреатодуоденальные (№ 13) лимфатические узлы по ходу верхней брыжеечной артерии (№ 14a+v), в корне брыжейки поперечной ободочной кишки по ходу средней ободочной артерии (№ 15), парааортальные лимфатические узлы, расположенные на различном

**Рис. 6.5.1. Схема регионарных лимфатических узлов желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1998).**

**Рис. 6.5.2. Этапы развития хирургии рака желудка (Maruyama K., 1993)**

уровне брюшной аорты (№ 16а1-а2, Ы-Ь2).

Необходимо сделать ремарку, что для различных локализаций первичной опухоли в желудке лимфатические узлы, даже в пределах одной группы, могут относиться к различным этапам метастазирования, что определяется эмпирически, на основании исследования отдаленных результатов хирургического лечения [20, 211.

На основании классификации с учетом исследований по результатам выживаемости [1, 30] вовлечение лимфатических коллекторов №1-№2 рассматривается как регионарное метастазирование, тогда как вовлечение лимфатических узлов № 3 - как отдаленное метастазирование.

Различные варианты лимфодиссекции нашли свое отражение в классификации объема вмешательства. Согласно этой классификации, вариант лимфодиссекции классифицируется на основании последнего удаляемого этапа метастазирования (табл. 6.5.1).

Следует отметить, что на сегодняшний день данная классификация степени радикальности выполняемой лимфодиссекции применима лишь для японских и нескольких специализированных европейских и американских клиник, так как в большинстве публикаций лимфодиссекция D2 уже рассматривается как расширенная.

Впервые сравнительный анализ результатов расширения объема лимфодиссекции на ретроспективном материале был выполнен M. Mine и соавт. [24]: авторы исследования отметили некоторое улучшение отдаленных результатов при выполнении расширенной лимфодиссекции, особенно при выявлении лимфогенных метастазов (табл. 6.5.2).

В подобном исследовании, выполненном Y. Kodama и соавт. [16] десятилетием позднее, авторы также отмечают улучшение отдаленных результатов при сравнении расширенных операций D2-D3 со стандартным (ограниченным) объемом лимфодиссекции D0-D1 (табл. 6.5.3).

По данным одного из ведущих специалистов по вопросам расширенной лимфодиссекции проф. K. Maruyama [23], к началу 90-х годов отработка методологических приемов выполнения расширенной лимфодиссекции позволила значительно улучшить отдаленные результаты лечения (диаграмма). Несмотря на расширение объема

*Таблица 6.5.1*

**Тип хирургического вмешательства на основании объема лимфодиссекции**

| Тип вмешательства | Объем лимфодиссекции | | |
|---|---|---|---|
| | N1 | N2 | N3 |
| Стандартная гастрэктомия 01 | + | - | - |
| Стандартная радикальная гастрэктомия D2 | + | + | |
| Расширенная радикальная гастрэктомия D3 | + | + | + |

*Таблица 6.5.2*

**5-летняя выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции**

| Лимфодиссекция | Метастазы - | Метастазы + |
|---|---|---|
| D0-D1 | 49% | 10% |
| D2-D3 | 53% | 21% |

*Таблица* 6.5.3

**5-летняя выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции**

| Лимфодиссекция | Количество пациентов | N- | N+ | Общая 5-летняя выживаемость | Достоверность |
|---|---|---|---|---|---|
| D0-D1 | 254 | 73% | 10% | 33% | p< 0,001 |
| D2-D3 | 454 | 81% | 21% | 58% | |

вмешательства и увеличение резектабельности до 95%, отмечено стабильное снижение послеоперационной летальности до 0,4%.

На ежегодном Конгрессе JRSGC в 1992 г. были проанализированы отдаленные результаты лечения более 61 тыс. больных раком желудка, получавших хирургическое лечение в 98 институтах страны [31]. Отдаленные результаты проанализированы о стадиям заболевания. Анализ результатов продемонстрировал, что:

- при I стадии без метастазов в лимфатические узлы наиболее хорошие результаты отмечены в группе стандартных D2 и расширенных D3 радикальных гастрэктомий (соответственно по 92,4%), однако также возможно выполнение радикальной резекции (88,1%). При выполнении стандартной радикальной гастрэктомии (СРГ) D1 отмечена наиболее низкая 5-летняя выживаемость — 74,0%;
- при II стадии достоверно лучшие результаты 5-летней выживаемости отмечены при выполнении стандартной и расширенной радикальной лимфодиссекции (соответственно 76,8 и 75,9%), чем при выполнении (СРГ) (52,5 и 66,1 % соответственно);
- при III стадии более чем двукратное достоверное улучшение 5-летней выживаемости отмечено после стандартных и расширенных радикальных операций (45,7 и 47,7% соответственно), чем после (СРГ) (24,6%);
- при III стадии наиболее хорошие отдаленные результаты отмечены после выполнения расширенных радикальных гастрэктомии (РРГ) D3;
- наиболее четкими показаниями к выполнению РРГ D3 являются:

1) инвазия серозной оболочки;

2) метастазы в лимфатические коллекторы II порядка.

Поданным K. SawaiH соавт. [31], 5-летняя выживаемость после выполнения РРГ при метастазах в N2 составляет 41,8%, что значительно лучше, чем при выполнении СРГ 21,2% (p<0,05).

Схожие данные о преимуществах выполнения расширенных операций над стандартными, особенно при диффузно-инфильтративных опухолях, выходе процесса на серозную оболочку и метастазах в забрюшинные, включая и парааортальные, лимфатические узлы опубликованы в ряде работ, преимущественно из клиник Японии [11, 19,25].

С учетом накопленного опыта ведущих клиник, занимающихся проблемой хирургического лечения рака желудка, в плане значительного улучшения отдаленных результатов лечения при удовлетворительных непосредственных результатах в Японии объем лимфодиссекции D2 *считается стандартным.*

Несмотря на значительные успехи развития хирургического лечения рака желудка в Японии европейские и американские хирургические школы к началу 90-х годов находились лишь на этапе отработки идеологии и методологии расширенны раций. Однако последовательность в работах японских исследователей, отсутствие достоверного улучшения отдаленных результатов при использовании различных вариантов комбинированного лечения с неоадъгавантной и адъювантной химиотерапией явились промоторами для активизации хирургической тактики лечения рака желудка.

Одним из наиболее достоверных исследований результатов расширенной лимфодиссекции с большой репрезентативной выборкой является анализ, выполненный F. Paccelli и соавт. [28]. На проспективном материале авторы отметили улучшение отдаленных результатов лечения при выполнении расширенных операций с D2-D3 лимфодиссекцией (табл. 6.5.4).

Схожие результаты были получены немецкой группой по изучению рака желудка (German Gastric Cancer Study Group) в проспективном исследовании, включавшем более 1,5 тыс. пациентов (табл. 6.5.5) [32]. Согласно терминологии авторов, при раке желудка перигастральнаялимфодиссекция D1 обозначается как ограниченная лимфодиссекция, тогда как расширенная лимфодиссекция D2 обозначается как полная либо радикальная. Критерием выполнения радикальной расширенной операции, по мнению авторов, является удаление более чем 25 лимфатических узлов. Следует отметить, что, на наш взгляд, числовая характеристика выполнения расширенной лимфодиссекции может применяться при характеристике вмешательства, однако не должна определять характер операции.

Согласно материалам исследования немецких авторов был сделан вывод об *эффективности расширенной лимфодиссекции у пациентов II и IIIA стадий.* Однако при массивном прорастании серозной оболочки и метастазов в лимфоколлекторы N2 расширенная лимфодиссекция не улучшает отдаленных результатов лечения, что в некоторой степени согласуется с приведенными выше материалами японских авторов.

С течением времени многие исследователи стали отмечать низкую достоверность нерандомизированных исследований с включением ретроспективных данных в связи со сравнением результатов хирургической деятельности в разные периоды развития медицинских технологий. Другим фактором, снижающим достоверность оценки результатов расширенных операций при сравнении со стандартными, является феномен «миграции стадии» в группе расширенных операций. Этот феномен, или феномен Will Rogers, является следствием более достоверного стадирования распространенности процесса

*Таблица 6.5.4*

| Объем лимфодиссекции | Число пациентов | Стадия I | Стадия II | Стадия Ш, p-0,02 | Общая, p»0,01 |
|---|---|---|---|---|---|
| D1 | 121 | 82% | 58% | 30% | 50% |
| D2-D3 | 117 | 86% | 66% | 49% | 65% |

*Таблица 6.5.5*

| Объем лимфодиссекции p-NS | Число пациентов | Стадия IA | Стадия IB | Стадия II p-0,01 | Стадия ША p-0,03 | Стадия ШВ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 01 | 558 | 87% | 72% | 27% | 25% | 28% |
| D2 | 1096 | 86% | 69% | 55% | 38% | 18% |

в группе расширенных операций, что делает прогноз в этой группе пациентов более достоверным.

К сожалению, в Японии до сих пор не опубликованы проспективные рандомизированные исследования по отдаленным результатам стандартной и расширенной лимфодиссекции. Во многом это объясняется стандартизацией расширенной лимфодиссекции как обязательного элемента радикального хирургического лечения рака желудка, что находит свое отражение в низких цифрах послеоперационных осложнений и летальности и более чем удовлетворительных отдаленных результатах лечения. По мнению большинства японских авторов, уменьшение объема лимфодиссекции a priori переводит вмешательство в разряд паллиативного, что неэтично по отношению к пациентам.

Однако в западноевропейских странах была проведена серия многоцентровых проспективных рандомизированных исследований по изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Результаты рандомизированных исследований D.M. Dent и соавт. [6], а также S.C. Robertson и соавт. [29] из-за маленьких сравнительных групп пациентов, высокой частоты непосредственных осложнений и летальности, а также некоторых статистических неточностей не могут претендовать на достоверность выполненного анализа. Так, по данным S.C. Robertson, в группе расширенных операций в 50% случаев выявлен тюддиафрагмальный абсцесс в ложе удаленной селезенки, у 10% выявлена несостоятельность пищеводных соустий. Послеоперационные осложнения потребовали в 20% выполнения экстренных релапаротомий. На наш взгляд, в обоих исследованиях не корректно определены показания для выполнения расширенных операций, а количество удаленных лимфатических узлов по группам не совсем соответствует критериям расширенной лимфодиссекции.

На II Международном конгрессе по раку желудка (Munich, Germany, 1997) были опубликованы результаты проспективного рандомизированного многоцентрового исследования, проведенного Голландской группой по изучению рака желудка [2]. Целью исследования был сравнительный анализ стандартных D0-D1 и расширенных D2 операций по непосредственным и отдаленным результатам. Исследование включало репрезентативную выборку 711 пациентов - 380 выполнены стандартные, а 331 - расширенные вмешательства.

Статистический анализ материалов исследования показал, что расширенные операции сопровождаются значительным увеличением непосредственных осложнений (43% против 25%) и летальности (10% против 4%). Анализ 3-летних результатов не продемонстрировал увеличения выживаемости в группе расширенных операций - 60% D1 против 55% D2.

Подробный анализ материалов рандомизированного исследования Голландской группы по изучению рака желудка был представлен на III Международном конгрессе по раку желудка (Seoul, Korea, 1999) в обзорной лекции, сделанной руководителем отделения абдоминальной онкологии Национального института рака (Tokyo, Japan), проф. M. Sasako [34]. Целесообразно отметить, что M. Sasako являлся консультантом исследования Голландской группы.

По мнению M. Sasako, основными недостатками представленных исследований, несмотря на очень хорошую организацию и подробный статистический анализ, не позволяющими рассматривать данные исследования как достоверные, являются:

- большое количество участвующих в исследовании клиник (многоцентровое исследование), что обусловливает большое количество участвующих в протоколе хирургов, и, как следствие, снижение индивидуального опыта каждого отдельного хирурга

(поданным автора, некоторые хирурги выполняли не более 5 расширенных операций в год, что является неадекватным);

-отсутствие индивидуальной специализации некоторых хирургов, участвующих в протоколе, по проблеме расширенных операций при раке желудка. Этот фактор несет в себе несколько негативных последствий и в первую очередь ухудшение непосредственных результатов за счет повышения хирургических осложнений, частоты повторных операций и летальности в группах расширенных операций. Во многом это обусловлено отсутствием стандартизации выполняемых вмешательств. Как один из отрицательных факторов M. Sasako приводил такую деталь, как использование сшивающих аппаратов во всех случаях формирования пищеводных анастомозов, несмотря на индивидуальные особенности. Это обусловлено отсутствием опыта формирования ручного шва пищеводного соустья;

- снижение истинной радикальности вмешательств в связи со снижением количества удаляемых лимфоколлекторов и, как следствие, повышение вероятности оставления метастатически измененных узлов и ранний рецидив заболевания. По данным A.M.G. Bunt и соавт. [3,4], в Голландском протоколе среднее количество удаляемых при расширенных вмешательствах лимфоколлекторов первого этапа метастазирования (N1) составляло 13, а второго этапа (N2) 11 узлов. В противоположность этому количеству хирургом-консультантом (Sasako M.) при расширенных операциях в среднем удалялось 35 узлов первого (N1) и 25 узлов второго (N2) этапов метастазирования.

Следует сделать оговорку, что использование неконкретных формулировок относительно характера лимфодиссекции («адекватная» или «вселимфоколлекторы») на современном этапе развития онкохирургии рака желудка должно быть заменено на количественную характеристику удаленных лимфатических узлов.

Отсутствие в некоторых вмешательствах стандартизации выполняемой процедуры: так, не у всех больных с экстирпациями желудка выполнялась спленэктомия, что можно рассматривать либо как некоторое отступление от японской методологии расширенной гастрэктомии D2, либо как включение в эту группу органосохраняющих расширенных операций D2. В первом случае такое отступление неизбежно может отразиться на отдаленных результатах лечения, а во втором случае повлияет на статистический анализ в результате объединения пациентов различных групп.

Последнее положение об отсутствии гомогенности в анализируемых группах в Голландском протоколе косвенно подтверждается последующими данными о выживаемости, опубликованными вначале на III (Seoul, Korea, 1999), а затем и на IV (New-York, USA, 2001) международных конгрессах по раку желудка. Так, по материалам H. Hartgrink [10], основанным на материалах Голландского протокола, отмечается улучшение отдаленных результатов лечения в группе с D2 лимфодиссекцией при наличии метастазов в лимфоколлекторы первого этапа метастазирования (N1), т.е. при II и IIIa стадиях. Причем достоверно лучшие отдаленные результаты лечения были получены в группе пациентов с сохранением поджелудочной железы и селезенки, т.е. при выполнении органосохранных вмешательств с лимфодиссекцией D2.

Таким образом, становится очевидным, что отсутствие улучшения отдаленных результатов в группе расширенных операций во многом объясняется небольшим опытом, а также техническими и тактическими упущениями.

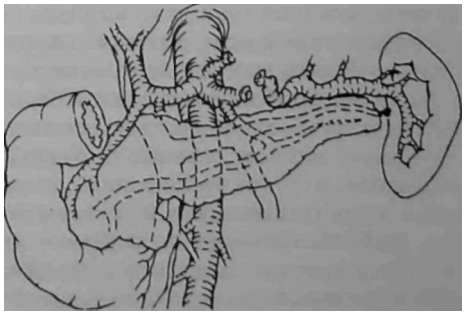
На IV Международном конгрессе по раку желудка (New-York, USA, 2001) на Консенсусной конференции, посвященной проблеме расширенной лимфодиссекции при хирургическом лечении рака желудка, большинство участников отмечали улучшение результатов за счет снижения частоты локорегионарного рецидива заболевания и увеличения 5-летней выживаемости.

В заключение председатель Консенсусной конференции проф. M.F. Brennan (Президент IV Международного конгресса по раку желудка) отметил, что при отработке методики в специализированных центрах непосредственные результаты сопоставимы с результатами стандартных вмешательств, а отдаленные результаты приближаются к данным Японской ассоциации по раку желудка (JGCA). С учетом накопленного опыта лимфодиссекция D2 является достаточно безопасной процедурой и должна стать обязательным элементом хирургического лечения рака желудка.

Одним из наиболее перспективных направлений развития хирургии рака желудка является разработка органосохранных вмешательств с расширенной лимфодиссекцией. Причем в первую очередь это определяется стремлением улучшить показатели непосредственных осложнений и летальности при выполнении этих достаточно травматичных вмешательств. По мнению одного из исследователей, одним из наиболее значимых факторов риска развития осложнений в послеоперационном периоде является необходимость выполнения резекции поджелудочной железы. Это обусловлено тем, что в случаях выполнения резекции поджелудочной железы в высоком проценте случаев хирург может столкнуться со специфическим осложнением, связанным с высокими протеолитическими свойствами сока поджелудочной железы - формированием наружной панкреатической фистулы. Другим фактором, осложняющим послеоперационный период и ухудшающим качество жизни пациентов, является нарушение толерантности к глюкозе вплоть до развития инсулинзависимого сахарного диабета.

Эти факторы побудили хирургов разрабатывать дополнительные методики с целью выполнения адекватной лимфодиссекции бассейна селезеночной артерии наряду со снижением травмы поджелудочной железы. Для этого была разработана методика [12, 22] резекции селезеночной артерии на протяжении со спленэктомией без резекции тела и хвоста поджелудочной железы.

Однако при выполнении такого объема вмешательства с деваскуляризацией хвостовых отделов поджелудочной железы неминуемо возникают очаги ишемии с возможностью развития панкреатита и даже панкреонекроза и последующим формированием панкреатической фистулы. Этот фактор определяет необходимость соблюдения правил, позволяющих максимально сохранить кровоснабжение поджелудочной железы и снизить частоту деструктивных панкреонекрозов. Для этого необходимо проследить отхождение от селезеночной артерии дорсальной (задней) нисходящей артерии в сторону поджелудочной железы, образующей «аркаду Кирка» (Kirk arch) и поперечную панкреатическую артерию, через которую происходит компенсация кровотока в дистальных отделах железы. При этом селезеночная вена выделяется и пересекается дистальнее хвоста поджелудочной железы, с целью адекватного оттока от всей ткани железы. Селезенка удаляется единым блоком с желудком (рис. 6.5.2).



протяжении.

Следует отметить, что ангиографические исследования показали достаточную степень вариабельности отхождения дорсальной артерии поджелудочной железы от селезеночной артерии (30%); от общей печеночной артерии (40%); от верхней брыжеечной артерии (22%), а также от других сосудов в 8% наблюдений [7J.

Публикации последних лет [5, 8, 27] позволяют отметить, что методика расширенной гастрэктомин с резекцией селезеночной артерии на протяжении является достаточно безопасной, позволяя полностью удалять лимфатический коллектор №1 Id с низким риском непосредственных послеоперационных осложнений и удовлетворительными отдаленными результатами, даже превосходящими результаты расширенно-комбинированных вмешательств с гемипанкреато-спленэктомией.

## Заключение

Таким образом, на основании опыта выполнения расширенных операций и анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения можно констатировать, что:

- рак желудка характеризуется ранним лимфогенным метастазированием в регионарные лимфатические узлы уже при прорастании опухоли в подслизистый слой, появлением прыгающих метастазов в лимфатические коллекторы 2-го и даже 3-го этапов метастазирования;
- достоверное стадирование истинной распространенности процесса возможно лишь при выполнении расширенной лимфодиссекции с обязательным исследованием удаленного препарата на основании схемы этапности лимфогенного метастазирования различных отделов желудка;
- отработка элементов расширенных операций, а также оптимизация ведения послеоперационного периода позволяют значительно снизить послеоперационные осложнения и летальность в группе расширенных операций;
- увеличение объема хирургического вмешательства за счет расширения границ выполняемой диссекции позволяет улучшить отдаленные результаты, преимущественно за счет локализованных стадий заболевания.

Во многих случаях, например при широком лимфогенном метастазировании с поражением забрюшинных лимфоколлекторов, большой площади выхода процесса на серозную оболочку желудка, некоторых формах роста опухоли (диффузно-инфильтративный рак типа linutis plastica - Боррманн IV) выполнение лимфодиссекции D2 не улучшает отдаленные результаты лечения. Эти больные быстро погибают на фоне локорегионарного прогрессирования процесса в забрюшинных парааортальных лимфоколлекторах, внутрибрюшного рецидива либо генерализации с поражением отдаленных органов. Некоторое улучшение результатов лечения в этой группе больных возможно при выполнении расширенно-комбинированных операций с принципиальной превентивной комбинированной резекцией и даже эвисцерацией органов верхнего этажа брюшной полости с выполнением расширенной забрюшинной и парааортальной лимфодиссекцией D3. На сегодняшний день с учетом стандартизации методологии лимфодиссекции D2 именно операции с забрюшинной парааортальной лимфодиссекцией D3 следует рассматривать как расширенные. В настоящее время в Японии в Национальном онкологическом центре (NCCC, Tokyo, Japan) начато многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности выполнения расширенной лимфодиссекции D3 в радикальном хирургическом лечении рака желудка [33].

В последнее время в литературе встречаются публикации об эффективности комбинированного подхода влечении рака желудка. Так, на IV Международном конгрессе по раку желудка (2001) были опубликованы данные Memorial Sloan Kettering Cancer Center об улучшении безрецидивной и общей выживаемости при проведении послеоперационной химиолучевой терапии рака желудка после радикального и условно-ра-(дикального хирургического лечения R0 [17, 18]. Однако, по мнению самих авторов,

основным принципиальным компонентом комбинированной схемы лечения является именно хирургический метод, который должен выполняться с удалением зон регионарного лимфогенного метастазирования D2. Это положение является ключевым при планировании комбинированных протоколов, ведь общий успех во многом, если не во всем, определяется основным компонентом, позволяющим провести радикальное лечение, - хирургическим.

Все вышеизложенные факты позволяют рассматривать операции в объеме D2 как стандартные вмешательства в хирургическом лечении рака желудка. После отработки методологии выполнения расширенных операций и тактики ведения послеоперационного периода целесообразным следует считать проведение проспективных рандомизированных исследований в достоверных группах больных с целью выявления преимуществ и недостатков различных вариантов расширенных и расширенно-комбинированных операций.

## Литература


1. *Aiko T., Sasako M.* The new Japanese classification of gastric carcinoma: Points to be revised // Gastric Cancer. - 1998.-Vol. 1.- P. 25-31.

2. *Bonenkamp J.J., Van De Velde C.J.H., Hermans J.* Randomized trial of extended lymph node dissection for gastric cancer. / Siewert J.R. Roder JD Progress // Gastric Cancer Res. - Monduzzi Editore. - 1997. - P. 1111-1121.

3. *Bunt A.M. G., Hogendoorn P.C.W., vande Velde C.J.H. etal.* Lymph Node Staging Standards in Gastric Cancer / / J. Clin. Oncol. - 1995. - Vol. 13, 9. - P. 2309-2316.

4. *Bunt A.M.G., Hermans J., van de Velde C.J.H. et al.* Lymph Node Retrival in a Randomized Trial on West-Type Versus Japanese-Type Surgery in Gastric Cancer / / J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14,8.-P. 2289-2294.

5. *Doglietto G.B., Pacelll F., Caprino P. et al.* Pancreas - preserving Total Gastrectomy for Gastric Cancer / / Arch, of Surg. - 2000. - Vol. 135. - P. 1.

6. *Dent D.M., Madden M.V., Price S.K.* Randomized comparison of Rl and R2 gastrectomy for gastric carcinoma// Brit. J. Surg. - 1988.- Vol. 75.-P. 110-112.

7. *Furukawa H., Hlratsuka M. Iwanaga T.* Extended Surgery - Left Upper Abdominal Exenteration plus Appleby's method for Type 4 Gastric Carcinoma // Ann. Surg. Oncol. - 1997. - Vol.4.-P. 209-214.

8. *Furukawa H., Hlratsuka M.Jshikawa O. et al.* Total Gastrectomy with Dissection of Lymph Nodes Along the Splenic Artery: a Pancreas - Preserving Method / / Ann. Surg. Oncol. - 2000. - Vol. 7(9).-P. 669-673.

9. 8th General Meeting of the WHO-CC for primary prevention, Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. - New-York, USA, April 29, 2001.

10. *Hartgrlnk H.H., van de Velde C.J.H.* On behalf of the Dutch Gastric Cancer Group. Update of the Dutch Dl vsD2 Gastric Cancer Trial. Symposium S 47 (p. 665), 4th International Gastric Cancer Congress. - New-York, USA, April 29 - May 2, 2001.

11. *Inada T., Ogata У', Ozawa I. et al.* Long-term postoperative survival of a gastric cancer patient with numerous para-aortic lymph node metastases / / Gastric Cancer. - 1999. - Vol. 2. - P. 235-239.

12. *Iwanaga T., Taniguchi K., Koyama H., Furukawa H.* Indications and method of total gastrectomy with preserving pancreas and splenectomy for gastric carcinoma // Shokakigeka. - 1982. - Vol. 5. - P. 59-76 (in Japanese).

13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classifiction of Gastric Carcinoma. - 2nd English edition //Gastric Cancer. - 1998.-Vol. 1.-P. 10-25.

14. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The general rules for gastric cancer study / / Jpn.J. Surg. - 1963.-Vol. 16.-P. 121-123.

15. *Jinnai D., Та нака S.* Technique of extended radical operation for gastric cancer // Geka Chiryo. - 1962. - Vol. 7. - P. 316-324.

16. *Kodama Y., Sugimachi K., Soejima K., Inokuchi K. et al.* Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach World J. Surg. - 1981. - Vol. 5. - P. 241-248.

17. *Macdonald J.S.* Gastric Cancer. Ivth International Gastric Cancer Congress. - Monduzzi Editore. - 2001. - P . 69-77.

18. *Macdonald J.S., Smalley S., Benedetti J. et at.* Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival and overall survival in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. Results of intergroup study INT 0116 (SWOG 9008). Fvth International Gastric Cancer Congress. - 2001. - Abstr., S. 43. - P. 661.

19. *Maeta M., Saito H., KondoA. et al.* Effects of super-extended paraaortic lymphadenectomy (PAL) on biological responses in totally gastrectomized patients with T3 or T4 gastric cancer / / Gastric Cancer. - 1998. -Vol. 1.- P. 57-63.

20. *Maruyama K., Sasako M., Klnoshlta T., Okajlma K.* Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery in Gastric Cancer. (Nishi M. Ed.). - Tokyo: Springer-Verlag, 1993.-P. 293-306.

21. *Maruyama K., Sasako M., Klnoshlta T., Sano T., Ratal H.* Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph node dissection. Lungenbeck's //Arch. Surg. - 1999. -Vol. 384. - P. 149-157.

22. *Maruyama K., Sasako M., Klnoshlta T.* Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer / / World J. Surg. - 1995. - Vol. 19. - P. 532-536.

23. *Maruyama K., Sasako M., Klnoshlta T. Okajlma K.* Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery // Nishi M., Ichikawa H., Nakajima T., Maruyama K., Tahara E. - Gastric cancer: Springer-Verlag, 1993. - P. 293-306.

24. *Mine M., Majlma S., Harada M., Etanl S.* End results of gastrectomy for gastric cancer: Effect of extensive lymph node dissection // Surgery. - 1970. - Vol. 68. - P. 753-758.

25. *Natsugoe S., Nakashlma S.,Matsumoto M.etal.* Paraaortic lymph node micrometastasis and tumour cell microinvolvement in advanced gastric carcinoma / / Gastric Cancer. - 1999. - Vol. 2. - P. 179-185.

26. Neugut A.I., Hayek M., Howe G. Epidemiology of gastric cancer // Semin. Oncol. - 1995.-Vol.23.-P. 281-291.

27. *Pacelll F.,Papa V., Doglietto O.B.* Pancreas - preserving Total Gastrectomy for Gastric Cancer. In Ivth International Gastric Cancer Congress. - Monduzzi Editore 2001. - P. 979-984.

28. *Paccelll F., Doglietto G.B., Bellantone R.* Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: A comparative study of 320 patients // Brit J. Surg. - 1993. - Vol. 80. - P. 1153-1156.

29. *Robertson C.S., Chung S.C.S., Woods S.D.S. et al.* A prospective randomized trial comparing Rl subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer // Ann. Surg. - 1994. -Vol.220.-P. 176-182.

30. *Sasko M., McCulloch P., Klnoshlta T., Maruyama K.* New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer // Brit. J. Surg. - 1995. - Vol. 82. - P. 346-351.

31. *Sawai K., Takahashl T., Suzuki H.* New trends in surgery for gastric cancer // Jap. J. Surg. Oncol. - 1994. - Vol. 56. - P. 221 -226

32. *Slewed J.R., Bottcher K., RoderJ.D. et al.* Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group // Brit. J. Surg. - 1993. - Vol.80.-P. 1015-1018.

33. *Sano T., Sasako M.* For the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) «Randomized controlled trial to evaluate para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG 9501 )•> Ivth International Gastric Congress, 2001. - Abstr., S. 45, p. 663.

# Глава 6
# Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением

*Б. А. Бердов, В.Ю. Скоропад, К.В. Пахоменко, Г.А. Хичева*

## Актуальность проблемы

Несмотря на устойчивое снижение заболеваемости, рак желудка сохраняет одно из ведущих мест. В структуре онкологической патологии населения России на него приходится 12,7% всех злокачественных новообразований, а по показателю смертности рак желудка занимает второе место (16,7%). Наибольшее число больных к началу лечения имеет местно-регионарное распространение процесса.

Основным и, как правило, единственным, методом лечения рака желудка является хирургический. Однако радикальность большинства операций носит условный характер, что находит свое отражение в неудовлетворительных результатах лечения. Так, в течение 5 лет после радикальных операций 20-50% больных с локализованными (T1-2 N0), 40-90% больных с местнораспространенными опухолями (T3-4 N1-2) умирают от прогрессирования заболевания. Пути улучшения отдаленных результатов лечения рака желудка многие авторы связывают с разработкой комбинированных методов лечения.

Цель предоперационного облучения состоит в снижении биологического потенциала опухолевых клеток и тем самым повышении абластичности хирургического вмешательства, а также в воздействии на субклинические метастазы. Несмотря на более чем 50-летнюю историю развития метода и полученные рядом авторов положительные результаты, до настоящего времени многие вопросы этой проблемы находятся в состоянии дискуссии: параметры курса, продолжительность, величина суммарной очаговой дозы и метод ее фракционирования. Преимущество комбинированного лечения с применением лучевой терапии перед хирургическим методом не является общепризнанным.

В связи с относительной радиорезистентностью железистого рака и низкой толерантностью окружающих желудок органов, подведение достаточных для подавления опухолевого роста доз ионизирующего излучения к органам верхнего этажа брюшной полости посредством традиционных методов лучевой терапии не представляется возможным. Для преодоления этого ограничения была предложена интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая заключается в однократном облучении во время оперативного вмешательства пучком ускоренных электронов «ложа» опухоли и зоны регионарного лимфогенного метастазирования. Преимуществом ИОЛТ является возможность прецизионного облучения мишени, а также исключения нн-тактных радиочувствительных структур: культи пищевода/желудка и двенадцатиперстной кишки; тонкой и поперечноободочной кишки; общего желчного протока. Это позволяет резко уменьшить вероятность развития лучевых осложнений.

В связи с новизной, технической и методической сложностью проведения I до настоящего времени не существует стандартизованных подходов к ее выполнению. Важной практической задачей является разработка и создание комплекса технических средств, необходимых для осуществления ИОЛТ. Крайне противоречивы данные о переносимости ИОЛТ в сочетании с различными по объему оперативными вмешательствами, частоте развития и тяжести непосредственных и отдаленных осложнений. Не исследована возможность сочетания предоперационного фракционированного облучения и ИОЛТ. Актуальной научной и практической задачей является изучение прямого и опосредованного действия высоких однократных доз ионизирующего излучения как на органы и ткани, непосредственно попадающие в поле облучения, так и на другие жизненно важные системы организма.

## Характеристика больных. Методы диагностики и лечения

Исследование осуществлялось в МРНЦ РАМН с 1974 по 1998 г. и основано на изучении результатов обследования, лечения и последующего наблюдения за 448 радикально оперированными больными раком желудка.

Для установления диагноза рака желудка, определения локализации, гистологического строения и степени распространенности опухолевого процесса использовали следующие виды исследований: рентгенографию желудка, фиброгастроскопию с биопсией, трансабдоминальное ультразвуковое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию, эндосонографию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рентгенографию легких, различные радионуклидные методики и другие.

В зависимости от метода лечения больные были включены в следующие группы:

1. Комбинированное лечение с интенсивно-концентрированным курсом предоперационного облучения (суммарная очаговая доза 20 Гр за 5 дней) - 112 больных.
2. Комбинированное лечение с интенсивно-концентрированным курсом предоперационного облучения в условиях радиосенсибилизации метронидазолом - 46 больных.
3. Комбинированное лечение с предоперационным облучением методом динамического фракционирования дозы (суммарная очаговая дозы 25 Гр за 11 дней) - 149 больных.
4. Комбинированное лечение с предоперационным облучением метода динамического фракционирования дозы (суммарная очаговая дозы 27 Гр за 11 дней) и ИОЛТ (однократная доза 20 Гр) - 43 больных.
5. Хирургическое лечение - 98 больных.

Во всех группах преобладали больные мужского пола; возраст колебался от 19 до 79 лет, составив в среднем 53-56 лет. Для оценки эффективности интенсивно-концентрированного предоперационного облучения изучены результаты лечения 167 больных, из которых 112 больным проведено комбинированное и 55 - хирургическое лечение. В рамках этого исследования 105 больных были разделены на группы сравнения методом рандомизации. Сравниваемые группы не имели существенных различий по таким признакам, как пол, возраст, гистологическое строение и форма роста опухоли, категории T, N и M, стадия процесса, но различались в зависимости от локализации опухоли. У больных, леченных комбинированным методом, опухоль наиболее часто локализовалась в верхней трети (48%), а у больных, леченных хирургическим методом, - в нижней и средней третях желудка (67%).

Возможности усиления лучевого воздействия на опухоль были исследованы путем введения в схему концентрированного курса предоперационного облучения сенсибилизатора гипоксических клеток - метронидазола. Метронидазол вводили за 4 ч до 1, 3 и 5 сеансов облучения перорально в дозе 4-6 г/м$^2$. У больных этой группы опухоль наиболее часто локализовалась в нижней трети желудка (42%), имела строение средне- и низкодифференцированной аденокарциномы (62%), инфильтративный и смешанный тип роста (63%). У 31 (67%) больного опухоль не выходила за пределы стенки желудка, морфологически подтвержденные метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место у 18 (39%) больных.

Методика динамического фракционирования дозы была разработана с учетом различий в клеточной кинетике нормальных тканей и опухоли в процессе лучевой терапии. Режим облучения определялся, исходя из радиобиологических предпосылок посредством математического моделирования. Суммарная очаговая доза 25 Гр подводилась за 11 дней, включая два выходных дня после первого и перед последним сеансами облучения: все фракции подводились за 2 сеанса с интервалом 4-5 ч (табл. 6.6.1).

Преобладающей локализацией опухоли были средняя и нижняя трети (69%); у 1 /4 больных опухоль поражала проксимальные отделы желудка. Среди гистологических форм рака желудка чаще встречалась умеренно- и низкодифференцированнаяаденокарцинома (54%), а также перстневидноклеточный рак (27%). Ранний рак желудка был выявлен у 30 (20%) больных. Среди распространенных форм рака желудка преобладали больные с инфильтративным типом роста опухоли (45%). У 97 (65%) больных опухоль располагалась в пределах стенки желудка; метастазы в регионарные лимфатические узлы имели место у 36 (24%) больных.

В рандомизированное исследование по оценке эффективности ИОЛТ было включено 86 больных, из них 43 проведено комбинированное лечение с пред- и интраоперационным облучением (1-я группа) и 43 -хирургическое лечение (2-я группа). Опухоль поражала проксимальные отделы желудка с одинаковой частотой в обеих группах - 28%, в половине случаев распространяясь на пищевод. Локализация опухоли в средней трети желудка чаще наблюдалась у больных 1-й группы (44%), а нижней трети - у больных 2-й группы (44%). Среди гистологических форм рака желудка в обеих группах преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки. В 1-й группе преобладали больные со II стадией, во 2-й группе с I, И и III стадиями заболевания наблюдались практически с одинаковой частотой. В целом группы не имели статистически достоверных отличий ни по одному из прогностически важных факторов.

Предоперационное облучение больных раком желудка проводили на гамма-терапевтических установках типа «Рокус» и «Агат Р» и на ускорителе электронов Philips SL 20 с использованием фотонного излучения в статическом режиме с двух встречных полей размерами 8-16 х 8-17 см. В поле облучения включали первичную

*Таблица 6.6.1*

**Методика предоперационного облучения больных раком желудка методом динамического фракционирования дозы**

| **Фракции** | Пт | Сб | **Вс** | **Пн** | **Вт** | **Ср** | **Чт** | **Пт** | **Сб** | Вс | **Пн** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-я фракция | 4 | - | - | 3,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | - | - | 3,5 |
| 2-я фракция | 3 | - | - | 1,5 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | - | 1.5 |
| Дневная очаговая доза | 7 | - | - | 5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | - | - | 5 |

оль и 4-5 см тканей от определяемой границы опухоли, перигастральные лимфатические узлы, лимфатические коллекторы в области чревного ствола и его ветвей.

Оперативное вмешательство выполняли в течение 5 дней после концентрированного облучения и в течение 3 дней после облучения методом динамического фракционирования дозы. Выбор вида и объема операции осуществляли в соответствии с общепринятыми принципами; использовали гастрэктомию, дистальную и проксимальную субтотальную резекцию желудка.

Доза ИОЛТ во всех случаях, согласно протоколу, составила 20 Гр. Энергия пучка ускоренных электронов варьировала от 8 до 15МэВ и у 29(67%) больных составила 12 МэВ; размер поля облучения - от 6 до 10 см в диаметре, у 37 (86%) - 8 см в диаметре. Границы поля ИОЛТ включают расположенные забрюшинно ткани с кровеносными и лимфатическими сосудами и узлами от ворот печени слева до дистальной части селезеночной артерии справа, от паракардиальной клетчатки вверху до средней трети тела поджелудочной железы внизу (рис. 6.6.1).

Практическое осуществление ИОЛТ потребовал ряда оригинальных технических и методических разработок. В МРНЦ РАМН был создан специализированный блокдля выполнения ИОЛТ, состоящий из операционной и непосредственно примыкающего к ней каньона ускорителя электронов. В комнате дистанционного контроля дополнительно установлены дублирующий монитор электрокардиографа для непрерывного мониторинга показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и телевизионный монитор, соединенный с видеокамерой в каньоне ускорителя электронов для визуального контроля положения больного, аппликатора, а также основных параметров искусственной вентиляции легких. В каньоне ускорителя электронов дополнительно установлены видеокамера и электрокардиограф, а также наркозно-дыхательный аппарат. Для транспортировки больного в условиях общей анестезии создано оригинальное устройство, позволившее исключить перекладывание больного и связанные с ним потери времени, а также опасность осложнений. Боковые планки устройства служат для фиксации аппликатора, а также стойки для внутривенных инфузий. Использована система формирования поля ИОЛТ с жестким закреплением аппликатора к устройству транспортировки больного без его соединения с ускорителем электронов. Преимущества такого подхода заключаются в отсутствии давления аппликатора на органы и ткани больного (аорта, нижняя полая вена, поджелудочная железа) и его смещения в процессе транспортировки и укладки. Для того, чтобы вывести из поля ИОЛТ интактные радиочувствительные структуры, были разработаны и изготовлены специальные аппликаторы.

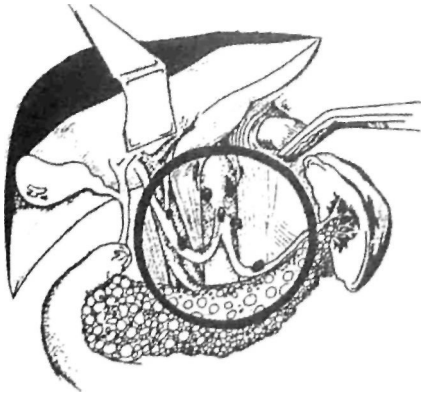


Рис 6.6.1.

Разработан и применен в клинике метод лечения операбельного рака желудка, соединяющий предоперационное облучение методом динамического фракционирования дозы и интраоперационное облучение в единый курс лучевой терапии в комбинации с радикальным оперативным вмешательством. Такой подход позволяет соединить преимущества предоперационного

лучевого воздействия с целью достижения онкологической абластики и профилактики интраоперационного метастазирования с направленным облучением во время операции ложа опухоли и регионарных лимфатических коллекторов с целью подавления в этой зоне очагов опухолевого роста и профилактики локорегионарных рецидивов. Продолжительность комбинированного лечения составляет 12-13 дней.

Методика интраоперационной лучевой терапии, разработанная и клинически апробированная в МРНЦ РАМН с учетом конструкции специализированного блока и оригинальных технических средств, заключается в следующем.

1. Крышка устройства транспортировки больного устанавливается на операционном столе, на нее укладывается больной. На верхних и нижних конечностях больного закрепляются электроды для последующей регистрации ЭКГ.

2. Бригада хирургов начинает операцию. Если принято решение о выполнении ИОЛТ, прекращается проведение электронной терапии стационарным больным, закрывается дверь из комнаты дистанционного контроля в коридор. Пол и стены помещений моются и обрабатываются дезинфекционными растворами. Для дезинфекции воздуха включаются лампы на 45 мин.

3. Производится радикальное оперативное вмешательство, объем которого определяется в соответствии с локализацией и распространенностью опухолевого процесса. Во всех случаях ампутационный этап операции выполняется до ИОЛТ, поскольку только после него создается оптимальный доступ к ложу опухоли и зоне регионарного лимфогенного метастазирования, а также возможность исключить из поля ИОЛТ не подлежащие облучению органы и ткани. Реконструктивный этап операции всегда выполняем после ИОЛТ.

4. Металлический аппликатор необходимого размера устанавливается таким образом, чтобы включить поле облучения и препятствовать его смещению, а также попаданию окружающих структур. Круглая форма аппликатора позволяет установить его в необходимом положении по отношению к реберной дуге, а скошенный под углом 20° нижний конец способствует его прилеганию к облучаемой поверхности, несмотря на ее наклон в краниальном направлении. При установлении аппликатора и формировании поля ИОЛТ из последнего выводили поперечную ободочную и петли тонкой кишки, левую долю печени, культи пищевода (желудка) и двенадцатиперстной кишки. После закрепления аппликатора в необходимом положении, операционную рану тщательно закрывали стерильными пеленками.

5. Больного через комнату дистанционного контроля транспортируют в каньон ускорителя электронов. Во время транспортировки искусственная вентиляция легких осуществляется с помощью ручного портативного аппарата.

6. После перемещения больного в каньон ускорителя электронов крышка устройства транспортировки устанавливается на подвижный стол. Больного подключают к стационарному аппарату искусственной вентиляции легких, а также электрокардиографу. Непосредственно перед сеансом ИОЛТ контролируем зону облучения в пределах металлического аппликатора. При необходимости экранирования каких-либо анатомических структур устанавливаются дополнительные алюминиевые блоки. Персонал покидает каньон ускорителя электронов, происходит сеанс облучения, в течение которого работа анестезиологической аппаратуры и показатели жизненно важных параметров больного контролируются с помощью видеокамеры и электрокардиографа.

7. После окончания облучения больного возвращают в операционную комнату и удаляют металлический аппликатор из операционной раны. Больному выполняют пластический этап операции. Общее время, затрачиваемое на выполнение ИОЛТ,

включая установку аппликатора, транспортировку и укладку больного, не превышает 30 мин.

## Результаты исследования

Результаты хирургического и различных вариантов комбинированного лечения проанализированы в сравнительном аспекте по следующим основным пунктам: лучевые реакции; непосредственные результаты лечения (послеоперационные летальность и осложнения); отдаленные результаты лечения. В связи с тем, что Международная классификация лучевых осложнений (ESTRO, 1997) предложена для оценки радикальных курсов лучевой терапии, в работе мы сочли возможным использовать собственную классификацию, характеризующую реакции после интенсивных курсов. К лучевым реакциям были отнесены все дополнительные жалобы и объективные симптомы, появившиеся у больного в течение курса облучения и интервалы до оперативного вмешательства.

Легкие лучевые реакции характеризовались слабостью, снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой; они, как правило, развивались только после первого сеанса облучения и не требовали медикаментозной коррекции. Лучевые реакции средней тяжести характеризовались сильной тошнотой, повторной рвотой, выраженной слабостью, анорексией. Для их купирования требовалось проведение медикаментозной терапии.

Разгар лучевых реакций обычно приходился на первый день курса облучения и 2-3 последующих дня; на фоне проводимого лечения их симптомы стихали и отсутствовали к моменту выполнения оперативного вмешательства. К тяжелым мы относили те случаи выраженных лучевых реакций, когда их симптомы, несмотря на проводимое лечение, продолжали беспокоить больного, а также требовали прекращения облучения (табл. 6.6.2).

Как следует из представленных в табл. 6.6.2 данных, развитие общих лучевых реакций отмечалось у 1/2 больных при проведении предоперационного облучения методом динамического фракционирования дозы, 2/3 больных - интенсивно-концентрированного облучения и практически у всех (91%) больных при включении в схему облучения метронидазола (различие по сравнению с другими группами статистически достоверно, $p<0,05$). Следует отметить, что при использовании метронида-

*Таблица 6.6.2*

**Частота и степень тяжести общих лучевых реакций у больных раком желудка**

| Общие лучевые реакции | Методика предоперационного облучения, реакции | | |
|---|---|---|---|
| | ИК, абс. число (%) | ИК + МЗ, абс. число (%) | ДФ, абс. число (%) |
| Лучевые реакции развивались, в том числе: | 69 (62) | 42 (91)* | 76 (51) |
| легкие | 39 (35) | 14 (30) | 52 (35) |
| средней тяжести | 22 (20) | 12 (26) | 21 (14) |
| тяжелые | 8(7) | 16 (35)* | 3(2) |

**Примечание:**

ИК - интенсивно-концентрированное облучение;

ИК + МЗ - интенсивно-концентрированное облучение в условиях радиосенсибилизации метронидазолом;

ДФ - предоперационное облучение методом динамического фракционирования дозы.

* Различие между показателями статистически достоверно ($p < 0,05$).

зола усиление наблюдавшихся реакций могло быть связано с токсическим действием самого препарата, однако четко дифференцировать их в рамках исследования не представлялось возможным. Развитие лучевых реакций легкой степени, практически не изменявших состояние больных, отмечено в 30-35% случаев в каждой из групп. Лучевые реакции средней тяжести наблюдались у 14% больных при использовании динамического фракционирования и у 20-26% больных при использовании концентрированного облучения как с метронидазолом, так и без него. Тяжелые, в том числе неконтролируемые, лучевые реакции практически не встречались (2%) при использовании динамического фракционирования, наблюдались сравнительно редко (7%) и составили более 1/3 случаев при включении в схему облучения метронидазола (различие между показателями статистически достоверно, $p<0,05$),

Полученные данные свидетельствуют о том, что по критерию переносимости режим динамического фракционирования имеет несомненное преимущество перед другими методиками предоперационного облучения.

Данные о влиянии предоперационной и интраоперационной лучевой терапии на течение послеоперационного периода суммированы в табл. 6.6.3.

Сравнительный анализ приведенных в табл. 6.6.3 данных показывает, что общее число больных с осложненным течением послеоперационного периода существенно не отличается в зависимости от метода лечения и использованной методики лучевой терапии. Несколько меньшее число осложнений, в том числе тяжелых, отмечено при использовании методики динамического фракционирования, включая ее с ИОЛТ.

Осложнения со стороны легких и плевры, а также несостоятельность швов анастомоза (в меньшей степени) чаще встречались в группе больных, получивших концентрированное предоперационное облучение, что нашло отражение в увеличении количества релапаратомий и реторакотомий, а также показателя послеоперационной летальности. Во всех остальных группах больных, которым было проведено комбинированное, а также хирургическое лечение, описанные параметры были весьма близки. Следует отметить, что в группе больных, которым было проведено концентрированное предоперационное облучение, по сравнению со всеми остальными, имелось достоверное преобладание проксимально расположенных опухолей желудка.

*Таблица 6.63*

**Осложнения раннего послеоперационного периода у больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

| Осложнения | Метод лечения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Хирургический абс. число (%) | И К абс. число (•А) | ИК+МЗ абс. число (%) | ДФ абс. число (%) | ДФ+ИОЛТ абс. число (%) |
| Несостоятельность швов анастомоза | **5(5)** | 9(8) | **2(4)** | **5(3)** | **1(2)** |
| Гнойно-септические | **5(5)** | 6(5) | **3(6)** | **7(5)** | **1(2)** |
| Острый панкреатит | **22 (22)** | 6(5) | **3(6)** | 10(7) | **1(2)** |
| Плевро-легочные | **17 (17)** | 37(33) | 6(13) | **21 (14)** | 10 **(24)** |
| Осложнения, потребовавшие повторных вмешательств | **7(7)** | 14 (13) | **5(11)** | **10(7)** | **3(7)** |
| Летальность | **3(3)** | 12(11) | **2(4)** | **4(3)** | **1(2)** |
| Число больных | **98** (100) | 112 (100) | **46** (100) | **149** (100) | **43** (100) |

В связи с этим больным данной группы в два и более раз чаще, по сравнению с другими, выполнялись гастрэктомии и проксимальные резекции желудка, комбини] ные операции, использовался торакоабдоминальный доступ. Именно эти факторы, т.е. особенности хирургического компонента лечения, обусловили тяжесть послеоперационного периода. Сделанное заключение подтверждает тот факт, что при использовании той же схемы предоперационного облучения с метронидазолом, а также других вариантов комбинированного лечения, частота несостоятельности швов анастомоза, легочных осложнений, показатель послеоперационной летальности были заметно ниже и не отличались от аналогичных показателей хирургической группы.

Значительных различий в частоте развития гнойных осложнений со стороны органов брюшной полости и лапаротомной раны, легких и плевры в зависимости от метода лечения не отмечено.

Показано статистически достоверное снижение частоты развития послеоперационного панкреатита при комбинированном лечении (2-7%) по сравнению с хирургическим (22%), что, по всей видимости, связано с ингибирующим воздействием ионизирующего излучения на функцию поджелудочной железы.

Исследование функционального состояния ряда жизненно важных органов и систем организма показало, что использование комбинированного лечения рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией не имеет негативного влияния в раннем послеоперационном периоде, а также в отдаленные после лечения сроки по сравнению с хирургическим лечением в отношении миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, липоперекисного гомеостаза и системы антиоксидантной защиты, показателей периферической крови. Все выявленные поздние, развившиеся более чем через 3 мес после лечения, осложнения соответствовали обычному спектру постгастрорезекционных синдромов, характерных для желудочной хирургии, и не различались в зависимости от метода лечения.

Таким образом, анализ непосредственных результатов лечения показал, что:

1) интенсивное предоперационное и интраоперационное облучения не приводят к росту показателей ранних послеоперационных осложнений и летальности;

2) частота развития послеоперационных панкреатитов статистически достоверно меньше при комбинированном методе по сравнению с хирургическим;

3) наилучшие непосредственные результаты лечения имели место при комбинированном лечении с предоперационным облучением методом динамического фракционирования дозы, а также при сочетании этой методики с ИОЛТ.

Отдаленные результаты обоих рандомизированных исследований оказались схожими и показали, что комбинированный метод имеет очевидное, статистически достоверное преимущество перед хирургическим, при лечении местнораспространенных форм рака желудка (T3-4N1 -2), эндофитном и смешанном типах роста, при локализации опухоли в верхней трети желудка, а также наиболее прогностически неблагоприятном гистологическом строении - перстневидноклеточном и недифференцированном раке. Отмеченное улучшение результатов лечения было выражено в наибольшей степени при использовании ИОЛТ, которая позволила уменьшить частоту развития местно-регионарных рецидивов с 16 до 5% и статистически достоверно, с 9,9 до 22,4 месяцев увеличить длительность безрецидивного периода.

Для факторного сравнительного анализа отдаленных результатов введена и представлена в табл. 6.6.4-6.6.6 группа «комбинированного лечения» (246 больных), включавшая всех радикально оперированных больных, которым было проведено комбинированное лечение с предоперационным облучением вне зависимости от его методики.

*Таблица 6.6.4*

**3-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении (%)**

| Признак | Метод лечения | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Хирургический | ИК | ИК+МЗ | Дф | Комбинированный | ДФ+ИОЛТ |
| T1-4 N0 | 70 | 76 | 80 | 68 | 72 | 85 |
| T1-4 N1-2 | 40 | 41 | 52 | 59 | 48 | 6 |
| T1-2 N0-2 | 74 | 69 | 65 | 77 | 72 | 89 |
| T3-4 N0-2 | 46 | 55 | - | 53 | 54 | 71 |
| I стадия | 83 | 80 | 83 | 79 | 80 | 93 |
| II стадия | 46 | 67 | - | 60 | 64 | 82 |
| III стадия | 41 | 35 | 52 | 43 | 43 | 69 |
| Верхняя треть | 32 | 55 | 65 | 54 | 56 | 71 |
| Средняя треть | 80 | 72 | 75 | 81 | 78 | 85 |
| Нижняя треть | 64 | 58 | 68 | 63 | 62 | 86 |
| Аденокарцинома G1-2 | 55 | 47 | 67 | 65 | 59 | 88 |
| Аденокарцинома G3 | 76 | 63 | 76 | 58 | 64 | " |
| Перстневидноклеточный и недифференцированный рак | 36 | 81 | - | 72 | 73 | 79 |
| Экзофитный тип | 80 | 87 | 83 | 79 | 82 | 98 |
| Эндофитный и смешанный тип | 50 | 48 | 60 | 46 | 48 | 75 |

*Таблица 6.6 J*

**5-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении (%)**

| Признак | Метод лечения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Хирургический | ИК | ИК+МЗ | Дф | Комбинированный |
| T1-4 N0 | 68 | 73 | 71 | 59 | 65 |
| TI-4 N1-2 | 12 | 32 | 44 | 44 | 38 |
| TI-2 N0-2 | 70 | 61 | 56 | 67 | 64 |
| T3-4 N0-2 | 33 | 50 | - | 46 | 48 |
| I стадия | 76 | 73 | 70 | 69 | 70 |
| II стадия | 43 | 63 | - | 56 | 58 |
| III стадия | 19 | 30 | 46 | 32 | 32 |
| Верхняя треть | 32 | 49 | 62 | 42 | 52 |
| Средняя треть | 75 | 60 | 63 | 75 | 70 |
| Нижняя треть | 49 | 55 | 53 | 49 | 52 |
| Аденокарцинома G1-2 | 50 | 42 | 67 | 57 | 54 |
| Аденокарцинома G3 | 62 | 57 | 59 | 52 | 54 |
| Перстневидноклеточный и недифференцированный рак | 28 | 74 | - | 61 | 63 |
| Экзофитный тип | 78 | 76 | 73 | 66 | 71 |
| Эндофитный и смешанный тип | 36 | 43 | 52 | 39 | 43 |

*шр 6.6,6*

**10-летняя выживаемость больных раком желудка при комбинированном и хирургическом лечении**

| Признак | Метод лечения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Хирургический | ИК | ИК+МЗ | Дф | Комбинированный |
| Т1-4 N0 | 52 | бб | 63 | 59 | 61 |
| Т1-4 **N1-2** | 12 | 29 | 44 | 38 | 35 |
| П-2 N0-2 | 58 | 55 | 51 | 54 | 54 |
| ТЗ-4 N0-2 | 22 | 45 | - | 40 | 42 |
| I стадия | 68 | 65 | 62 | 63 | 63 |
| II стадия | 29 | 58 | - | 50 | 52 |
| III стадия | 14 | 26 | 30 | 26 | 27 |
| Верхняя треть | 23 | 45 | 55 | 42 | 44 |
| Средняя треть | бб | 53 | 63 | 60 | 58 |
| Нижняя треть | 41 | 47 | 43 | 49 | 47 |
| Аденокарцинома G1-2 | 44 | 35 | 57 | 46 | 47 |
| Аденокарцинома G3 | 47 | 53 | 59 | 46 | 49 |
| Перстневидноклеточный и недифференцированный **рак** | 28 | 64 | - | 57 | 60 |
| Экзофитный тип | бб | 65 | 62 | 57 | 62 |
| Эндофитный и смешанный **тип** | 28 | 41 | 52 | 39 | 39 |

Как известно, состояние регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка является определяющим прогноз фактором, а наличие метастазов значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов показал (табл. 6.6.4-6.6.6), что при всех сроках наблюдения комбинированное лечение было более эффективным, чем хирургическое. При использовании предоперационного облучения различия в показателях 5- и 10-летней выживаемости между всеми методиками фракционирования, а также комбинированным методом в целом, с одной стороны, и хирургическим лечением, с другой, статистически достоверны ($t=2,1-3,2$; $p<0,05$). Среди методик предоперационного облучения более высокие показатели выживаемости были связаны с использованием концентрированного облучения в условиях радиосенсибилизации метронидазолом и динамического фракционирования дозы. В целом, после комбинированного лечения с предоперационным облучением пяти- и десятилетний срок после операции переживают около 40% больных; после хирургического лечения - 12%. Включение в схему комбинированного лечения ИОЛТ привело к значительному улучшению показателей 3- и 5-летней выживаемости, достигших высоких цифр - 78 и 66% соответственно. Преимущество комбинированного лечения с пред- и интраоперациониым облучением по критерию 3- и 5-летней выживаемости является статистически достоверным по сравнению как с хирургическим лечением ($t=2,7$ и 3,9; $p<0,05$ и 0,01 соответственно), так и с комбинированным лечением, включавшим предоперационное облучение ($t=2,5$ и 2,1; $p<0,05$). Полученные результаты подтвердили пред-

посылки, заложенные в использовании лучевого компонента лечения как мощного дополнительного средства локорегионарного воздействия. При отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы статистически достоверного преимущества комбинированного метода или какой-либо его разновидности перед хирургическим получено не было. Наилучшие результаты в течение первых 5 лет наблюдения зарегистрированы при использовании комбинированного лечения с пред- и интраоперационной лучевой терапией: 3-летняя выживаемость составила 85%, а 5-летняя - 78%.

Как известно, хирургическое лечение опухолей, не прорастающих стенку желудка, достаточно успешно; в то же время прорастание опухолью всех слоев стенки органа заметно ухудшает результаты лечения.

Анализ полученных нами результатов показал, что при лечении опухолей, не выходящих за пределы стенки желудка (T1-2), различия в показателях выживаемости между комбинированным и хирургическим лечением, а также различными вариантами комбинированного метода статистически не достоверны. Использование ИОЛТ позволило увеличить показатели 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с другими методиками комбинированного и хирургическим лечением (различие находится на границе статистической достоверности, t=1,9). В целом результаты лечения можно считать удовлетворительными: 5-летняя выживаемость независимо от метода лечения превысила 60%, а 10-летняя - 50%.

В случае прорастания опухолью серозной оболочки желудка (T3) и врастания в окружающие органы (T4), результаты, полученные при комбинированном методе, были существенно лучше, чем при хирургическом лечении. При 3- и 5-летнем сроке наблюдения предоперационное облучение улучшало результаты хирургического лечения, однако отличие было статистически не достоверным. В то же время, комбинированное лечение с предоперационным облучением и ИОЛТ способствовало статистически достоверному росту показателей 3-летней (t=2,0—2,9; p<0,05) и 5-летней выживаемости (t=2,0-3,1; p<0,05) по сравнению с другими вариантами комбинированного и хирургическим лечением. При 10-летнем сроке наблюдения комбинированное лечение с предоперационным облучением имеет статистически достоверное преимущество по сравнению с хирургическим (42 и 22% соответственно: 1=2,2; p<0,05). Отдаленные результаты лечения больных раком желудка I стадии (T1-2N0 и TIN 1) были вполне удовлетворительными: 3-летняя выживаемость превысила 80%, 5-летняя - 70%, а 10-летняя - 60%. Различий в выживаемости при хирургическом и комбинированном лечении не было.

Ко II стадии отнесены больные, у которых опухоль не прорастала серозную оболочку, но имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы (T2N1 и T1N2), а также те, у которых опухоль прорастала стенку желудка, но регионарные метастазы отсутствовали (T3N0). При 3- и 5-летнем сроке наблюдения предоперационное облучение способствовало увеличению выживаемости по сравнению с хирургическим лечением на 14-21 % (различие статистически не достоверно). При введении в схему лечения ИОЛТ преимущество комбинированного метода становится статистически достоверным. При сроке наблюдения 3 и 5 лет критерий Стьюдента (t) составил: при сравнении результатов комбинированного лечения с ИОЛТ и без ИОЛТ - 2,2 и 2,1 (p<0,05). Комбинированное лечение с предоперационным облучением оказалось более эффективным по сравнению с хирургическим и при 10-летнем сроке наблюдения (t=2,1; p<0,05; различие статистически достоверно).

Результаты лечения больных III стадии, т.е. при сочетании наиболее неблагоприятных прогностических факторов - метастатического поражения лимфатических узлов и прорастания опухолью стенки желудка, остаются малоутешительными.

Использование предоперационного облучения не привело к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения у этой категории больных. Сот рИмепение предоперационного облучения и ИОЛТ способствовало улучшению результатов лечения: 5-летняя выживаемость была статистически достоверно выше, чем при хирургическом лечении (1=2,4; p<0,05). При локализации опухоли в верхней трети желудка хирургическое лечение не обеспечивает приемлемых отдаленных результатов: только 1 /3 больных жили более 5 лет и 1 /5 - более 10 лет. Комбинированное лечение имело несомненное преимущество по сравнению с хирургическим: различия в показателях выживаемости являются статистически достоверными при 3-летнем сроке наблюдения 0=2,2; p<0,05) и приближаются к статистической достоверности при 5- и 10-летнем сроке (t=1,9). При локализации опухоли в нижней трети желудка результаты хирургического лечения и комбинированного с предоперационным облучением были практически идентичными и существенно превышали результаты лечения проксимально расположенных опухолей: 3-летняя выживаемость составила 58-64%, 5-летняя - 49-55%, а 10-летняя - 41-49%. При лечении данной категории больных выделяются результаты, полученные при использовании ИОЛТ: 3-летняя выживаемость составила 91% (различие с другими методами лечения статистически достоверно: t=2,4-2,9; p<0,05), 5-летняя - 76%. Наиболее благоприятные отдаленные результаты, не зависевшие от метода лечения, были получены при локализации опухоли в теле желудка (табл. 6.6.4-6.6.6). В том случае, когда опухоль имела строение аденокарциномы, отдаленные результаты комбинированного лечения с предоперационным облучением и хирургического лечения были практически идентичны: около 1 /2 больных переживали 5- и 10-летний рубеж. Использование ИОЛТ приводило к статистически достоверному росту показателей 3- и 5-летней выживаемости (t=2,2-3,1; p<0,05) при лечении опухолей, имевших строение аденокарциномы высокой и средней степени дифференцировки. Преимущество комбинированного лечения перед хирургическим, в случае низкодифференцированных аденокарцином, не отмечено. При лечении прогностически неблагоприятных гистологических форм: перстневидноклеточного и недифференцированного рака, комбинированный метод имел подавляющее преимущество по сравнению с хирургическим: различия в показателях 3-, 5- и 10-летней выживаемости являются статистически достоверными (t=2,8-4,0; p<0,05—0,01). Высокие и существенно не отличающиеся друг от друга результаты были получены при использовании всех анализируемых методик предоперационного облучения, а также ИОЛТ (табл. 6.6.4-6.6.6). При лечении экзофитных опухолей результаты были вполне удовлетворительными и не зависели от метода лечения: 3-летняя выживаемость составила 80-100%, 5-летняя превысила 70%, а 10-летняя - 60%. Результаты лечения были заметно хуже в тех случаях, когда опухоль имела эндофитный и смешанный рост: лишь около 50% больных жили более 3 лет и около 40% - более 5 лет. Использование предоперационного облучения не приводило к существенному улучшению отдаленных результатов лечения. В то же время комбинированный метод с пред- и интраоперационной лучевой терапией имел статистически достоверное преимущество по показателям 3- и 5-летней выживаемости (t=2,4—3,7; p<0,05-0,01). Не выявлено достоверных преимуществ какого-либо из сравниваемых методов в зависимости от пола и возраста больных.

В заключение нам хотелось бы четко определить свою позицию относительно целей, которые ставятся перед предоперационным облучением; реальных возможностей, которыми этот метод обладает, и перспективах его использования. Доза излучения, которая может быть безопасно подведена перед операцией у больных раком желудка (обычно изоэффективна 30-36 Гр) значительно ниже канцероцидной и

потому не может привести к полной или сколько-нибудь существенной резорбции опухоли. Вместе с тем, доза предоперационного облучения не может быть существенно повышена, не осложнив выполнение последующего оперативного вмешательства и течения послеоперационного периода. Низкая чувствительность опухолей желудка к лучевому воздействию, высокий процент диагностических ошибок при оценке местного распространения опухоли даже при использовании современных диагностических методов делают нецелесообразным использование длительных курсов облучения, отодвигающих оперативное вмешательство, которое является основным и решающим для жизни больного методом лечения рака желудка. Предоперационное облучение у больных операбельным раком желудка имеет одну основную задачу - снижение биологического потенциала опухолевых клеток; иными словами, является дополнительным средством повышения абластичности оперативного вмешательства. Не увеличивая число послеоперационных осложнений, предоперационное облучение, наряду с известными методами хирургической абластики, способствует повышению радикальности оперативного вмешательства. В связи с этим мы не видим причин не использовать этот доступный и безопасный адъювантный метод лечения. Добавление в схему комбинированного лечения рака желудка наряду с предоперационным облучением ИОЛТ позволило резко усилить эффективность лучевой терапии, довести ее до логического завершения, как метода локорегионарного воздействия. Проведенные исследования показали высокую эффективность комбинированного лечения с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией, что позволяет рекомендовать разработанный метод к дальнейшим исследованиям и практическому применению в ведущих онкорадиологических центрах, оснащенных ускорителями электронов и имеющих подготовленный персонал.

## Основные положения

1. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения при наличии местного и регионарного распространения опухоли, локализации опухоли в верхней трети желудка, а также прогностически неблагоприятном гистологическом строении - перстневидноклеточном и недифференцированном раке.

2. Среди методов предоперационного облучения предпочтение следует отдать методике динамического фракционирования дозы, поскольку она, не уступая другим схемам предоперационного облучения в эффективности, лучше переносится больными и дает наилучшие результаты лечения (по критерию показателей послеоперационной летальности и частоты послеоперационных осложнений).

3. Разработан метод комбинированного лечения рака желудка, соединяющий предоперационное облучение в режиме динамического фракционирования дозы и ИОЛТ в единый курс лучевой терапии в сочетании с радикальным оперативным вмешательством.

4. Разработан и создан комплекс технических средств и методических подходов, позволяющих быстро и безопасно осуществлять ИОЛТ на базе стандартного операционного блока и отечественного ускорительного комплекса.

5. Использование разработанного метода не оказывает негативного влияния на функционирование жизненно важных органов и систем организма в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные после лечения сроки, не приводит к росту

послеоперационной летальности и тяжести послеоперационных осложнений, способствует статистически достоверному уменьшению количества послеоперационных панкреатитов.

## Выводы

1. Исследование эффективности комбинированного лечения рака желудка с предоперационным облучением: интенсивно-концентрированным курсом, в условиях радиосенсибилизации метронидазолом позволяет отдать предпочтение и рекомендовать к практическому применению методику динамического фракционирования дозы, которая при равной эффективности по критерию продолжительности жизни больных сопровождается наименьшей частотой развития общих лучевых реакций и осложнений послеоперационного периода.

2. Применение интенсивного предоперационного облучения не приводит к росту показателей послеоперационных осложнений и летальности, способствует статистически достоверному (с 22 до 5-7%) снижению частоты развития послеоперационного панкреатита.

3. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным облучением, по сравнению с хирургическим, позволило статистически достоверно увеличить показатели 5- и 10-летней выживаемости при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов с 12 до 38% и с 12 до 35%; прорастание опухолью всей стенки желудка с 33 до 48% и с 22 до 42%; перстневидноклеточном и недифференцированном раке - с 28 до 63% и с 28 до 60% соответственно.

4. В связи с недостаточной точностью дооперационной диагностики местного и регионарного распространения опухоли, интенсивное предоперационное облучение следует применять всем больным с потенциально операбельным раком желудка, поскольку его проведение, не отдаляя сроков выполнения оперативного вмешательства и не оказывая негативного влияния на течение послеоперационного периода, у больных с неблагоприятным прогнозом улучшает отдаленные результаты лечения.

5. Разработан и применен в клинике метод лечения операбельного рака желудка, включающий предоперационную лучевую терапию в режиме динамического фракционирования дозы (27 Гр/11 дней), радикальное оперативное вмешательство и интраоперационную лучевую терапию (однократная доза 20 Гр). Оригинальные технические средства и методические подходы позволяют безопасно осуществить интраоперационную лучевую терапию на базе стандартного операционного блока в ускорителе электронов, сведя к минимуму потери времени, связанные с формированием поля облучения и транспортировкой больного.

6. Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационной лучевой терапией по сравнению с хирургическим лечением не приводит к росту числа послеоперационных осложнений и способствует статистически достоверному (с 33 до 2%) снижению частоты развития послеоперационного панкреатита; не оказывает в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные после лечения сроки негативного влияния на функциональное состояние жизненно важных органов и систем - миокарда, печени, почек, поджелудочной железы, показателей периферической крови, липоперекисного гомеостаза и системы антиоксидантной защиты.

7. Интраоперационная лучевая терапия является высокоэффективным адъювантным методом лечения операбельного рака желудка. Ее использование в сочетании с предоперационным облучением и радикальным оперативным вмешательством

позволило улучшить отдаленные результаты лечения и достичь высоких показателей 3- и 5-летней выживаемости, которые составили: при I стадии заболевания - 93 и S4; при II стадии - 87 и 82%; при III стадии - 73 и 62%; при инфильтративном и смешанном росте опухоли - 81 и 68%; при локализации опухоли в проксимальном отделе желудка - 73 и 68%.

8. Наиболее оптимальна интраоперационная лучевая терапия у больных местнораспространенным раком желудка (Т3-4 N1-2), при поражении проксимальных отделов органа, инфильтративном и смешанном типе роста опухоли.

# Глава 7
# Химиотерапия рака желудка

*С.А. Тюляндин*

В данной работе будет рассмотрена роль лекарственного метода лечения у больных раком желудка и, в частности, значение химиотерапии при лечении диссеминированных больных и проведении предоперационной терапии у больных с местно-распространенным процессом, а также возможности адъювантной химиотерапии операбельного рака желудка.

## Диссеминированный рак желудка

### Нужно ли проводить химиотерапию у больных метастатическим раком желудка?

Возможно, кому-то этот вопрос покажется неуместным, однако в своей практике мы часто встречаем больных, которым было рекомендовано отказаться от проведения химиотерапии. Особый скептицизм в отношении возможностей химиотерапии демонстрируют хирурги, работающие в общехирургических стационарах. В основе такого скептицизма лежит неспособность современной химиотерапии излечивать больных раком желудка. Однако рандомизированные исследования, в которых сравнивались результаты химиотерапии и симптоматической терапии, убедительно продемонстрировали тот факт, что лекарственная терапия увеличивает продолжительность жизни у больных метастатическим процессом с 3-5 мес до 10-12 мес (табл. 6.7.1). На основании результата этих исследований сегодня считается неэтичным отказывать больному диссеминированным раком желудка в проведении химиотерапии.

### Эффективность различных противоопухолевых препаратов при раке желудка

В табл. 6.7.2 приведена частота объективных эффектов при назначении различных противоопухолевых препаратов у больных метастатическим раком желудка. Эффективность их не превышает 30%, что свидетельствует о низкой чувствительности рака желудка к имеющимся в нашем распоряжении препаратам. До недавнего времени основным препаратом для лечения рака желудка был 5-ФУ. Сейчас все большую популярность завоевывают цисплатин, таксаны, иринотекан.

### Что эффективнее: 5-ФУ или комбинации?

До сих пор не существует убедительных доказательств того, что монотерапия 5-ФУ менее эффективна, чем комбинированная химиотерапия с включением или

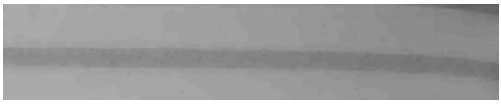


*Таблица 6.7,1*
Сравнение эффективности химиотерапии и симптоматической терапии у больных метастатическим раком желудка [27]

| Терапия | Число больных | Продолжительность жизни, мес |
|---|---|---|
| FAMTX<br>Симптоматическая терапия | 30<br>10 | 10<br>3 |
| FEMTX<br>Симптоматическая терапия | 17<br>19 | 12<br>3 |
| ELF<br>Симптоматическая терапия | 10<br>8 | 10<br>4 |
| ELF<br>Симптоматическая терапия | 52<br>51 | 10,2<br>5 |

*Таблица 6.7.2*
Эффективность различных противоопухолевых препаратов у больных диссеминированным раком желудка [13]

| Препараты | Число больных | Объективный эффект, % |
|---|---|---|
| Антиметаболиты:<br>5-ФУ<br>метотрексат<br>гемцитабин<br>UFT<br>гидроксимочевина (per os)<br>фторафур (per os) | <br>416<br>28<br>15<br>188<br>31<br>19 | <br>21<br>11<br>0<br>28<br>19<br>19 |
| Антибиотики:<br>митомицин-С<br>доксорубицин<br>эпирубицин | <br>211<br>141<br>80 | <br>30<br>17<br>19 |
| Производные платины:<br>цисплатин<br>карбоплатин | <br>139<br>41 | <br>19<br>5 |
| Таксаны:<br>паклитаксел<br>доцетаксел | <br>98<br>123 | <br>17<br>21 |
| Ингибиторы топоизомеразы:<br>иринотекан<br>толотекан | <br>бб<br>33 | <br>23<br>б |

*Таблица 6.*
Результаты сравнения э(( ректив ности 5-фторурацила и комбинаций на его основе у больных метастатическим раком желудка [б, 15]

| Препарат | Число больных | Объективный эффект, % | Продолжительность жизни, мес |
|---|---|---|---|
| 5-ФУ | 51 | 18 | 7 |
| 5-ФУ+доксорубицин | 49 | 27 | 7 |
| FAM | 51 | 38 | 7 |
| 5-ФУ | 94 | 26 | 7,5 |
| FAM | 98 | 25 | 7 |
| PF | 103 | 51 | |

без включения 5-ФУ. В литературе имеются лишь два рандомизированных исследования (табл. 6.7.3), в которых сравнивается эффективность 5-ФУ и комбинаций на его основе. Было показано, что при проведении комбинированной химиотерапии чаще отмечается объективный противоопухолевый эффект, что, однако, не приводит к увеличению

продолжительности жизни по сравнению с использованием монотерапии 5-ФУ. Следует признать, что небольшое число больных, участвовавших в этих исследованиях, не позволяет говорить о статистической достоверности полученных результатов. Вместе с тем, в большинстве стран мира возможность достижения большего противоопухолевого эффекта склонила чашу весов в пользу назначения комбинированной химиотерапии.

## Какая схема комбинированной химиотерапии является стандартной для проведения химиотерапии первой линии?

Ответ на этот вопрос в разных странах и на разных континентах будет различен. Ни одна из изученных в рандомизированных исследованиях комбинация не продемонстрировала убедительных преимуществ перед другими. Проще говоря, ни одна из них не является достаточно эффективной для лечения рака желудка. Многие из предложенных комбинаций первоначально демонстрировали впечатляющие результаты. Однако при проведении рандомизированных исследований ни одна из них не смогла подтвердить полученных ранее результатов (табл. 6.7.4).

В 80-е годы наибольшей популярностью пользовалась комбинация FAM (5-ФУ, доксорубицин и митомицин-С), эффективность которой в первых исследованиях составила более 40% [17]. Однако при проведении рандомизированных исследований продолжительность жизни при использовании FAM и 5-ФУ была одинаковой **[6],** а в более поздних исследованиях эффективность комбинации FAM уменьшилась до 9-25%. В начале 90-х годов после проведения рандомизированного исследования, в котором комбинация FAM продемонстрировала худшие результаты, ей на смену пришла комбинация FAMTX (5-ФУ, доксорубицин, метотрексат) [26]. Комбинация FAMTX считалась стандартной для проведения химиотерапии диссеминированного рака желудка. При сравнении ее с комбинацией EAP (этопозид, доксорубицин, цисплатин) при равной эффективности FAMTX оказалась менее токсичной [14].

В конце 90-х годов все чаще стали использоваться комбинации с включением платины. Одним из таких режимов является комбинация PF, в которой после введения цисплатина предусмотрена пролонгированная инфузия 5-ФУ в течение 5 суток.

*Таблица 6.7.4*

Результаты рандомизированных исследований у больных метастатическим раком желудка

| Авторы | Режим | Число больных | Объективный эффект, % | Продолжительность жизни, мес |
|---|---|---|---|---|
| Wils J. и соавт. (1991) | FAM<br>FAMTX | 103<br>105 | 9<br>41 | 7,2<br>10,5* |
| Kelsen D. и соавт. (1991) | FAMTX<br>EAP | 30<br>30 | 33<br>20 | 6<br>7 |
| Vatihoefer U. и соавт. (2000) | FAMTX<br>ELF<br>PF | 45<br>42<br>44 | 12<br>9<br>20 | 6,7<br>7,2<br>7,2 |
| Cocconi G. и соавт. (2001) | FAMTX<br>PELF | 200 | 21<br>38 | 6,9<br>7,7 |
| Webb A. и соавт. (1997) | FAMTX<br>ECF | 130<br>126 | 21<br>26 | 6,1<br>8,7* |

* $p<0,05$.

В исследовании EORTC решено сравнить эффективность комбинаций FAMTX, PF и ELF (этопозид, лейковорин, 5-ФУ) [24]. ELF был предложен для лечения пожилых и ослабленных больных как обладающий минимальной токсичностью, и пользуется популярностью в связи с простотой проведения и возможностью амбулаторного лечения. Результаты были разочаровывающими. Эффективность всех трех комбинаций не превышала 20%, а средняя продолжительность жизни была одинаковой и составила около 7 мес. Авторы сделали вывод, что ни одна из изученных комбинаций не может считаться стандартной для проведения химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка, и подчеркивали необходимость разработки новых комбинаций.

Другая цисплатин-содержащая комбинация PELF (цисплатин, эпирубицин, лейковорин и 5-ФУ) также не смогла доказать свое преимущество перед режимом FAMTX, при этом частота побочных эффектов в группе PELF была выше [41.

Сегодня известны результаты только одного исследования, в котором комбинация FAMTX продемонстрировала более скромные результаты по сравнению с цисплатин-содержащей комбинацией ECF (эпирубицин, цисплатин, длительные инфузии 5-ФУ) [25]. Частота объективных эффектов (46 и 21%) и средняя продолжительность жизни (8,7 и 6,1 мес) были достоверно лучше для ECF. Таким образом, комбинации с включением цисплатина лишь незначительно улучшили прогноз больных метастатическим раком желудка.

Приведенные выше данные позволяют говорить об отсутствии стандартов лекарственного лечения больных метастатическим раком желудка. PF считается стандартной в США, Корее и Японии, в то время как в Европе чаще используется ECF. Многие, считая комбинации с включением цисплатина слишком токсичными, предпочитают использовать «бесплатиновые» режимы (ELF или FAMTX). По непосредственной эффективности платиновые комбинации имеют некоторые преимущества, которые, однако, не влияют существенным образом на продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка.

Выбор того или иного режима должен определяться конкретной клинической ситуацией и, в частности, общим состоянием больного. Так, при лечении пациентов молодого возраста в общем удовлетворительном состоянии без сопутствующих осложнений, таких как кровотечение, мы предпочитаем назначить режимы с включением платины, например MEP [3]. У лиц пожилого возраста и ослабленных больных предпочтительной является комбинация ELF, которая обладает умеренной токсичностью и может осуществляться в амбулаторных условиях.

## Как улучшить результаты химиотерапии?

В последние годы возрос интерес к применению таксанов и иринотекана для лечения больных раком желудка. В монотерапии эффективность этих препаратов составила 21-23%. Комбинация доцетаксела и цисплатина оказалась эффективной у 16 (37%) из 39 больных при средней продолжительности жизни 10,4 месяца [22].

В исследовании E. Van Cutsem и соавт. [23] была поставлена задача определить оптимальную комбинацию с включением доцетаксела у больных раком желудка. При сравнении комбинации TC (доцетаксел и цисплатин) и TCF (доцетаксел, цисплатин и 5-ФУ) обе комбинации продемонстрировали высокую противоопухолевую эффективность (частота объективных эффектов составила 35 и 56% соответственно) и значительную продолжительность времени до прогрессирования (5,0 и 5,9 месяца

етственно) при равной частоте побочных эффектов. На основании этой комбинации TCF была выбрана для тестирования в сравнительном рандомизированном иссле-
ИИ, в котором больные контрольной группы будут получат!) цисплатин и инфузии 5-ФУ.

В другом кооперированном исследовании проведено сравнение эффективности и токсичности комбинации 1Р(иринотекан и цисплатин) и IFU (иринотекан, лейковорин и 5-ФУ) у больных распространенным раком желудка [21]. Частота объективных эффектов в группе IP составила 28%, в группе IFU - 39%, что послужило основанием для дальнейшего изучения комбинации IFU в рамках рандомизированного исследования. Таким образом, возможно, результаты проводимых в настоящее время рандомизированных исследований определят значение доцетаксела и иринотекана в комбинированной химиотерапии диссеминированного рака желудка.

Изучается также возможность применения в составе комбинированной химиотерапии новых пероральных представителей фторпиримидинов (капецитабина, UFT), которые по своим фармакокинетическим параметрам имитируют длительные внутривенные инфузии 5-ФУ. В связи с этим логичной представляется замена в комбинации ECF столь утомительных для персонала и пациентов пролонгированных инфузии 5-ФУ на пероральный прием капецитабина или UFT. Показано, что капецитабин в дозе 1000 мг/м$^2$ дважды в день в комбинации с цисплатином в дозе 60 мг/м$^2$ в 1-й день и эпирубицином в дозе 50 мг/м$^2$ каждые 3 нед обладает удовлетворительной переносимостью и эффективен у 39% больных с аденокарциномой желудка [9]. Анализ фармакокинетики показал, что капецитабин хорошо усваивается даже у больных, перенесших ранее резекцию желудка, при этом концентрация препарата в крови аналогична таковой при проведении длительных внутривенных инфузии 5-ФУ.

Для лечения 50 больных метастатическим раком желудка была использована комбинация с включением эпирубицина 50 мг/м$^2$ в 1-й день, цисплатина 60 мг/м$^2$ в 1-й день и UFT 360 мг/м$^2$ перорально ежедневно в течение 21 дня с одновременным приемом лейковорина внутрь в дозе 45 мг, повторный курс лечения проводили на 28-й день [16]. Частота объективных эффектов изученной комбинации составила 54,3% при средней продолжительности жизни 10 мес. Преимуществом предложенной комбинации является удобный прием фторпиримиднов per os вместо инфузии 5-ФУ в классическом режиме ECF.

Можно ли продлить достигнутый на фоне проводимой химиотерапии противоопухолевый эффект у больных раком желудка с помощью ингибиторов ангиогенеза? J. Fielding и соавт. продемонстрировали результаты рандомизированного исследования, в котором изучалась эффективность нового антиангиогенного препарата из группы ингибиторов металлопротеиназ - маримастата [10]. В исследовании приняли участие 369 больных диссеминированным раком желудка с объективными эффектами или стабилизацией болезни на момент окончания химиотерапии. В момент прекращения химиотерапии им назначали плацебо или маримастат. Прием маримастата достоверно увеличил время до прогрессирования со 135 дней в группе плацебо до 167 дней в группе маримастата. Одногодичная выживаемость составила 14 и 20% соответственно.

Сегодня не существует общепринятых рекомендаций по проведению второй линии химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка. Могу лишь поделиться опытом нашего отделения. Если в качестве химиотерапии первой линии была использована комбинация с включением цисплатина (например VEP, PF или TPF), то при прогрессировании процесса чаще всего назначается комбинация ELF. Если же на первом этапе была использована комбинация ELF, то в качестве химиотерапии второй

линии при общем удовлетворительном состоянии назначаются комбинации с включением цисплатина (цисплатин-митомицин-С). Кроме того, для проведения второй линии химиотерапии могут быть использованы пероральные фторпиримидины, например, капецитабин, UFT или фторафур.

## Местнораспространенный рак желудка

При раке желудка Т3-4 выполнение радикальной операции является технически сложной задачей. Кроме того, на этой стадии первичной опухоли высока вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы. В связи с этим становится оправданным проведение неоадъювантной химиотерапии, которая, в случае успеха улучшает возможности выполнения радикальной операции и уничтожает отдаленные микрометастазы. К сожалению, целесообразность такого подхода пока не подтверждена данными соответствующих исследований. В двух рандомизированных исследованиях неоадъювантная химиотерапия не привела к существенному увеличению частоты выполнения радикальных резекций и соответственно к улучшению отдаленных результатов по сравнению с оперативным лечением без предшествующей лекарственной терапии [1,12]. В данных исследованиях в качестве химиотерапии использовали комбинации FAMTX и PF, которые, как уже было показано ранее, обладают незначительным противоопухолевым эффектом при раке желудка. Именно низкой эффективностью использованных комбинаций можно объяснить неудачи неоадъювантной терапии. Хочется надеяться, что внедрение в практику новых комбинаций с включением таксанов, иринотекана и других препаратов повысит результативность неоадъювантной терапии у больных местнораспространенный раком желудка. Очень важно также определить факторы, которые будут предсказывать эффективность планируемой химиотерапии у конкретного больного.

## Операбельный рак желудка

Прогноз больных операбельным раком желудка определяется, в первую очередь, стадией заболевания. Более 80% больных с T1-2N0M0 выздоравливают после радикальных операций. Показатель 5-летней выживаемости падает до 50% при наличии Т3 и составляет не более 20% при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы. С этих позиций не вызывает сомнений необходимость проведения адъювантной системной терапии у больных операбельным раком желудка [13].

Однако на сегодняшний день не существует убедительных данных о пользе проведения адъювантной терапии у больных операбельным раком желудка. В литературе существуют отдельные сообщения об улучшении безрецидивной и общей выживаемости при использовании митомицина-С, однако ни одно большое рандомизированное исследование не подтвердило целесообразность адъювантной терапии у этой категории больных.

I. Panzini и соавт. представили результаты мета-анализа *17* рандомизированных исследований, посвященных изучению роли адъювантной химиотерапии, в которые в общей сложности были включены 2913 больных с резектабельным раком желудка 120]. Использование химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением уменьшило риск смерти на 14% по сравнению с оперативным лечением без химиотерапии. Эти результаты указывают на весьма скромное улучшение выживаемости в группе больных, получивших адъювантную химиотерапию.

В табл. 6.7.5 приведены результаты рандомизированных исследований по адъюой терапии рака желудка с участием более 100 больных в каждой из сравниваемых групп, Ни одно из них не показало улучшения отдаленных результатов лечения при проведении адъювантной терапии с использованием комбинаций, включающих митомицин-С или производные платины. В исследовании M. Hallissey и соавт. в качестве адъювантной терапии проводили лучевую терапию (СОД-46 Гр), что ухудшило результаты лечения по сравнению с контролем [11].

Единственным исследованием, показавшим целесообразность адъювантной терапии после радикальной резекции желудка, является исследование SWOG-Intergroup [18]. 603 больных аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного соединения Ib-IV стадий после радикальной операции были рандомизированы на две группы. В первой группе пациенты не получали адъювантного лечения. Во второй группе получали лечение по следующей схеме:

- 1 курс химиотерапии 5-ФУ 425 мг/м$^2$ и лейковорином 20 мг/м$^2$ 1-5-й день
- 1 укороченный курс химиотерапии 5-ФУ 400 мг/м$^2$ и лейковорином 20 мг/м$^2$1-4-й день в 1-ю неделю лучевой терапии
- лучевая терапия суммарная доза 45 Гр фракциями по 1,8 Гр
- 1 укороченный курс химиотерапии 5-ФУ 400 мг/м$^2$ и лейковорином 20 мг/м$^2$1-3-й день в последнюю неделю лучевой терапии
- 2 курса химиотерапии 5-ФУ 425 мг/м$^2$ и лейковорином 20 мг/м$^2$ 1-5-й день спустя 1 мес.

Хотя химиолучевое лечение было токсичным, в целом оно признано переносимым. Зарегистрировано 3 случая смерти от токсичности; токсичность III—IV степени отмечена у 73% больных (гематологическая, гастроинтестинальная, инфекционная). Результаты исследования после 4 лет наблюдения представлены в табл. 6.7.6.

Таким образом, это исследование показало достоверное улучшение на 10% 3-летней выживаемости у больных, получавших адъювантную комбинированную терапию, за счет уменьшения числа рецидивов заболевания в оставшейся части желудка

*Таблица 6.7.5*

**Результаты рандомизированных исследований адъювантной терапии у больных операбельным раком желудка [2, 5, 7, 8, 11, 19]**

| Авторы | Режим | Число больных | Продолжительность жизни, мес | 5-летняя выживаемость, % |
|---|---|---|---|---|
| Allum W. и соавт. (1989) | Митомицин-С-5ФУ<br>Митомицин-С-5ФУ-СМРР<br>Контроль | 141<br>140<br>130 | **16**<br>15<br>15 | **28**<br>10<br>**18** |
| Coombes R. и соавт. (1990) | FAM<br>Контроль | 133<br>130 | - | **46**<br>**35** |
| Nakajima T. и соавт. (1999) | Митомицин-С-UFT-araC<br>Контроль | 288<br>285 | — | **86**<br>**83** |
| Hallissey №. и соавт. (1994) | Контроль<br>ЛТ (СОД 46 Гр)<br>FAM | 145<br>**138**<br>159 | 15<br>**13**<br>**17** | **20**<br>**12**<br>**19** |
| Ducreux M. и соавт. (2000) | 5-ФУ<br>Контроль | 127<br>**133** | **46**<br>**44** | 51<br>**47** |
| Di Batrolomeo M. и соавт. (2000) | EAP-5-ФУ<br>Контроль | 137<br>**137** | - | **52**<br>**48** |

*Тшшир. 6.7.6*

**Результаты адъювантной химиолучевой терапии в сравнении с наблюдением у больных раком желудка после оперативного лечения**

| | Наблюдение | ХТ+ЛТ |
|---|---|---|
| Число больных | 275 | 281 |
| Длительность безрецидивного периода | **19** мес | **30 мес** |
| Продолжительность жизни | **28** мес | **35** мес |
| 3-летняя выживаемость | **40%** | **50%** |
| 4-летняя выживаемость | **30%** | **46%** |
| Первые рецидивы: | | |
| в оставшейся части желудка или анастомозе | **29%** | **19%** |
| регионарные лимфатические узлы | **72%** | **68%** |
| отдаленные метастазы | **18%** | **35%** |

и прогрессирования за счет отдаленных метастазов. Возможно, такая схема лечения станет новым стандартом терапии больных раком желудка с высоким риском рецидива (II и III стадии) после радикально выполненного оперативного лечения.

## Внутрибрюшинное введение противоопухолевых препаратов

С этой целью используются цисплатин в дозе 75-100 мг, блеомицин 60 мг, Тио-ТЭФ 40-60 мг. При таком способе введения в брюшной полости создается высокая концентрация противоопухолевых препаратов на длительный срок. Не имеет смысла внутрибрюшинное введение циклофосфана, поскольку циклофосфан сам по себе не обладает противоопухолевой активностью. Только в печени под действием фермента Р-450 циклофосфан превращается в метаболит фосфарамид мустард, обладающий противоопухолевой активностью.

По аналогии с циклофосфаном лишено смысла и внутрибрюшинное введение 5-ФУ, который только в печени превращается в обладающий противоопухолевой активностью 5-фтор-2-дезоксиуридинмонофосфат (FdUMP).

Сегодня нет сведений относительно того, что внутрибрюшинное введение противоопухолевых препаратов адъювантно после радикально выполненных операций улучшает результаты лечения. Показанием к внутрибрюшинному введению цитостатиков является накопление асцита, обусловленного опухолевой диссеминацией по брюшине, с целью прекращения или уменьшения скорости его накопления. Перед введением препаратов следует произвести максимально возможное удаление асцита и ввести противоопухолевые препараты, разведенные в 100-200 мл изотонического раствора NaCI.

## Опасности проведения химиотерапии у больных раком желудка

Химиотерапия рака желудка чревата серьезными осложнениями, обусловленными как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболевания. В частности, при раке желудка отмечается потеря массы тела, которая должна приниматься во внимание при планировании химиотерапии. Быстрая потеря массы тела в течение последнего месяца или общая потеря ее более 10% от исходного является крайне неблагоприятным фактором. У таких больных проведение химиотерапии осложняется развитием глубокой, нередко фебрильной нейтропенией. сепсиса, стоматита, энтероколита, сопровождающегося тяжелой диареей. При выборе

химиотерапии у таких больных предпочтение следует отдать бесплатиновым комбинациям, уменьшив дозы препаратов на 25-50% уже при проведении первого курса.

Крайним проявлением нарушения питания является выраженная или полная дисфагия вследствие стеноза или отказ от приема пищи в связи с «отвращением» к ней. Не следует проводить химиотерапию «голодному» больному. Надо, прежде всего, разрешить стеноз и добиться стабилизации массы тела больного, а затем планировать химиотерапию. Больным с потерей массы тела на фоне химиотерапии следует проводить парентеральное питание. Для стимуляции аппетита и в нашем отделении назначается мегейс в дозе 240-320 мг ежедневно перорально. Прибавка массы тела на фоне проведения химиотерапии является важным показателем ее эффективности, в то время как потеря массы тела часто является первым симптомом неудачи проводимого лечения.

Другая опасность при проведении химиотерапии - кровотечение из неудаленной первичной опухоли желудка или рецидива в зоне анастомоза. Это осложнение является угрозой для жизни больного и нередко сопровождает успешное проведение химиотерапии вследствие распада опухоли. При проведении химиотерапии у больных с неудаленным первичным очагом или рецидивом в желудке следует тщательно контролировать уровень гемоглобина не реже 2-3 раз в неделю. Больной должен быть предупрежден о возможности развития у него мелены или рвоты сгустками крови и необходимости немедленного оповещения в этом случае медицинского персонала. При появлении признаков кровотечения химиотерапия должна быть прекращена, а все усилия следует сосредоточить на симптоматической гемостатической терапии, вплоть до кровезаместительной. После остановки кровотечения продолжать химиотерапию следует только на фоне гемостатической терапии.

Нередко кровотечение из распадающейся опухоли желудка является показанием к выполнению паллиативной гастрэктомии или резекции желудка. Если речь идет о больном молодого возраста в общем удовлетворительном состоянии, кровотечение из распадающейся опухоли желудка является показанием для выполнения оперативного лечения до начала проведения химиотерапии.

## Заключение

Успехи химиотерапии рака желудка скромны. Очевидна необходимость поиска новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Определение молекулярных особенностей клеток опухоли рака желудка определит новые мишени для целевого воздействия препаратов, блокирующих рецепторы факторов роста и пути передачи пролиферативных сигналов, воздействующих на механизмы контроля клеточного цикла и поддержания целостности генома, ингибирующих опухолевый ангиогенез. Появление эффективных режимов для лечения метастатических форм рака желудка сделает оправданным их применение на более ранних стадиях заболевания в качестве неоадъювантной и адъювантной терапии.

## Литература

1. *Ван де Велде К.* Хирургическое и лекарственное лечение операбельного рака желудка: результаты двух рандомизированных исследований Голландской группы по раку желудка. Материалы II ежегодной Российской онкологической конференции. М., 8-10 декабря 1998 г. - М., 1999.-С. 43-44.

2. *Allum W.H., Hallissey M.T., Kelly K.A.* Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial // Lancet. - 1989. - Vol. 1. - P. 571-574.

3. *Bazin I.S., Garin A.M., Zharkov S.A.* Response to cisplatin based combinations in patients with advanced gastric cancer. Second International Conference on Biology, Prevention and Treatment of Gastrointestinal Malignancies. - Koln, 1995. - P. 56.

4. *Cocconi G., Carlini P., Gambonl A. et al.* PELF is more active than FAMTX in metastatic gastric carcinoma (MGC) // Proc. ASCO-2001. - Vol. 20. - (Abstract 501).

5. *Coombes R.C., Schein P.S., Chllvers C.E. el al.* A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. International Collaborative Cancer Group / / J . Clin. Oncol. - 1990. - Vol. 8. - P. 1362-1370.

6. *Culltnan S., Moertel C, Fleming T. et al.* A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma / / JAMA. - 1985. - Vol. 253. - P. 2061-2067.

7. *Dl BartolomeoM., Bajetta E., Bordogna G. et al.* Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement: 5-year results of a randomized study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - Abstr. 934.

8. *Ducreux M., Nordiner B., Ychou M. et al.* Resected Gastric Adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5FU-cisplatyin / / Ibid. - Abstr. 932.

9. *Evans T., Paul J., Mclnnes A. et al.* A phase I and PK study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma / / Ibid. - 2001.-Vol.20.-Abstr. 651.

10. *Fielding J., Scholefield J., Stuart R.* A randomized double-blind placebo-controlled study of marimastat in patients with inoperable gastric adenocarcinoma // Ibid. - 2000. - Vol. 19. - Abstr. 929.

11. *Hallissey M.T., Dunn J.A., Ward L.C., Allum W.H.* The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up // - Lancet. - 1994. - Vol. 343. - P. 1309.

12. *Kang Y.K., Choi D.W., Im Y.N. et al.* A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer / / Proc ASCO. - 1996.-Vol. 15.-P. 215.

13. *Karpeh M.S., Kelsen D.P., TepperJ.E.* Cancer of the Stomach // Cancer: Principles and Practice of Oncology. - New-York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. - P. 1092-1126.

14. *Kelsen D., Atlq O., Saltz L. et al.* FAMTX (fluorouracil, methotrexate, Adriamycin) is as effective and less toxic than EAP (etoposide, Adriamycin cisplatin): a random assignment trial in gastric cancer / / Proc ASCO,- 1991.-Vol. 10.-P. 137.

15. *Kim N.K., Park Y.S., Heo D.S., et al.* A phase III randomized study of 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer / / Cancer (Philad.). - 1993. - Vol. 71(12). - P. 3813.

16. *Kim S., Yeul H., Shin F. et al.* Phase II trial of epirubicin (E), cisplatin (P), oral UFTand leucovorin (L) in advanced gastric carcinoma (AGC) patients. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13-17,2000: Hamburg, Germany. - Abstr. 274.

17. *Macdonald J., Schein P., Wooley P. et al.* 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer // Ann. Intern. Med. - 1980. - Vol. 93. - P. 533-536.

18. *Macdonald J.D., Small S., Benedetti J. et al.* Postoperative combined radiation and chemotherapy and improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and GE junction: results of Intergroup Study INT—0116 (SWOG9008) / Proc. ASCO. - 2000. - Vol, 19. - Abstr. 1.

19. *Nakajlma T., Nashlmoto A., Kltamura M. et al.* Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosanegative gastric cancer: a randomized trial. Gastric Cancer Surgical Study Group //Lancet. - 1999. - Vol. 354. - P. 273.

20. *Pane/// /., Gianni L. et al.* Adjuvant chemotherapy and gastric cancer: meta-ana' 17 randomized trials. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13-17, 2000; Hamburg, Germany. - Abstr. 273.

21. *Pozzo C, Bugat /?., Peschel C et al.* Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: final results of a randomized phase 11 study // Proc. ASCO. - 2001. - Vol. 20. - Abstr. 531.

22. *Ridwelski* A'., *Gebauer T., FahlkeJ. el al.* Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer // Ann. Oncol. - 2001. - Vol. 12. - P. 47-51.

23. *Van Cutsem E.J.D., Ajani J., Tjulandin S. et al.* Docetaxel in combination with cisplatinum with or without 5-fluorouracil in patients with advanced gastric or GE junction adenocarcinoma: preliminary results. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Society for Medical Oncology; October 13-17, 2000; Hamburg, Germany. - Abstr. 276.

24. *Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H. et al.* Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and ciplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Co-operative Group // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 2648-2657.

25. *Webb A., Cunningham D., Scarffe J.F. et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer // Ibid. - 1997. - Vol. 15. - P. 261-267.

26. Wils J., Klein H., Wagener D. et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer - A trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Co-operative Group / / Ibid. - 1991. - Vol. 9. - P. 827-831.

27. *Wils J.* The treatment of advanced gastric cancer / / Semin. Oncol. - 1996. - Vol. 23. - P. 397-403.

## Приложение 1

Комбинации, используемые для лечения рака желудка

FAM
- 5-ФУ 600 мг / м$^2$ 1, 8, 29, 36-й дни
- Доксорубицин 30 мг/м$^2$ внутривенно 1, 29-й дни
- Митомицин-С 10 мг/м$^2$1-й день

Повторение курса каждые 8 нед.

FAMTX
- Метотрексат 1500 мг/м$^2$ инфузия 30 мин 1-й день
- 5-ФУ 1500 мг/м$^2$ инфузия 30 мин через 1 ч после метотрексата
- Лейковорин 30 мг внутривенно или внутрь через 24 ч после введения метотрексата каждые 6 ч 8 доз
-Доксорубицин 30 мг/м$^2$ внутривенно 15-йдень

Повторный курс лечения на 22-й день.

EAP
- Этопозид 120 мг/м$^2$ внутривенно 4, 5, 6-й дни
- Доксорубицин 20 мг/м$^2$ внутривенно 1-й и 7-й дни
- Цисплатин 40 мг/м$^2$ внутривенно 2-й и 8-й дни

Повторный курс лечения на 29-й день

PF
- Цисплатин 100 мг/м$^2$ внутривенно 1-й день

– Фторурацил в суточной дозе 1000 мг/м² внутривенная инфузия 1–5-е сутки
Лечение проводится каждые 28 дней.
ELF
– Этопозид 120 мг/м² внутривенно 1, 2, 3-й дни
– Лейковорин 30 мг/м² внутривенно 1, 2, 3-й дни
– 5-ФУ 500 мг/м² внутривенно струйно 1, 2, 3-й дни
Курс лечения повторяют на 28-й день
PELF
– цисплатин 40 мг/м² внутривенно 1-й и 5-й дни
– эпирубицин 30 мг/м² внутривенно 1-й и 5-й дни
– лейковорин 100 мг/м² внутривенно 1–4-й дни
– 5-ФУ 300 мг/м² внутривенно 1–4-й дни
Курс лечения каждые 4 нед.
ECF
– эпирубицин 50 мг/м² внутривенно каждые 3 нед
– цисплатин 60 мг/м² внутривенно каждые 3 нед
– 5-ФУ в суточной дозе 200 мг/м² постоянная внутривенно инфузия в течение 18–21-й нед
TC
– доцетаксел 75 мг/м² внутривенно 1-й день
– цисплатин 75 мг/м² внутривенно 1-й день
Повторение курса каждые 3 нед
TCF
- доцетаксел 75 мг/м$^2$ внутривенно 1-й день
- цисплатин 75 мг/м$^2$ внутривенно 1-й день
- 5-ФУ в суточной дозе 750 мг/м$^2$ внутривенно инфузия 1-5-е сутки

Курс лечения проводится каждые 3 нед.
IP
- иринотекан 200 мг/м$^2$ внутривенно 1-й день
- цисплатинж 60 мг/м внутривенно 1-й день

Курс лечения проводится каждые 3 нед
IFU
- иринотекан 80 мг/м$^2$
- лейковорин 500 мг/м 2 ч
- 5-ФУ 2000 мг/м$^2$ инфузия в течение 22 ч

Еженедельно 6 нед с повтором после недельного интервала.
MEP
- Митомицин 5 мг/м$^2$ внутривенно 1-й и 7-й дни
- Этопозид 60 мг/м$^2$ внутривенно 4, 5, 6-й дни
- Цисплатин 40 мг/м$^2$ внутривенно 2-й и 8-й дни

Курс лечения каждые 4 нед.

# Часть VII
# МЕЛАНОМА

# Глава 1
# Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи

*В.Г. Лемехов*

## Эпидемиология меланомы кожи

Меланома кожи еще 30-40 лет назад была сравнительно редким заболеванием в большинстве стран мира. Однако за истекшее время частота возникновения этой болезни значительно увеличилась и продолжает неуклонно возрастать. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% (в США - 4%, в России - 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого.

В настоящее время меланома стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей. Так, если в США в 1984 г. было выявлено 18 000 больных меланомой кожи и 5500 человек умерли от нее, то в 1994 г. эти цифры возросли до 32 000 и 8 000 человек соответственно.

В различных регионах мира показатели заболеваемости меланомой существенно отличаются. За период 1988-1992 г. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи 23-29,8% были характерны для белого населения Австралии и Новой Зеландии. Достаточно высокий уровень заболеваемости 15-18,6% отмечен среди европейцев, живущих в Зимбабве, белых мужчин США (Лос-Анжелес, Сан-Франциско), женщин Австрии, Норвегии. Высокий, по меркам Европы, уровень в 8,8-14,1% был среди жителей Дании, Италии, Швейцарии, Швеции, мужчин Австрии и Норвегии. Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи 0,1-1,5% вывлены в Алжире, у индейцев и черных жителей США, Уганды, Зимбабве, в Китае, Корее, Японии [6].

В России ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 5700 человек и более 2200 человек умирают от нее. В 1998 г. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи у мужчин был 2,9%, у женщин - 3,2%. За 10 лет (1989-1998) прирост данного показателя у мужчин составил 35%, у женщин - 41%, при среднегодовом темпе прироста 4,2 и 3,5% соответственно [7]. Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи у мужчин стал 1,5%, у женщин - 1,1%.

По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, в 1996 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 1,4%, женщин - 1,8% (в 1990 г. он составлял по 0,9% утехи других). За 15-летний период (с 1980 по 1995 г.) стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи увеличился у мужчин с 2,1 до 3,2% (в 1,5 раза), у женщин - с 2,9 до 5,2% (в 1,8 раза) [5]. Эти показатели практически полностью совпадают с общероссийскими.

В онкологических учреждениях России в 1998 г. лечились 38 855 больных меланомой кожи, из них 5 и более лет пережили 19 950 (51,3%). Из числа пациентов

с впервые в жизни установленным диагнозом 33,5% имели позднюю (I1I-IV) стадию меланомы, и половина из них не пережили одного года.

## Факторы риска развития меланомы кожи

Меланома кожи развивается вследствие злокачественного превращения меланоцитов и меланобластов. Эмбриогенетически меланоциты являются производными нейроэктодермального гребешка, из которого их предшественники мигрируют в кожу и другие органы на ранних сроках внутриутробного развития. Меланоциты кожи имеют вид отростчатых клеток, располагающихся на базальной мембране среди элементов росткового слоя эпителия. Их основной функцией является выработка пигмента меланина. Производимый ими меланин захватывается эпителиоцитами, и степень насыщенности последних пигментом определяет цвет кожи человека. У представителей разных рас количество меланоцитов практически одинаково, но для темно- и чернокожих людей характерно увеличение размеров меланоцита и более интенсивное насыщение меланином клеток всех слоев эпидермиса.

Приходится с сожалением признать, что многие вопросы этиологии меланомы до сих пор разработаны далеко не полностью. В свете современной молекулярно-генетической теории в основе злокачественного роста лежат необратимые повреждения генотипа нормальной клетки под воздействием физических, химических и биологических канцерогенных агентов. Эти нарушения могут иметь как генетический (генные мутации, хромосомные аберрации, изменения целости хромосом или количества генов), так и эпигенетический, обменный характер (например, нарушения в ферментной системе ДНК). Клетки с поврежденной ДНК приобретают способность к беспредельному размножению, формированию опухоли и метастазированию.

Одним из распространенных генных нарушений в опухолях человека является повреждение гена p53, который в нормальном состоянии контролирует пролиферацию клеток и тем самым подавляет возможность опухолевого роста. При мутации самого гена p53 его туморсупрессорная функция становится невозможной, что открывает путь к возникновению опухоли. Мутации этого гена обнаруживаются в различных злокачественных опухолях, включая и меланому кожи. Наряду с этим, имеются сведения о наличии связи повреждения генов pi 6 и p 15 с развитием семейной меланомы, а также и о других генных нарушениях, выявляемых в различных фазах развития и роста меланомы.

При построении этиологической модели меланомы был выделен ряд причинных факторов, которые или вызывают злокачественное превращение меланоцитов или способствуют этому. Обычно их называют факторами риска и подразделяют на экзогенные, находящиеся в окружающем нас мире, и эндогенные, порожденные самим организмом человека. Конечно, подобное разделение в определенной мере является условным, поскольку существование любого живого организма невозможно без постоянного взаимодействия с окружающей средой. Поэтому при возникновении и развитии меланомы кожи, впрочем, как и многих других опухолей, имеет место сочетанное воздействие на человека повреждающих факторов.

## Экзогенные факторы риска

Данная группа факторов риска представлена физическими, химическими н биологическими агентами окружающей среды, обладающими непосредственным, прямым воздействием на кожу.

Физические факторы риска:
- ультрафиолетовое (УФ) излучение солнца;
- ионизирующая радиация;
- электромагнитное излучение;
- флюоресцентное освещение;
- хроническая травматизация кожи.

Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного спектра в настоящее время является, по общему признанию, одним из существенных факторов риска возникновения злокачественных опухолей кожи. Считается, что УФ-излучение вызывает мутации туморсупрессорных генов p53, p16 и p 15. Его канцерогенное влияние с особой очевидностью прослеживается при базалиомах и плоскоклеточном раке кожи, которые, как это хорошо известно, обычно развиваются на открытых, наиболее подвергаемых инсоляции областях тела человека. У больных меланомой отмеченная закономерность прослеживается не столь отчетливо, исключая, быть может, более частое поражение кожи голеней у женщин, т.е. именно той части тела, которая оказывается наименее защищенной от солнца.

В отличие от рака для меланом является более характерным возникновение на коже тех анатомических областей, которые обычно закрыты одеждой. Данное несоответствие объясняется тем, что существующая причинная связь между УФ-излучением и развитием меланомы более сложна и имеет некоторые особенности. Как оказалось, риск заболевания меланомой находится в прямой зависимости не только от длительности, но и от интенсивности солнечного воздействия. Даже относительно кратковременное, но сильное УФ-излучение может обеспечить высокий канцерогенный эффект. В этой связи становится понятным, почему меланома нередко возникает у людей, которые по различным обстоятельствам большую часть жизни находятся в помещении, а свой отдых предпочитают проводить на пляже под открытым солнцем, и что особенно опасно, в южных и экваториальных странах.

В последние годы в литературе подчеркивается высокая опасность солнечных ожогов кожи как причинного фактора меланомы. При этом даже те из них, которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте, могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.

Наблюдаемое в наши дни техногенное разрушение озонового слоя атмосферы, который защищает нас от чрезмерно интенсивного УФ-излучения солнца, появление так называемых «озоновых дыр» в стратосфере еще более увеличивает канцерогенный эффект инсоляции.

Ионизирующая радиация, обладая выраженными мутагенными свойствами, является универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая меланому. Поданным D. Austin, P. Reynolds [9], в исследовании по методу «случай-контроль» относительный риск развития этой опухоли у работающих с радиоактивными материалами составил 3,4, а у занятых в ядерных испытаниях на полигоне в Тихом океане был еще выше - 4,5. В собранных этими авторами данных литературы среди лиц, имевших профессиональные контакты с ионизирующей радиацией, относительный риск смертности от меланомы также оказался выше, чем в общей популяции и колебался в пределах 2,4-5,0.

Электромагнитное излучение оказывает определенное неблагоприятное воздействие на организм человека. Это прослеживается в некоторых профессиональных группах. Так, по имеющимся сведениям, относительный риск развития меланомы среди работников электронной промышленности составляет 1,4, среди лиц, занятых в телекоммуникационной индустрии - 2,6.

Оценка флюоресцентного освещения как фактора риска развития меланом носит противоречивый характер. Тем не менее, в специально проведенном исследовании J. Elwood [11] установил статистически достоверное увеличение относительного риска развития опухоли (до 2,6) у лиц, которые 20 лет и более работали в помещениях с флюоресцентным освещением.

Травматизация неизменной кожи, особенно хроническая, создает опасность развития рака кожи. Принято считать, что для возникновения меланомы данный фактор не имеет существенного значения. Описанные единичные наблюдения развития меланомы в послеоперационных рубцах и хронических язвах кожи являются скорее исключением, чем правилом. Тем не менее, в литературе можно встретить упоминание о более частой локализации меланомы у чернокожих африканцев на подошвенной поверхности стоп, чем на коже других частей тела. Это связывают с возможными хроническими повреждениями кожи данной области, особенно у лиц, не использующих обувь.

Более значительным фактором риска развития меланомы признается травматизация невусов. Особо подчеркивается, что опасность представляет как многократное, так и однократное повреждение, которые имеют практически эквивалентное значение [1]. По данным этих исследователей, травма предшествующих невусов является наиболее частым экзогенным фактором риска развития меланомы кожи. Из 976 больных у 563 (57,7%) при опросе авторы получили четкие указания на травмирование пигментного невуса, из которого впоследствии развилась меланома. Вместе с тем, А.П. Шанин [8] отметил травму невуса как возможный пусковой механизм развития меланомы только у 91 (27%) из 337 больных. По сборным данным К.В. Даниель-Бека, А.А. Колобякова [4], данный фактор выявляется с частотой 30-88%. На основании накопленного клинического опыта к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение о том, что различные травмы невусов крайне неблагоприятны, поскольку их следствием являются меланомы.

**Химические факторы риска**

Эта группа факторов риска имеет важное значение в основном для тех категорий людей, которые в процессе своей профессиональной деятельности испытывают постоянное воздействие некоторых вредных химических веществ, способствующих развитию меланомы. Так, более частое возникновение меланомы было выявлено у работников нефтехимических, химических (в частности, производящих азотную кислоту), резиноизготавливающих предприятий, а также у лиц, занятых в производстве винилхлорида, поливинилхлорида, пластмасс, бензола, пестицидов [9]. Эти же исследователи приводят сведения о статистически достоверном увеличении смертности от меланомы у работников фармацевтической промышленности, рабочих нефтехимических предприятий, шахтеров, добывающих каменный уголь.

Имеются данные о возможности некоторых красителей для волос активизировать развитие меланомы, поскольку в их составе обнаруживаются ароматические красящие агенты, которые проявляют канцерогенные свойства у экспериментальных животных. Используемые с косметической целью химические (кремы) и механические способы удаления волос не увеличивают риск возникновения меланомы.

**Биологические факторы риска**

Из биологических факторов риска возникновения меланомы кожи наибольшее значение имеют особенности питания, кожные болезни, вирусные инфекции и некоторые лекарственные препараты.

**Особенности питания**

Возможная роль особенностей диеты как причины или, наоборот, защитных факторов развития злокачественных опухолей человека давно находится под пристальным

вниманием исследователей. Действительно, к настоящему времени ужеполучень ные о более частом развитии опухолей некоторых локализаций при высоком ур потребления жиров животного происхождения и белков, а также при недостаточном питании свежими овощами и фруктами, богатыми витаминами С и А, другими биологически активными веществами, снижающими риск развития рака.

Применительно к меланоме кожи было проведено исследование с использованием сравнительного анализа «случай-контроль» у большой группы больных с гистологически подтвержденным диагнозом [131. Эти авторы не получили никаких достоверных данных о связи риска развития меланомы с особенностями питания пациентов. Однако в подобно организованном исследовании С. Holman и соавт. [12] показали, что такие выводы являются справедливыми только для больных, имевших меланомы с поверхностно-распространяющимся и неклассфицируемым типом роста. В то же время у больных с нодулярной (узловой) формой роста опухоли был отмечен статистически достоверный более высокий уровень среднего ежедневного потребления белка и животного жира. Приведенные данные позволяют включить выявленные особенности питания в число факторов риска развития меланомы.

Оценка влияния алкоголя на риск развития меланомы неоднозначна. Исследования, посвященные сугубо практической стороне вопроса, связанной с длительностью, объемом и видом потребляемых спиртных напитков, не подтверждают их канцерогенной активности для данной опухоли. Однако в теоретическом отношении подобная опасность не может быть полностью исключена, поскольку алкоголь усиливает образование меланостимулирующего гормона.

Можно с удовольствием отметить полное отсутствие связи между потреблением чая или кофе и риском развития меланомы.

**Кожные болезни**

Вероятность увеличения риска развития меланомы у лиц с такими предшествующими заболеваниями, как акне, псориаз и дерматиты, не получила подтверждения.

**Вирусные заболевания**

В исследовании R. Gallagher и соавт. [13], организованном по принципу «случай-контроль», был проведен опрос участников о ранее перенесенных вирусных заболеваниях, включая свинку, инфекционный мононуклеоз, ветряную оспу, краснуху и корь.

Из перечисленных болезней только краснуха встретилась среди больных меланомой немного чаще, чем в контрольной группе. Анализ с учетом пола показал, что эта особенность ограничивалась женским контингентом и статистически достоверно увеличивала относительный риск развития меланомы до 1,5. Однако сами авторы скептически оценивают этот вывод и полагают, что он может быть случайным событием, возникшим из-за особенностей тестирования больных. С учетом этих и других данных литературы приходится признать, что убедительных доказательств вирусного канцерогенеза меланом кожи пока не получено.

**Лекарственные препараты**

Среди лекарств с возможным риском развития меланомы наибольшее значение имеют широко применяемые в настоящее время эстрогенсодержащие гормональные препараты, объединенные в группу экзогенных эстрогенов. К ним относятся противозачаточные средства для женщин с пероральным способом приема, так называемые пероральные контрацептивы, а также эстрогенные препараты, нередко назначаемые при различных расстройствах менструального цикла и в менопаузальном периоде.

История использования экзогенных эстрогенов насчитывает уже несколько десятилетий. Накопленные за это время знания об их роли в увеличении риска развития меланомы кожи носят противоречивый характер. Особенно большое внимание уделяется

оценке пероральных контрацептивов. В научной литературе неоднократно высказывались опасения в отношении их канцерогенное™. Вместе с тем в ряде научных исследований было показано, что частота меланом среди женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы, не превышает ожидаемую. Конечно, учитывая высокую вариабельность гормонального фона у женщин в различные периоды жизни и возможность индивидуальных реакций на повышение уровня эстрогенов при приеме этих препаратов, сомнения в их безопасности возможны. Тем не менее, в большинстве доступных нам исследований отчетливую связь между использованием оральных контрацептивов и риском развития меланомы кожи проследить не удается.

## Эндогенные факторы риска

Эндогенные факторы риска из-за своих отличий могут быть отнесены к двум группам. В одну из них входят некоторые биологические особенности организма, присутствие которых повышает риск развития меланомы. Другую группу составляют предшественники меланомы, т.е. такие патологические изменения кожи, которые имеют вероятность злокачественного перерождения.

К первой группе эндогенных факторов риска относятся:
- расовая и этническая предрасположенность;
- уровень пигментации организма;
- наследственные (семейные) факторы;
- антропометрические показатели;
- иммунные нарушения;
- эндокринные факторы;
- репродуктивные факторы у женщин.

Вторая группа эндогенных факторов риска не столь многочисленна, но не менее значима; ее составляют:
- пигментная ксеродерма кожи;
- меланоз Дюбрейля;
- невусы.

**Эндогенные биологические факторы**

Расовая и этническая предрасположенность человека заметно влияет на частоту развития меланомы кожи. Общеизвестно, что чернокожие люди подвержены этому заболеванию в 4 раза реже, чем люди белой расы. Вероятно, темная кожа, содержащая большее количество меланина в эпидермисе, лучше задерживает УФ-излучение и, тем самым, является более надежной естественной защитой от его повреждающего действия на меланоциты. Люди со слабой естественной защитой чаще страдают меланомой. Так, например, среди жителей Казахстана было отмечено 8-кратное повышение заболеваемости меланомой у приезжих с белой кожей, по сравнению с представителями коренного населения. Не исключено также, что связь заболеваемости меланомой кожи с расовой и этнической принадлежностью обусловлена генетическими и биологическими особенностями меланоцитов.

Установлено, что одним из важных факторов риска развития меланомы является уровень пигментации организма человека. Чем ниже этот уровень, тем чаще возникает опухоль. Оценка данного фактора риска возможна уже при обычном клиническом осмотре. Свидетельством низкого уровня пигментации являются: белый цвет кожи, голубые или светлые глаза, светлые волосы. Люди, которые относятся к светлому фенотипу, невосприимчивы или мало восприимчивы к солнечному загару и очень

предрасположены к развитию солнечных ожогов из-за высокой ч пьности к УФ-излучению. Принадлежность к светлому фенотипу более чем в 2 р возможность развития меланомы, Повреждающее действие солнечного облучения, а

(Вательно, и риск развития опухоли еще выше у рыжеволосых людей и б со светлыми глазами.

Другим признаком нарушения уровня пигментации является наличие большого количества веснушек на коже. Веснушки (или эфелис) обусловлены скоплением пролиферирующих меланоцптов в базальном слое эпидермиса и эпителии наружны.-: лов волосяных фолликулов.

Крайне тяжелая степень нарушения пигментации, характеризующаяся полным отсутствием меланина в организме, наблюдается у альбиносов. Канцерогенное действие УФ-излучения у них настолько велико, что у большинства к 20 годам возникают предопухолевые поражения или опухоли кожи, и настолько губительно, что менее 10% этих людей доживают до 30 лет.

Давно известный факт более частого развития меланомы кожи в отдельных семьях в настоящее время приобрел научное обоснование. Было установлено, что семейная меланома обусловлена такими генными изменениями, которые могут наследоваться. По данным различных авторов, частота семейной меланомы колеблется в широких пределах от 0,4 до 12,5%. Чаще всего заболевание передается родственникам первой линии, от родителей к детям. Другие родственные отношения имеют меньшее значение. Женщины более часто, чем мужчины обеспечивают наследственную передачу опухоли. Относительный риск заболеваемости значительно повышается среди лиц, в семьях которых было отмечено более 2 больных меланомой кожи. Нередко наследственная меланома связана с диспластическим невусным синдромом. Имеются данные о том, что, из-за более ранней диагностики, наследственная меланома в прогностическом отношении лучше, чем спорадически возникшая опухоль.

При изучении таких антропометрических показателей, как масса тела, рост, индекс массы тела и площадь поверхности тела, были получены следующие результаты. Масса и индекс массы тела не влияли на риск развития меланомы, но имелась тенденция увеличения риска по мере увеличения роста. Отмечалось статистически достоверное 70% возрастание риска развития меланомы у лиц с поверхностью тела 1,86 $м^2$ и более [10].

Иммунные нарушения, как известно, повышают риск развития злокачественных опухолей. Установлен факт более частого возникновения саркомы Капоши и некоторых лимфопролиферативных заболеваний у больных ВИЧ-синдромом, а также у людей с трансплантированными органами, вынужденными жить в условиях лекарственной (искусственной) иммунодепрессии. Поэтому не исключено, что иммунодефицитные состояния увеличивают риск заболевания и меланомой.

Роль гормонального фактора в этиологии меланомы не вызывает сомнения. Имеется биологическое обоснование возможности влияния гормонов и репродуктивных факторов на частоту меланомы. В экспериментах на животных эстроген увеличивал как число меланоцитов, так и содержание внутриклеточного и внеклеточного меланина. В клетках человеческой меланомы были выявлены эстрогенорецепторы. При использовании эстрогена с целью уменьшения менопаузальных симптомов или для концентрации иногда возникает гиперпигментация кожи, степень которой связана с длительностью применения гормона.

В процессе меланогенеза, кроме эстрогенов, участвуют и мужские половые гормоны - андрогены. Поэтому до начала полового созревания, в пубертатном периоде, когда уровень половых гормонов невысок, меланомы кожи развиваются крайне редко.

Периоды же гормонального расцвета человека и высокого уровня заболеваемости меланомой совпадают. После двусторонней овариэктомии риск развития меланомы снижается. Активную роль в процессе меланогенеза играет меланостимулирующий гормон (МСГ). С возрастом секреция МСГ снижается. Этим можно объяснить уменьшение частоты меланомы после 50 лет.

Из репродуктивных факторов риска развития меланомы наибольшая роль отводится беременности, которая активизирует процессы меланогенеза. Считается, что беременность стимулирует малигнизацию невусов. По данным В.В. Анисимова и соавт. [1], у 4% женщин, больных первичной меланомой кожи, опухоли возникли в течение 9-месячного срока беременности на фоне предшествующих пигментных невусов. Рождение первого ребенка в возрасте старше 31 года и рождение «крупных плодов» повышает риск развития меланомы у женщин.

**Предмеланомные заболевания кожи**

*Пигментная ксеродерма кожи* (xeroderma* pigmentosum) - это редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит неспособность ДНК восстанавливать повреждения, причиненные УФ-излучением. Частота заболевания 1:250 000; тип передачи рецессивный, при котором наследственный признак проявляется у потомков только в тех случаях, когда он передается от обоих родителей. Болезнь проявляется высокой чувствительностью к солнечным лучам уже в раннем детском возрасте. Вначале, обычно на открытых участках тела, возникает рассеянная пигментация кожи в виде множественных пятен, веснушек. Потом кожа становится сухой, местами атрофичной, легко ранимой. На этом фоне уже к подростковому возрасту часто возникает базально- и плоскоклеточный рак, а также меланома. При пигментной ксеродерме высока возможность развития первично-множественных синхронных и метахронных опухолей.

Меланотическое пятно (или веснушка) Хатчинсона (синонимы: ограниченный предраковый меланоз, melanosis praemolignum, lentigo** maligna, старческое лентиго) впервые описал (J. Hutchnison в 1890 г. В отечественной литературе это заболевание принято называть меланозом Дюбрейля. Поэтому и в настоящем изложении традиции не будут нарушены.

Предзлокачественный меланоз Дюбрейля возникает на коже чаще всего лица, груди, кистей, иногда на слизистой оболочке полости рта. В начале заболевания появляется маленькое, неправильной формы, коричневое пигментное пятно, которое очень медленно, годами увеличивается в размерах. Сформировавшийся очаг имеет вид пятна величиной от 2 до 6 см и более, с нечеткими, неровными контурами и неравномерно окрашенной поверхностью, с участками коричневого, серого, черного, синеватого цвета. Кожный рисунок над пораженными участками более грубый, эластичность очага понижена. В отличие от пигментной ксеродермы, при озлокачествлении меланоза Дюбрейля возникают только меланомы. Со временем у края пятна или в центре появляется уплотнение, часто этому предшествует изменение окраски. Тревогу вызывает не только появление более темных участков, но и просветление (депигментация) пятна (рис. 7.1.1). Между появлением пятна и его озлокачествлением может пройти много лет.

Возникновение меланомы при пигментной ксеродерме кожи и меланозе Дюбрейля настолько постоянно, что их относят к облигатным предмеланомным заболеваниям, т.е. к обязательным предшественникам меланомы.

* Xeroderma - слово происходит от двух греческих слов: xcros - сухой и derma - кожа.
* Lentigo (лат.) - веснушки.

**Рис. 7.1.1. Меланома, возникшая на фоне меланоза Дюбрейля**

Невусы

Невусы представляют собой образоваиия, которые состоят из скопления меланоцитов различной степени дифференцировки, располагающихся в виде гнезд в разных слоях (уровнях) кожи.

В современной классификации меланоцитарных поражений кожи, разработанной ВОЗ в 1974 г. и опубликованной в СССР в 1980 г. (Гистологическая классификация опухолей кожи, 1980), невусы обозначены под рубрикой:

А. Доброкачественные поражения (невусы)

1. Пограничный невус (юнкциональный):
2. Сложный невус.
3. Внутридермальный невус.
4. Эпителиоидный и/или веретеноклеточный невус (ювенильная меланома, ювенильный невус).
5. Невус из баллонообразных клеток.
6. Гало-невус.
7. Гигантский пигментный невус.
8. Фиброзная папула носа (инволюционный невус).
9. Голубой невус.
10. Клеточный голубой невус.

Приведенная классификация не имеет единого подхода к оценке невусов, поэтому одни из них обозначены по своим морфологическим признакам (1-5), другие - по внешнему виду (6-9), третьи - по сочетанию признаков [10]. Причиной этого является многообразие клинических проявлений и сложность гистологической характеристики невусов.

Обычно меланоцитарные невусы выглядят как плоские или слегка выпуклые пятна, от различных оттенков коричневого до серого, голубого и даже черного цвета, с четким, ровным контуром и гладкой поверхностью, величиной не более 0,4-0,5 см. Наряду с этим, нередко, у детей могут встречаться большие (до 1,0 см и более) и даже гигантские невусы, занимающие кожу обширных анатомических областей. Некоторые невусы могут иметь поверхность с папиллярными и бородавчатыми (веррукозными) разрастаниями и волосяным покровом.

В просторечии невусы нередко называют «родимыми пятнами», что не совсем точно, поскольку определенная часть из них является приобретенными. У новорожденных невусы встречаются нечасто и в небольшом количестве. К периоду полового созревания они имеются практически у всех, а в возрасте 20-25 лет у каждого человека в среднем определяется до 40-50 невусов.

По мнению одних исследователей, большинство меланом возникают из невусов в результате воздействия на них различных факторов риска, среди которых ведущая роль отводится травме. Вместе с тем имеется и противоположная точка зрения в пользу более частого возникновения меланом в неизмененной коже (de novo), чем из предшествующих невусов. Данное противоречие примиряется одним из постулатов современной

теории опухолевой прогрессии I. Foulds, согласно которой злокачественные опухоли имеют альтернативные пути развития: прямой - малигнизация одной или нескольких стволовых клеток и непрямой - малигнизация предраковых изменений.

Справедливо отметить, что истинная частота возникновения меланом из невусов до сих пор окончательно не установлена. Не отрицая возможности развития меланомы кожи из невусов, следует признать, что далеко не каждый из них является предшественником или источником опухоли. Это обстоятельство позволяет относить невусы к факультативным (необязательным) предмеланомным образованиям кожи. Поэтому в практическом отношении важно знать те виды меланоцитарных невусов, которые имеют более высокий риск малигнизации. Их точное и своевременное распознавание может насторожить и уберечь врача от диагностических и тактических ошибок.

**Оценка риска развития меланомы из невуса**

Как показывает опыт, риск развития меланомы из невусов неодинаков и связан с их клиническими проявлениями и морфологической характеристикой.

Установлено, что некоторые виды невусов обладают особой склонностью к малигнизации. К ним относят пограничный, сложный, внутридермальный, голубой и гигантский пигментные невусы.

По данным НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, среди больных с установленным фоном для развития меланомы были названы следующие типы невусов: сложный (45%), пограничный (34%), интрадермальный (16%), голубой невус (3,2%). При этом 70% невусов были расценены как врожденные, а 30% - как приобретенные [1]. Фактор множественности невусов (более 50) увеличивает риск развития меланомы.

*Пограничный (юнкциональный) невус* располагается в базальном, пограничном слое эпидермиса. Он имеет вид плоского образования (узелка) с сухой, гладкой, блестящей поверхностью, без волосяного покрова. Цвет пятна от светло-коричневого до черного, края ровные, четкие, иногда волнистые. Обычная величина 0,2-0,4 см. Среди пигментных образований кожи ладоней, подошв и половых органов этот невус встречается чаще других. Его увеличение и изменение окраски происходит медленно. В процессе своего развития пограничный невус может долгое время оставаться в пределах эпидермиса. Вместе с тем, проникновение его структур в дерму приводит к формированию сложного и интрадермального невуса.

*Сложный невус* характеризуется расположением своих структур как в эпидермисе, так и в дерме. Эволюция сложного невуса характеризуется следующими процессами: а) превращение в интрадермальный, б) спонтанная регрессия, в) превращение в меланому [2].

*Интрадермальный невус* является самым частым видом меланоцитарных невусов. Его структуры располагаются в толще дермы. Эпидермис, покрывающий внутридермальный невус, может быть нормальным, но чаще всего истончается и уплощается. В случае раздражения или вторичной инфекции возможно появление воспалительной реакции.

*Голубой невус* является интрадермальный. Это возвышающееся над кожей, иногда полусферическое образование, плотное, обычно с гладкой поверхностью, голубого, синего, изредка коричневого цвета, с четкой границей, величиной 0,5-2,0 см, без волосяного покрова. Предпочтительной локализацией являются лицо, конечности, ягодицы. При развитии голубого невуса пролеживаются два процесса: фиброзированпе и пролиферация меланоцитов. Преобладание фиброзирования указывает на регрессию голубого невуса.

Рис. 7.1.2. Диспластический невус кожи лица.

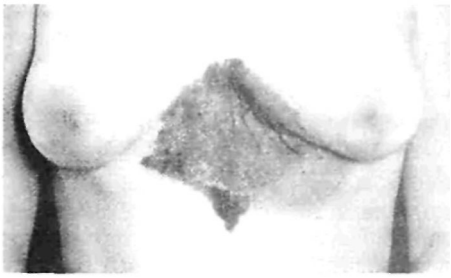


Рис. 7.1.3. Гигантский диспластический пигментный невус.

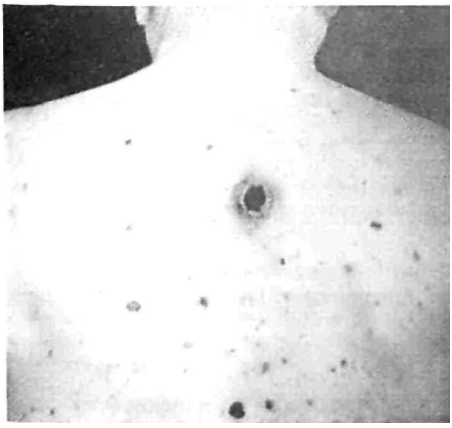


Рис. 7.1.4. Меланома кожи спины, возникшая на фонедиспластического невусного синдрома.

*Клеточный голубой невус* биологически более активен и отличается от простого голубого невуса выраженной пролиферацией меланоцитов. Последний признак увеличивает риск развития меланомы.

*Гигантский пигментированный невус* является чаще всего врожденным и увеличивается по мере роста ребенка. Эти невусы имеют плоскую папиллярную поверхность и могут занимать значительные площади кожи туловища, конечностей, лица. Преобладающий цвет - коричневый, сероватый, черный. Образование обычно имеет строение сложного невуса. Требует повышенного внимания в связи с высоким риском развития меланомы на его фоне.

Другая разновидность гигантского пигментированного невуса отличается наличием грубых папиллярных и бородавчатых разрастаний (рис. 7.1.2). Частота малигнизации гигантских невусов составляет 1,8-13%, и, по мнению некоторых исследователей, это особенно характерно для детей.

Остальные из перечисленных в классификации ВОЗ невусов, включая эпителиоидный и/или веретеноклеточный, не считаются меланомоопасными.

*Диспластические невусы (ДН).* При обсуждении риска развития меланомы в последние годы повышенное внимание уделяется диспластическим пигментным невусам. К этому типу относят эпидермальные и смешанные невусы, превышающие 0,5 см, с неравномерным распределением пигмента по поверхности и нечеткими неровными контурами (рис. 7.1.3). Отмечено, что ДН нередко являются предшественниками меланом. При множественности ДН говорят о диспластическим невусном синдроме. Нередко ДН синдром является врожденным и выявляется у больных семейной меланомой. Установлено, что у лиц с ДН синдромом риск развития меланом повышен, включая развитие первично-множественных опухолей. При этом замечено, что опухоль может развиваться как из ДН (рис. 7.1.4),

так и на фоне неизмененной кожи. Следовательно, ДН являются не только предшественниками меланом, но и клиническим признаком повышенного системного риска их развития.

Риск развития меланомы возрастает при появлении клинических признаков активизации невуса.

**Клинические признаки активизации невуса**

**В** настоящее время твердо установлены достоверные и значимые клинические симптомы активизации пигментных невусов, знание которых является важным для любого практикующего врача. Особое внимание следует уделять ранним признакам возможной угрозы развития меланомы из невуса.

- быстрый рост невуса, ранее неизменного или медленно увеличивающегося;
- появление уплотнения или асимметрии любого участка невуса;
- появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение);
- любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение);
- появление венчика гиперемии вокруг невуса;
- выпадение волос с поверхности невуса;
- появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса.

Некоторые из этих симптомов бывают и при ранней меланоме. Поэтому выявление любого из этих признаков, а тем более их сочетаний, должно побуждать практикующего врача к направлению больного в специализированное онкологическое лечебное учреждение для адекватных профилактических и лечебных действий.

## Группы риска возникновения меланомы кожи

Для организации более успешной борьбы с меланомой кожи целесообразно формирование групп или контингентов повышенного риска развития этой опухоли путем выделения их из общей массы населения на основании известных нам факторов риска. Характеристика контингентов с высоким риском развития меланомы кожи, созданная специалистами НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, представляется наиболее полной и удачной **[2].**

Контингента риска возникновения меланомы кожи (цит. [2]):

1. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности большее время находятся под воздействием УФ-радиации, а также регулярно проводящие свой отпуск в низких географических широтах.
2. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности постоянно имеют контакт с различными химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и электромагнитным излучением.
3. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности постоянно имеют контакт с различными химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и электромагнитным излучением.
4. Люди с нарушением пигментации организма (так называемый светлый фенотип).
5. Люди с генетически детерминированным или приобретенным иммунодефицитом.
6. Родственники больных меланомой кожи.
7. Люди, длительное время принимающие гормональные препараты.
8. Люди с наличием меланоза Дюбрейля.
9. Люди, пигментные невусы которых постоянно подвергаются механической травматизации, а также с однократно травмированными пигментными невусами кожи.
10. Люди с диспластическим невусным синдромом, а также их родственники.

11. Люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5 см и более визуально черной или темно-коричневой окраски.

12. Люди, имеющие на коже более 50 пигментных невусов любого размера.

13. Женщины в период беременности или лактации.

Следует ожидать, что проведение целенаправленных программ профилактики меланомы кожи среди обозначенных выше контингентов будет способствовать сокращению заболеваемости, улучшению ранней диагностики и результатов лечения этого опасного заболевания.

## Профилактика меланомы кожи

В настоящее время принято различать первичную и вторичную профилактику злокачественных опухолей. Меланома кожи не является исключением из этого правила.

**Первичная профилактика меланомы кожи (РРГ)**

Первичная профилактика меланомы кожи является комплексной и включает в себя следующие направления: онкогигиеническое, генетическое, иммунобиологическое и биохимическое.

Исходя из известных факторов риска развития меланомы кожи, онкогигиеническое направление должно быть нацелено на устранение или ограничение повреждающего воздействия на кожу УФ-лучей, ионизирующей радиации, электромагнитного излучения, а также химических канцерогенов. Кроме того, врачи и население должны знать о возможности потенциальной опасности применения некоторых гормональных лекарственных препаратов (экзогенные эстрогены).

Генетическое направление следует использовать при выявлении и диспансеризации лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, включая больных с фамильной меланомой, их родственников, а также с диспластическим невусным синдромом. Для перечисленных категорий лиц и их родственников целесообразно наблюдение в медико-генетических консультациях.

Иммунологическое направление может оказаться полезным для выявления и лечения лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами.

Биохимическое направление первичной профилактики меланомы кожи в основном находится в состоянии научной разработки. Действенные препараты для предупреждения меланомы пока еще не предложены.

**Вторичная профилактика меланомы кожи**

Вторичная профилактика меланомы кожи заключается в своевременном выявлении и хирургическом удалении у здоровых людей предбластоматозных образований кожи. При меланозе Дюбрейля необходимость профилактического иссечения сомнений не вызывает. Вопрос об удалении доброкачественных пигментных невусов является более сложным. Требуется выделение той группы невусов, которые должны подвергаться хирургическому удалению из-за высокого риска малигнизации. Сюда относятся невусы, которые из-за своей локализации подвергаются травматизации, диспластические невусы, а также большие и гигантские невусы.

Подход к профилактическому удалению ДН должен быть дифференцированным. При отягощенном семейном анамнезе или излеченной ранее меланоме кожи показано иссечение всех подозрительных на малигнизацию невусов. У остальных пациентов с ДН-синдромом допустимо наблюдение с периодическим использованием высокоразрешающей цветной фотографии.

Профилактическое иссечение больших и гигантских пигментных невусов целесообразно выполнять как можно раньше из-за высокого риска их малигнизации. По возможности, эти невусы должны быть удалены путем тотального одномоментного иссечения. Несоблюдение этого правила может увеличить риск их малигнизации.

При иссечении пигментного невуса необходимо отступить не менее 1,0 см от его видимых границ и удалить подлежащую жировую клетчатку на глубину не менее 0,3 см. Выбор обезболивания должен определяться величиной невуса. При линейном размере до 10 см допустима местная инфильтрационная анестезия окружающих тканей, но не самого невуса. Иссечение больших и гигантских невусов требует общего обезболивания. Все удаленные невусы должны подвергаться плановому гистологическому исследованию.

## Скрининг меланомы кожи

Скрининг является одной из организационных форм раннего выявления злокачественных опухолей при профилактическом обследовании населения. В отличие от обычных массовых (сплошных) профилактических обследований, в скрининговые программы включают только те контингент населения, в которых риск искомого заболевания, в данном случае меланомы кожи, выше, чем в общей популяции. Диагностические методы, используемые в скрининге, должны быть эффективными и дешевыми, быстрыми и нетрудными в исполнении, безопасными и приемлемыми для обследования. Физикальный метод (осмотр, пальпация), который является основным в скрининге меланомы кожи, полностью отвечает этим требованиям.

Накопленный к настоящему времени опыт проведения скрининга меланомы свидетельствует о высокой его эффективности в ранней диагностике опухоли и предопухолевых заболеваний кожи. Подчеркивается, что в скрининговых программах наряду с физикальным врачебным обследованием можно с успехом использовать и метод самообследования. Установлено, что проведение скрининга оправдано в регионах с высокой заболеваемостью населения меланомой.

Основные трудности возникают при формировании популяции высокого риска. Организационной основой данной популяции могут стать контингента риска, предста[illegible]ленные на стр. 523.

По мнению Р.И. Вагнера и соавт. [3], рациональная программа скрининга вкл[illegible]чает в себя следующие этапы:

- организация отбора контингента риска;
- обучение лиц из популяции риска методам и технике самообследования;
- проведение обследования врачами-онкологами в популяции риска не реже 2 раз в год.

Следует надеяться, что широкое использование скрининга благотворно отразится на ранней диагностике меланом кожи и будет способствовать улучшению результа тов лечения этого опасного заболевания.

## Литература

1. *Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С.* Меланома кожи: Часть 1. - СПб.: Наук 1995,- 151 с.

2. *Анисимов В.В., Горделадзе А.С, Барчук А.С. и др.* Меланома кожи: Атлас клинико-морфологической диагностики. - СПб.: Наука, 1999. - 107 с.

3. *Вагнер Р.П., Анисимов В.В., Барчук А.С.* Меланома кожи: Часть 2. - СПб.; I 1996.-280 с.

4. *Даниелъ-Бек К.В., Колобяков А.А.* Злокачественные опухоли кожи. - М.: Медицина, 1979.- 184с.

5. Злокачественные новообразования в России в 1999 году: Заболеваемость и смертность / Под ред. Чиссова В.П., Старинского В.В. - М., 2000. - 263 с.

6. *Мерабишвили В.М.* Заболеваемость населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями // Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. - СПб., 1999. - С. 7-50.

7. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др.* Злокачественные новообразования в России: Статистика, научные достижения, проблемы // Казанский мед. журн. - 2000. - Т.81,№4.-С. 241-248.

8. *Шанин А. П.* О патогенезе меланом // Современные проблемы онкологии. - Л.: Медицина, 1965. - С. 190-196.

9. *Austin D., Reynolds P.* Occupation and malignant melanoma / / Epidemiology of malignant melanoma. - Berlin, 1986. - P. 98-107.

10. *Dubin N., MosesonM., Pasternack B.* Epidemiology of malignant melanoma; Pigmentary traits, ultraviolet radiation and identification of high-risk population / / Epidemiology of malignant melanoma. - Berlin, 1986. - P. 56-75.

11. *ElwoodJ.* Could melanoma be caused by fluorescent light? // Epidemiology of malignant melanoma. - Berlin, 1986. - P. 127-136.

12. *Holman C, Armstrong B., Heenan P. et at.* The causes of malignant melanoma: Results from the West Australian Lions melanoma research project / / Epidemiology of malignant melanoma. - Berlin, 1986.-P. 18-37.

13. *Gallagher R., Elwood J., Hill G.* Risk factors for cutaneous malignant melanoma // Epidemiology of malignant melanoma. - Berlin, 1986. - P. 38-55.

# Глава 2
# Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация

*В. В. Анисимов*

Меланома кожи является уникальной опухолью в клинической онкологии, способной демонстрировать редкое многообразие клинического течения. Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в лечении меланом кожи, общие результаты 5-летней выживаемости больных остаются невысокими и в значительной мере зависят от степени распространения опухолевого процесса у пациентов на момент регистрации заболевания, т.е. от своевременной адекватной диагностики. В настоящее время точность клинической диагностики первичных меланом кожи у врачей общего профиля составляет только 37%. В основном преобладает гипердиагностика, причем, наибольшее число ошибочных диагнозов имеет место при «тонких», поверхностно-распространяющихся опухолях [10].

Согласно нашим наблюдениям, у 45,6% больных меланомой кожи I стадии заболевания по Сильвену к началу лечения уже имеют место клинически не определяемые (скрытые) транзитные и/или регионарные, и/или отдаленные метастазы. Кроме того, у 5,4% пациентов после широкого иссечения первичной опухоли возникают ее местные рецидивы. Таким образом, практически у половины больных первичной меланомой кожи после, казалось бы, радикального хирургического лечения со временем возникает то или иное прогрессирование заболевания [5].

Еще 10-15 лет тому назад меланома кожи считалась одной из самых злокачественных опухолей человека с непредсказуемым прогнозом заболевания. Однако зг последние годы мнение о меланоме, как об опухоли с непременным фатальным исходом, не подтверждается [6]. Очевидно, это положение объясняется прежде всего реализацией возможностей ранней своевременной диагностики первичных меланом кожи что, в свою очередь, приводит к улучшению прогноза забоблевания. Так, нами получены данные о том, что при I уровне инвазии первичной опухоли по Clark результать 5-летней выживаемости пациентов после радикального хирургического лечения составляют 100%, а при ее толщине по Breslow до 1,0 мм включительно - 95% [3].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидной необходимость своевременного и адекватного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи. Главными задачами такого обследования являются:

1) подтверждение (верификация) диагноза «меланома кожи»;

2) ранняя диагностика первичных меланом кожи на стадии «дометастазирования», т.е. выявление опухолей при I уровне их инвазии по Clark и при их толщине не более 1,0 мм по Breslow;

3) определение степени местного распространения меланом кожи.

## Методы обследования пациентов

1. Субъективные ощущения пациента и данные анамнеза.
2. Визуальные данные.
3. Физикальные методы.
4. Дерматоскопия или эпилюминесценция.
5. Термометрическая и термографическая диагностика.
6. Радиоизотопная (радиофосфорная) диагностика.
7. Рентгенологическая диагностика.
8. Эхография.
9. Цитологическая диагностика.
10. Тотальная ножевая эксцизионная биопсия первичной опухоли.

Очевидно, что все вышеперечисленные методы диагностики первичной меланомы кожи можно разделить на *клинические[1,* 2, 3], *инструментальные* (4-8) и *морфологические* [9, 10].

*Субъективные ощущения пациента и данные анамнеза.* Чаще всего больные указывают на чувство зуда или жжения в области первичной опухоли, ее мокнутие или кровоточивость, рост образования как по плоскости, так и над окружающими тканями. Очень важно выяснить, на фоне какого пигментного образования возникла первичная опухоль. Известно, что меланома может возникнуть на фоне видимо не измененной кожи (с точки зрения пациента), а также на фоне врожденных и приобретенных пигментных пятен (невусов). Желательно знать длительность существования приобретенного пигментного пятна, его начальные размеры, а также внешний вид до того момента, когда оно стало изменяться (малигнизироваться). Нами получены данные о том, что у 70,1 % пациентов меланома кожи возникает на фоне врожденного, либо приобретенного невусов или на фоне меланоза Дюбрейля (облигатного преканцероза). Необходимо выяснить причины, с которыми больной связывает начальные изменения длительно существовавшего пигментного пятна. По нашим наблюдениям, чаще всего возникновение и рост опухоли пациенты связывают с инсоляцией, а также с механическим, термическим, химическим воздействиями на невус, психической травмой, беременностью [ 1 ]. Особое внимание следует уделить длительности существования клинических симптомов до первичного обращения пациента к врачу. При опросе лиц женского пола необходимо выяснить возраст начала месячных (менархе), число беременностей, родов и абортов, а также длительность использования оральных контрацептивов (эстрогенов).

*Визуальные данные.* Они включают в себя следующие параметры: измерение линейных размеров первичной опухоли в 3 проекциях с точностью до 11 мм; определение макроскопической формы роста меланомы (пятно, плоская бляшка, узел на тонком или широком основании, гораздо реже язвенная форма); ее цвет; равномерность окраски с наличием очагов связанной депигментации; характер краев опухоли по границе с видимо здоровой кожей. В некоторых наблюдениях может иметь место инфильтрация мягких тканей вокруг меланомы, что является результатом опухолевого лимфангита. Необходим тщательный осмотр всех кожных покровов пациента, так как иногда наблюдаются синхронные первично-множественные меланомы. Наконец, желательно зафиксировать окраску радужной оболочки глаз пациента, цвет его кожи и волос. По нашим наблюдениям, меланомой кожи гораздо чаще заболевают люди с нарушением пигментации организма - рыжие и блондины с ярко-светлой, мраморной кожей и голубыми глазами (светлый фенотип индивидуума). Изучение прогноза заболевания у больных первичной меланомой кожи позволило нам оценить прогностическую значимость

клинических симптомов малигнизации пигментных невусов кожи. Это дало нам основание представить перечень этих симптомов в порядке их прогностического «утяжеления». Возможно, нижеприведенная последовательность клинической симптоматики в некоторой степени является условной и не всегда может иметь место у каждого конкретного больного с первичной меланомой кожи. Однако, с нашей точки зрения, такое нарастание клинической симптоматики является отражением патогенетических изменений в невусе - меланоме, т.е. клиническим проявлением этапов опухолевой прогрессии [3].

Очевидно, что самые первые по порядку из нижеприведенных симптомов соответствуют начальным этапам превращения невуса в меланому. Напротив, присутствие последних из настоящего перечня клинических симптомов свидетельствует о том, что у пациента уже имеет место меланома кожи с глубокой инвазией кожи и неблагоприятным прогнозом заболевания:

1. Исчезновение кожного рисунка на поверхности невуса.
2. Появление блестящей, глянцевой поверхности невуса.
3. Появление асимметрии или неправильности очертаний (фестончатости) краев невуса, т.е. изменение его формы (рис. 7.2.1, 7.2.6).
4. Горизонтальный рост невуса.
5. Появление субъективного чувства зуда и жжения в области невуса.
6. Шелушение поверхности невуса с образованием сухих «корочек».
7. Отсутствие или выпадение волосяного покрова на поверхности невуса.
8. Частичное (неравномерное) или полное изменение окраски невуса-меланомы - появление участков так называемой связанной депигментации (рис. 7.2.5, 7.2.13, 7.2.14).
9. Появление мелких узелков на поверхности невуса-меланомы (рис. 7.2.7-7.2.10, 7.2.15,7.2.16).
10. Вертикальный рост невуса-меланомы над окружающими тканями (рис. 7.2.3, 7.2.4,7.2.19,7.2.20).
11. Изменение консистенции невуса-меланомы, определяемое пальпаторно, то есть его размягчение.
12. Изъязвление эпидермиса над невусом-меланомой (рис. 7.2.17, 7.2.18).
13. Явление воспаления в области невуса-меланомы и в окружающих его тканях.
14. Мокнутие поверхности невуса-меланомы.
15. Кровоточивость невуса-меланомы.
16. Возникновение дочерних пигментированных или розовых образований (сателлитов) в коже вокруг невуса-меланомы (рис. 7.2.2, 7.2.11, 7.2.12).

*Физикальныеметоды.* При пальпации первичной меланомы кожи удается определить ее консистенцию, наличие или отсутствие опухолевой инфильтрации в подлежащих тканях, смещаемость опухоли относительно подкожной клетчатки и мышц. Нам приходилось наблюдать изменение консистенции сложных папиллярных невусов, имевших форму плоской бляшки, на фоне которых возникала меланома. В этих случаях при неизмененной поверхности невусов с сохранением их папиллярности пальпаторно определялось размягчение их глубжележащих отделов [2]. Пальпация мягких тканей вокруг опухоли в зоне предполагаемого лимфооттока от нее по направлению к регионарным лимфатическим узлам позволяет выявить так называемые транзитные метастазы, локализующиеся в коже и (или) подкожной клетчатке. Обычно они имеют округлую форму с ровными краями, консистенция их, как правило, плотноэластическая. В некоторых случаях они могут врастать из подкожной клетчатки в глубокие слои дермы, демонстрируя так называемый симптом «лимонной корочки». Очень важным

Рис. 7.2.1. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи правой височной области. Гистологические данные: эпителиоидноклеточный вариант, III уровень инвазии по Clark, толщина по Breslow 1,0 мм. Имеют место неоднородность окраски пигментного пятна, неправильность очертаний его границ, шелушение поверхности, начальный вертикальный рост.

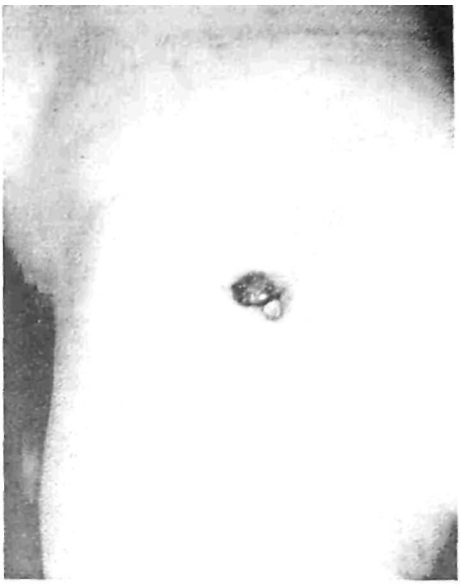


Рис. 7.2.2. Нодулярная меланома кожи левого бедра. Гистологические данные: веретеноклеточный вариант, V уровень инвазии по Clark, толщина по Breslow 6,6 мм. Рядом с опухолью имеется сателлит.

**Рис. 7.2.3. Нодулярная меланома кожи левого бедра. Гистологические данные: смешанноклеточный вариант, V уровень инвазии по Clark, толщина по Breslov 8,7 мм.**

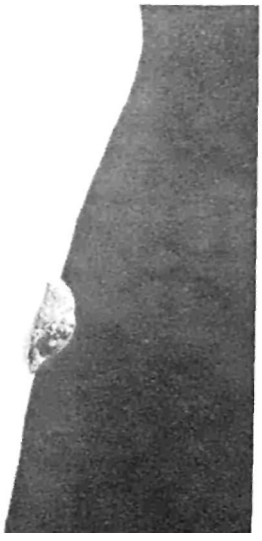


**Рис. 7.2.4. Та же больная, что на рис. 7.2.3.**

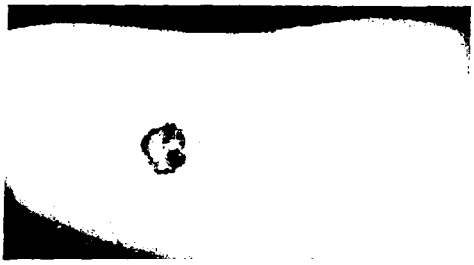


Рис. 7.2.5. Меланома кожи правого плеча. Гистологические данные: эпителиоидноклеточный вариант, III уровень инвазии по Clark, толщина по Breslow 3,4 мм. Визуально имеет место изменение окраски пигментного пятна (феномен «связанной депигментации»), что морфологически представляет собой частичную спонтанную регрессию опухоли.

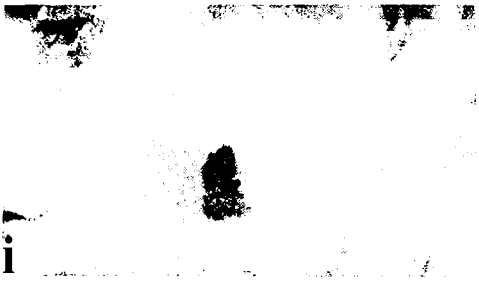


Рис. 7.2.6. Меланома кожи левой щеки. Визуально плоское пятно с неровными фестончатыми краями и неравномерной окраской.

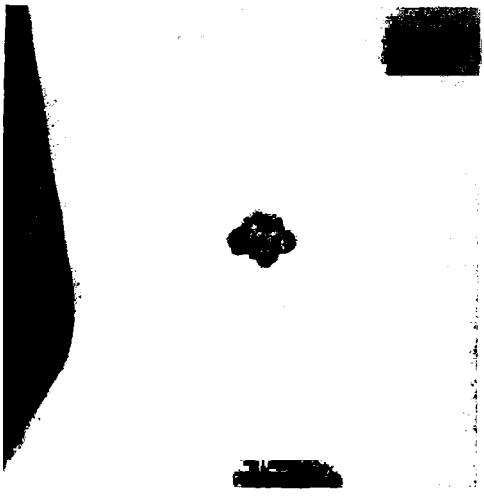


Рис. 7.2.7. Меланома кожи передней брюшной стенки, возникшая на фоне врожденного сложного папиллярного невуса.

Рис. 7.2.8. Та же больная, что на рис. 7.2.7.

Рис. 7.2.9. Меланома кожи туловища, возникшая на фоне большого врожденного сложного папиллярного невуса.

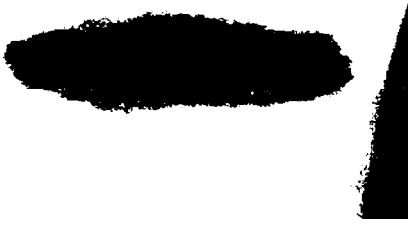
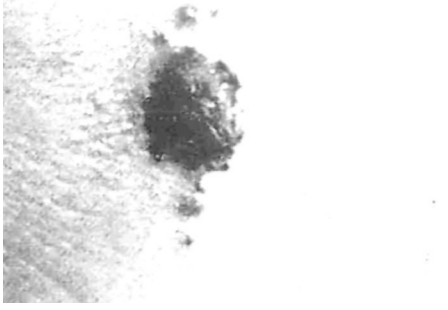


Рис. 7.2.10. Та же больная, что на рис. 7.2.9.

ис. 7.2.11. Меланома кожи левой скуловой области с нутрикожными сателлитами.

Рис. 7.2.13. Меланома кожи спины. Визуально плоское пигментное пятно с неравномерной окраской и фестончатыми краями.



**ис. 7.2.12. Тот же больной, что на рис. 7.2.11.**

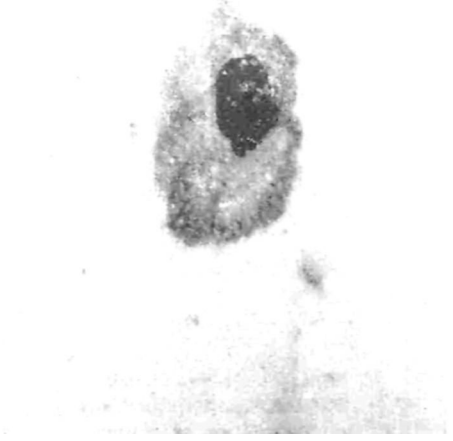


**Рис. 7.2.14. Та же больная, что на рис. 7.2.13.**

Рис. 7.2.15. Меланома кожи спины. Визуально плоское пигментное пятно с неровными краями и экзофитным узлом на поверхности.

Рис. 7.2.17. Нодулярная изъязвленная кровоточащая меланома кожи передней брюшной стенки.

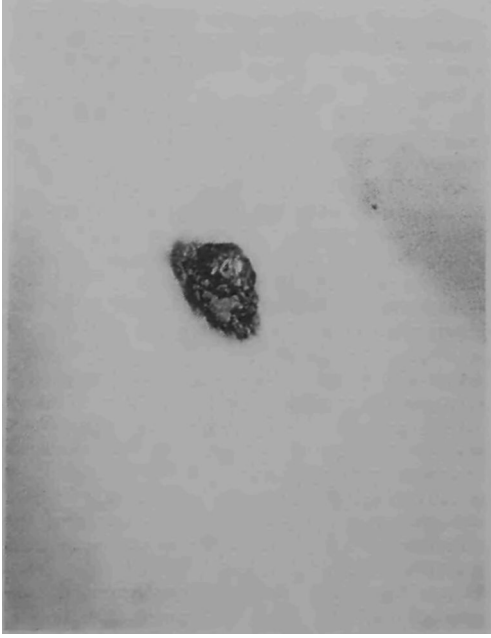


Рис. 7.2.16. Тот же больной, что на рис. 7.2.15.

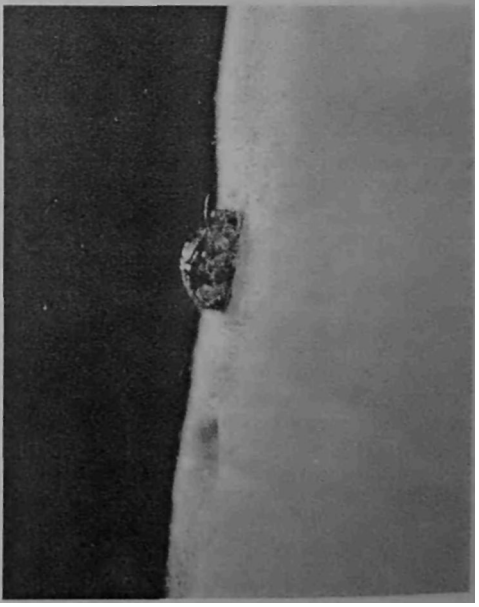


Рис. 7.2.18. Тот же больной, что на рис. 7.2.17.

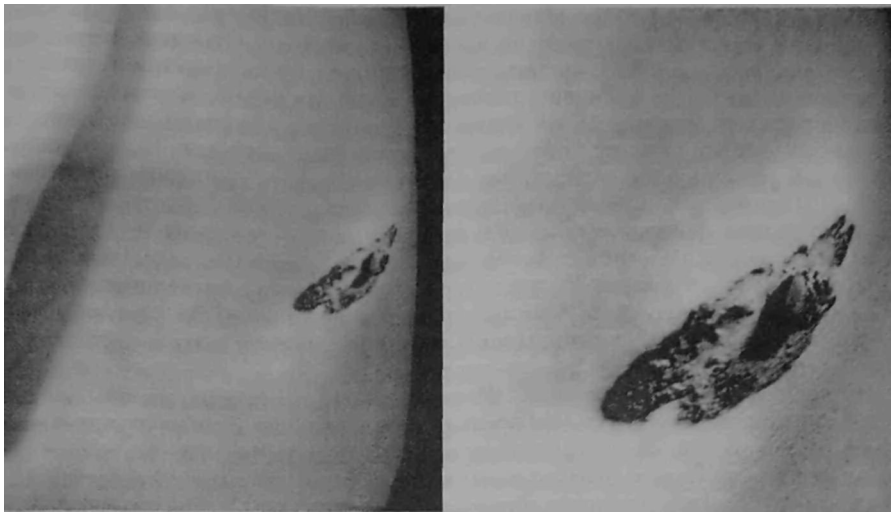


**Рис. 7.2.19. Меланома кожи спины, возникшая на фоне врожденного пограничного пигментного невуса. Имеют место неравномерная окраска пятна (явление «связанной депигментации»), неправильные очертания его границ, рост экзофитного узелка на поверхности.**

**Рис. 7.2.20. Тот же больной, что на рис. 7.2.19.**

моментом в физикальном обследовании больного является пальпация всех доступных групп периферических лимфатических узлов. Кроме того, все пациенты должны быть осмотрены per rectum, а у женщин целесообразен еще и осмотр гинеколога на предмет выявления возможных метастазов в подвздошных лимфатических узлах. Наконец, крайне желательно, чтобы каждый больной с первичной меланомой кожи был осмотрен окулистом, поскольку в некоторых случаях у пациентов могут быть обнаружены изменения в ретинальном эпителии, хориоидальные невусы, а также ретинобластомы. Необходимо отметить, что в клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова чувствительность клинической диагностики первичных меланом кожи на основании только анамнестических сведений, а также визуальных и физикальных данных составила 90,2%. В 9,8% наблюдений имели место ложнопродолжительные заключения, т.е. гипердиагностика.

*Дерматоскопия, или эпилюминесценция.* Данный метод представляет собой поверхностную микроскопию и является вспомогательным для диагностики ранних форм первичных меланом кожи. Принцип метода состоит в просвечивании эпидермиса под 10-40-кратным увеличением. Поданным ряда авторов, дерматоскопия позволяет выявить в пигментных образованиях пигментные штрихи, точки, «молочную вуаль» и другие признаки, характерные для ранней меланомы кожи [8]. На основании полученных данных уже создаются дерматоскопические атласы, предпринимаются попытки создания «портрета» первичной меланомы кожи.

*Термометрическая и термографическая диагностика.* Известно, что большинство первичных меланом кожи являются гипертермичными опухолями и достаточно хорошо визуализируются на термограммах. Средний температурный градиент у больных меланомой кожи составляет 2,5°С, а у пациентов с доброкачественными

опухолями - 1,0°С. Имеются сведения о том, что термический градиент повышается пропорционально нарастанию степени прогрессии опухоли. Отмечена корреляция между интенсивностью показателей термографии и глубиной инвазии меланомы в подлежащие ткани по Clark. Гипертермические опухоли с неравномерным распределением нагретых участков, а также меланомы с распространением гипертермии на окружающие участки являются прогностически неблагоприятными 14]. По данным ряда авторов, размеры зоны гипертермии следует учитывать при планировании операции [11]. Таким образом, термографическое обследование больных первичной меланомой кожи может определить степень местного распространения опухоли и дать ценную информацию о прогнозе заболевания. Однако значение этого метода не следует переоценивать, так как совпадение термометрического и гистологического диагнозов имеет место в 94,8% случаев при меланоме кожи и в 67,9% при доброкачественных образованиях. Чувствительность термографической диагностики составила 90,5%, специфичность - 80,2%, точность - 83,5% [7].

*Радиофосфорная диагностика.* Метод является достаточно ценным, но дает большое число ложноположительных результатов у больных с доброкачественными пигментными невусами. По литературным данным, совпадение радиоизотопного заключения и гистологического диагноза имеет место у больных меланомой кожи в 96,8 %, а у пациентов с доброкачественными образованиями - только в 28,0% наблюдений. Чувствительность данного метода составляет 77,8%, специфичность - 76,0%, точность - 76,2%. Поэтому сегодня радиофосфорную диагностику следует применять только в комплексе с другими методами диагностики [7].

*Рентгенологическая диагностика.* Данный метод позволяет не только диагностировать первичную меланому кожи, но и определить глубину прорастания опухоли в подлежащие ткани, ее толщину, а также наличие или отсутствие сателлитов в окружающих меланому коже и подкожной клетчатке. В настоящее время используется рентгенография с большой степенью (до 15-кратного) увеличения опухолей. Выявлены специфические для первичной меланомы кожи рентгенологические признаки, к которым относятся: неровный, часто бугристый наружный контур опухоли; неоднородная структура, характеризующаяся сменой участков затемнения и просветления, наличие дополнительных округлых теней; расширение линии кожи в зоне опухоли; неровный нечеткий внутренний контур опухоли при локализации в коже и неровный, но четкий контур опухоли при локализации в подкожной клетчатке; расширение соединительнотканных тяжей под опухолью, перестройка, дезорганизация структуры подкожной клетчатки. Доброкачественным опухолям кожи в большинстве случаев свойственны ровные, гладкие контуры, однородная структура и отсутствие изменений со стороны подкожной клетчатки. Точность метода составляет 91,5%, а специфичность - 95,5%. Процент совпадений рентгенологических данных с гистологическими по определению уровня инвазии меланомы по Clark и ее толщины по Breslow равен соответственно 88,2 и 89,5 [7].

*Эхография.* Ультразвуковое исследование имеет определенное значение для определения степени местного распространения первичных меланом кожи, особенно для их нодулярных форм. Отмечена высокая корреляция между определением толщины опухоли по данным УЗИ и гистологическим исследованием (t=0,97). Однако наличие в некоторых случаях под меланомой клеток остаточного невуса или клеток лимфоидного инфильтрата может привести к завышению толщины опухоли по данным УЗИ [4].

*Цитологическая диагностика.* Одним из ведущих методов в адекватной диагностике первичной меланомы кожи является цитологическое исследование, позволяющее морфологически верифицировать диагноз. Общепризнанным является тот факт,

что чувствительность и точность цитологического исследования первичных меланом кожи превышают аналогичные показатели для клинической диагностики. Поэтому при [шем сомнении в клиническом диагнозе меланомы кожи должен быть испо ван цитологический метод исследования.

С целью определения эффективности цитологической диагностики первичной меланомы кожи нами были проанализированы клинико-морфологические (цитологические) данные о 722 больных, которым был поставлен цитологический или гистологический диагноз первичной меланомы кожи [2]. Цитологический материал из первичной опухоли получали либо с помощью мазков-отпечатков или соскобов с ее изъязвленной поверхности, либо посредством пункционной биопсии тонкой иглой. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению в клинике Института, и поэтому результаты цитологического исследования можно было сопоставить с гистологическими данными. Проведенное исследование позволило оценить основные показатели цитологической диагностики первичной меланомы кожи, которые суммированы ниже (табл. 7.2.1).

Представленные данные показывают, что при условии получения информативного клеточного материала цитологическое исследование является эффективным методом диагностики первичной меланомы кожи. Сравнительный анализ позволяет заключить, что по своей чувствительности цитологический метод диагностики превосходит клинический метод на 4-7% (с учетом предсказания злокачественной природы опухоли).

*Тотальная ножевая эксцизионная биопсия.* Вышеизложенные сведения показывают, что при существующем уровне клинической и цитологической диагностики первичной меланомы кожи в 5% наблюдений имеет место гипердиагностика и также в 5% наблюдений - гиподиагностика. Вместе с тем известно, что чувствительность гистологического метода диагностики первичной меланомы кожи в специализированных онкоморфологических лабораториях приближается к 100%. Наши собственные наблюдения свидетельствуют о возможности и целесообразности эксцизионной (тотальной) ножевой биопсии первичной меланомы, так как прогрессирования опухолевого процесса или ухудшения результатов лечения у пациентов с биопсированной опухолью мы не наблюдали. Необходимо подчеркнуть, что данная процедура должна выполняться только под общим обезболиванием. На основании анализа собственных данных приводим основные показания к выполнению ножевой биопсии первичных меланом кожи.

1. Биопсия показана только в том случае, если весь комплекс диагностических мероприятий исчерпан, а верифицировать диагноз так и не удалось.

2. Биопсия показана при небольших линейных размерах опухоли (10-15 мм).

3. Биопсия показана, если имеются сомнения в клиническом диагнозе, а после широкого иссечения опухоли можно ожидать возникновения у пациента косметических дефектов.

*Таблица 7.2.1.*
Эффективность цитологической диагностики меланомы кожи

| **Показатель диагностики** | **Его значение в %** |
|---|---|
| Чувствительность исследования | **94,2** |
| Предсказательное значение диагноза | **96,3** |
| Ложноотрицательный диагноз первичной меланомы кожи | **5,8** |
| Ложноположительный диагноз первичной меланомы кожи | **3,2** |
| Предсказание злокачественной природы опухоли | **97,2** |

4. Биопсия показана, если больному планируется выполнить калечащую операцию - ампутацию пальцев или конечности, мастэктомию, одномоментную профилактическую регионарную лимфаденэктомию.

Заключение. В настоящей работе были рассмотрены практически все способы и методы распознавания первичной меланомы кожи, обнаруженные в доступной нам литературе и изученные нами на основании накопленного опыта многолетней работы в Институте онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. Как следует из изложенного, ни один из методов, кроме тотальной эксцизионной биопсии, не позволяет в настоящее время со стопроцентной уверенностью диагностировать эту опухоль до начала лечения. Однако эксцизионная биопсия меланомы, по нашему мнению, сегодня должна являться последним, заключительным звеном в цепочке всех диагностических мероприятий и может быть использована только в том случае, если применение последних так и не позволило верифицировать диагноз.

*Дифференциальная диагностика первичной меланомы кожи.* Своевременность ранней диагностики первичной меланомы кожи в значительной степени зависит также и от адекватной дифференциальной диагностики. На основании собственного опыта нами составлена таблица дифференциальной диагностики первичной меланомы кожи. В ней представлены те патологические процессы кожи, которые наиболее часто могут симулировать первичную меланому (табл. 7.2.2).

## Классификация меланомы кожи по Сильвену

В 1949 г. B. Sylven [ 13] предложил клиническую классификацию степени распространения меланом кожи, которая оказалась достаточно рациональной и быстро завоевала популярность среди клиницистов. Автор различал 3 стадии опухолевого процесса. К первой (I) клинической стадии были отнесены те случаи заболевания, при которых у пациентов имелась только первичная опухоль любого размера и формы роста без

*Таблица 7.22.*

**Перечень патологических процессов кожи, среди которых наиболее часто следует проводить дифференциальную диагностику первичной меланомы кожи**

| | | |
|---|---|---|
| **Пороки развития кожи** | **Невусы** | **Юношеская меланома (невус Спитц)**<br>**Голубой невус**<br>**Гало-невус**<br>**Диспластические невусы** |
| | **Гемангиома** | **Кавернозные тромбированные гемангиомы** |
| | **Атерома** | |
| Доброкачественные опухоли кожи | Папиллома, кератоакантома, пиогенная гранулема (бортиомикома), ангио-, дермато- и нейрофиброма; различные виды эпителиом, аденом и цистаденом | |
| Предраковые опухоли эпидермиса | Себорейная кератома, болезнь Боуэна | |
| Злокачественные опухоли кожи | Плоскоклеточный рак, базалиома, саркома Капоши, фибро-, лейомио- и лимфосаркома, первичная лимфома кожи, аденокарцинома из придатков кожи | |
| Метастазы опухолей другого гистогенеза в кожу | Рак легкого, пищевода, поджелудочной железы, почки, желудка, молочной железы, яичников, меланома | |
| Дерматовенерологические заболевания | Грибковое поражение ногтевого ложа пальцев (онихомикоз); внеполовой твердый шанкр | |
| Травматические процессы | Подногтевая и подэпидермальная гематомы | |

клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов. Вторая (II) клиния стадия заболевания определялась при наличии у больных первичной мела, кожи и /или ее метастазов в регионарных лимфатических узлах. Третья (III) стадия заболевания характеризовалась наличием отдаленных метастазов меланомы кожи, как при первичной опухоли и регионарных метастазах, так и без них, т.е. при диссеминации опухолевого процесса.

В дальнейшем предпринимались неоднократные попытки расширить и детализировать данную классификацию |12]. В настоящее время эта модифицированная классификация широко используется клиницистами всего мира и имеет следующий вид:

I - первичная локализованная меланома без регионарных и отдаленных метастазов

1а - первичная меланома, подвергшаяся эксцизионной биопсии не более как 1 месяц тому назад.

lb - местный рецидив первичной опухоли

1с - первично-множественная меланома

II - наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах

На - первичная опухоль с синхронно развившимся регионарными метастазами

lib - регионарные метастазы появились после иссечения первичной опухоли

Не - местный рецидив в сочетании с регионарными метастазами

lid - регионарные метастазы без клинически определяемой первичной опухоли

III - диссеминированная меланома (с первичной опухолью или без нее)

Ша - висцеральные метастазы или метастазы более чем в одном регионарном лимфатическом коллекторе

ШЬ - множественные кожные и подкожные метастазы.

Данная классификация, естественно, не свободна от недостатков. Так, в ней не учитываются глубина инвазии первичной опухоли в подлежащие ткани по Clark и толщина меланомы по Breslow, а именно, эти два критерия, по современным представлениям, оказывают наибольшее влияние на прогноз заболевания у больных первичной меланомой кожи (без клинически определяемых метастазов). Тем не менее, вышеприведенная клиническая классификация представляется нам достаточно приемлемой в онкологической практике. Рационализм ее заключается в том, что она позволяет до начала лечения пациента охарактеризовать и простадировать хорошо известное клиницистам многообразие манифестации опухолевого процесса у больных меланомой кожи.

## Классификация TNM Международного Противоракового Союза

### Правила классификации

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. При оценке категорий N и M используются следующие методы:

N *категории* - физикальный осмотр и методы визуализации

M *категории* - физикальный осмотр и методы визуализации

### Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

### Односторонние опухоли

*Голова, шея.* Преаурикулярные на стороне поражения, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы

*Грудная клетка.* Подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения

Рука. Лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные на стороне поражения

*Брюшная стенка, поясница, ягодицы.* Паховые лимфатические узлы на стороне поражения

*Нога.* Подколенные и паховые лимфатические узлы на стороне поражения

*Анальный край и перианальная кожа.* Паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

### Опухоли в пограничных зонах, между и выше

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными лимфатическими узлами. Пограничными зонами считаются следующие 4-сантиметровые полосы:

| **Между** | **Вдоль** |
|---|---|
| Правое /Левое | Средняя линия |
| Голова и шея / грудная клетка | Ключично-акромиальная - верхний край лопатки |
| Грудная клетка / рука | Плечо - подмышка - плечо |
| Грудная клетка / брюшная стенка, поясница и ягодицы | *Спереди,* середина между пупком и реберной дугой<br>*Сзади:* нижняя граница грудного отдела позвоночника |
| Брюшная стенка, поясница и ягодицы / нога | Пахово-вертикально-ягодичная складка. |

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным группам, обозначаются как M1.

## TNM Клиническая классификация

### T - Первичная опухоль

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после иссечения - см.pT.

### N - Регионарные лимфатические узлы

$N_x$ - Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 - Метастазы до 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов(е)

**N2** - Метастазы более 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов и/или транзитные метастазы (з)

N2a - Метастазы более 3 см в наибольшем измерении в любом из регион; лимфатических узлов (е)

**N2b** - Транзитные метастазы

**N2c** - Оба вида метастазов

**Примечание.** К транзитным метастазам относятся метастазы, вовлекающие кож\; или подкожную клетчатку на расстоянии более 2 см от опухоли и не относящиеся к регионарным лимфатическим узлам.

M - Отдаленные метастазы

M - Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

**MO** - Нет признаков отдаленных метастазов

Ml - Имеются отдаленные метастазы

**M1a** - Метастазы в коже или подкожной клетчатке, или в лимфатических узлах (е), за пределами регионарной зоны

**Mlb** - Висцеральные метастазы

## PTNM Патологическая классификация

pT- Первичная опухоль

**pT** - Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

**pTO** - Первичная опухоль не определяется

**pTis** - Меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)

**pT1** - Опухоль толщиной до 0,75 мм, распространяющаяся до папиллярного слоя (II уровень инвазии по Clark)

**pT2** - Опухоль толщиной до 1,5 мм и / или инфильтрирующая папиллярноретикулярный слой (III уровень инвазии по Clark)

**pT3** - Опухоль толщиной до 4 мм и/или инфильтрирующая ретикулярный слой (IV уровень инвазии по Clark)

**pT3a** - Опухоль толщиной до 3,0 мм

**pT3Ь** - Опухоль толщиной до 4,0 мм

**pT4** - Опухоль толщиной более 4 мм и/или инфильтрирующая подкожную клетчатку (V уровень инвазии по Clark) и/или имеется сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли

**pT4a** - Опухоль более 4 мм толщиной и/или инфильтрирующая подкожную клетчатку

**pT4Ь** - Сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли

**Примечание.** В случае несоответствия толщины опухоли и уровня инвазии pT категория определяется по наименее благоприятному критерию.

### pN - Регионарные лифматические узлы

pN - Категории соответствуют N категориям

pNO - При анализе материала регионарной лимфаденэктомии должно использоваться не менее 6 лимфатических узлов.

### pM - Отдаленные метастазы

pM - Категории соответствуют M категориям.

### Группировка по стадиям

| | | | |
|---|---|---|---|
| Стадия 0 | pT is | N0 | MO |
| Стадия I | pTI<br>PT2 | N0<br>N0 | MO<br>MO |
| Стадия II | pT3 | N0 | MO |
| Стадия **III** | pT4<br>Любая pT | N0<br>N1, N2 | MO<br>MO |
| Стадия IV | Любая pT | Любая N | MI |

## Резюме
## Злокачественная меланома кожи

| | | |
|---|---|---|
| pT1 | <0,75 MM | Уровень II |
| pT2 | <1,5 мм | Уровень III |
| pT3 | <4 мм | Уровень IV |
| pT4 | >4 мм | Уровень V |
| N1 | Регионарные < 3 см | |
| N2 | Регионарные > 3 см и/или транзитные метастазы | |

**Примечание:** Настоящая классификация цитирована по пятому изданию TNM классификации злокачественных опухолей под редакцией проф. Н.Н. Блинова (1998).

В США с 1983 г. используется классификация меланомы кожи, разработанная Объединенным американским комитетом по стадированию злокачественных опухолей **[9].**

| Стадия | Критерии |
|---|---|
| **IA** | Локализованная меланома толщиной < 0,75 мм по Breslow или II уровня инвазии по Clark (T1, N0, MO). |
| **IB** | Локализованная меланома толщиной 0,75-1,50 мм по Breslow или III уровня инвазии по Clark (T2, N0, MO). |
| **ПА~** | Локализованная меланома толщиной 1,5-4,00 мм по Breslow или IV уровня инвазии по Clark (T3, N0, MO). |
| ИВ | Локализованная меланома толщиной > 4 мм по Breslow или V уровня инвазии по Clark (T4, N0, MO). |
| | Наличие пальпаторно смещаемых регионарных метастазов размером < 5 см в диаметре только в одном регионарном лимфатическом коллекторе, или<br>Наличие < 5 транзитных метастазов на расстоянии более 2 см от первичной опухоли при отсутствии регионарных метастазов (любая T, N1, MO) |
| **IV** | Наличие регионарных метастазов более чем в одном регионарном лимфатическом коллекторе, или<br>Наличие регионарных метастазов размером > 5 см в диаметре, или Наличие пальпаторно не смещаемых регионарных метастазов, или Наличие > 5 транзитных метастазов на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, или Наличие любого транзитного метастаза на расстоянии более 2 см от первичной опухоли в сочетании с метастазами в регионарных лимфатических узлах (любая T, N2, MO), или Наличие отдаленных метастазов (любая T, любая N, MI или M2) |

**Литература**

1. АниснмовВ.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 1. - СПб.: Наука, 1995. - 51 с.

2. Анисимов В.В., Горделадзе А.С, Барчук А.С. и др. Меланома кожи: Атлас клинико-морфологическойдиагностики. -СПб.: Наука, 1999. - 107с.

3. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. - СПб., 2000. - 97 с.

4. Барчук А.С, Анисимов В.В. Методики дооперационной диагностики степени распространения меланомы кожи: Пособие для врачей. - СПб., 1998. - 14 с.

5. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 2. -СПб.: Наука, 1996. - 274 с.

6. Демидов Л.В. Меланома кожи. Микростадирование и клинико-гистологическая классификация // Рос. журн. кожи, и венерич. болезней. - 1998. - №4. - С. 12-17.

7. Фрадкин СВ., Залуцкий И.В. Меланома кожи. - Минск: Беларусь, 2000. - 221 с.

8. Avril M.F., Cascinelli N., Cristofolini M. Clinical diagnosis of Melanoma. - W.H.O. Melanoma Programme Publications. - Milano (Italy), 1994. - № 3. - 28 p.

9. Balch CM. et al. Cutaneous Melanoma (second edition). - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.-583 p.

10. Carli P. et al. Campagna per la diagnosi precode del melanoma. Quanto e efficace lazione di «filtro» del medico di famiglia? / / G. ital. Dermatol, venereal. - 1998. - Vol. 133. - № 6. - P. 405-410.

11. Maillard G.F., HesslerC.H. La thermograiie des melanomas matins. Raport preliminare // Dermatologica. - 1969. - Vol. 139. - P. 353-358.

12. RosenbergS.A. Surgical treatment of malignant melanoma // Cnacer Treat. Rep. - 1976. - Vol. 60.-№ 2.-P. 159-164.

13. Sylven B. Malignant melanoma of the skin. Report of 341 cases treated during the years 929-1943 / / Acta Radiol. - 1949. - Vol. 32. - № 1. - P. 33-59.

# Глава 3
# Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи. Прогностические факторы

*К.М. Пожарисский, А.Г. Кудайбергенова, Е.Е. Леенман*

В течение XX века в статистике злокачественной меланомы произошли значительные изменения. Во-первых, с начала века началось быстрое нарастание частоты заболеваемости этим видом новообразований в большинстве западных стран, где среди общей популяции каждое десятилетие происходит удвоение случаев этого заболевания. С другой стороны, произошло резкое снижение смертности от него: в первой четверти века 5-летняя выживаемость в большинстве лечебных центров составляла только 12,5%, в настоящее время она возросла до 70-80%. Такой разительный успех в лечении злокачественной меланомы достигнут главным образом благодаря ранней ее диагностике.

В этом отношении решающую роль сыграло доказательство того, что большинство злокачественных меланом в своей прогрессии проходят 2 стадии роста: длительно существующую (от 2 до 10 лет, чаще всего в пределах 3-5 лет) стадию бляшки, или фазу радиального роста, когда хирургическое иссечение дает блестящий результат, и фазу вертикального роста, в результате которого обычно образуется массивный узел и возникает риск развития отдаленных метастазов [8]. Развитие меланом в зависимости от прохождения ими указанных фаз роста легло в основу их классификации.

## Классификация злокачественной меланомы *[10]*

1. Без фазы радиального роста:
- узловая меланома;
2. С фазой радиального роста:
- поверхностно-распространенная меланома;
- злокачественная лентиго-меланома;
- акральная лентигинозная меланома;
- лентигинозная меланома слизистых оболочек;
- меланома с неклассифицированной фазой радиального роста.
3. Необычные и неклассфицированные формы:
- десмопластическая и нейротропная меланома;
- минимально отклоняющаяся меланома;
- злокачественный голубой невус и родственные поражения;
- неклассифицированные варианты с фазой вертикального роста.

Фаза радиального роста является стадией в развитии злокачественной меланомы, при которой происходит медленный, но прогрессивный рост меланотических клеток, ограниченных эпидермисом (in situ) или способных к локальной инвазии в сосочковый слой дермы (микроинвазия), но без образования опухолевого узла (рис. 7.3.1).

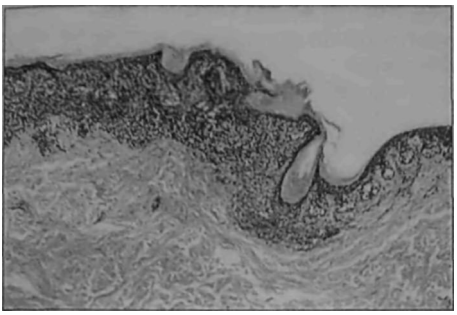


**Рис. 7.3.1. Злокачественная меланома в фазе ридального роста. Микроинвазивная меланома, IIуровень инвазии по Clark. Густой лимфоидный инфильтрат в основании опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Лупа.**

При ней происходит горизонта i увеличение образования за счет более или менее циркулярного распространения меланотических клеток. Особенности «микроинвазивной меланомы» суммированы ниже.

## Характерные черты эпидермального компонента инвазивной меланомы в фазе радиального роста. «Микроинвазивная меланома» [10]

*Гистологическая структура*
*Кераноциты:*

- ширина обычно больше б мм, многие могут быть величиной в 1 см;
- асимметричные с отдельными фокусами неравномерного утолщения/удлиненные, аканотические выросты;
- в некоторых случаях гиперкератоз.

*Лимфоциты:*

- плотная лентовидная лимфоцитарная инфильтрация в сосочковом слое дермы;
- лимфоциты могут образовывать розетки вокруг меланоцитарных клеток поражения в эпидермисе.

*Меланоцитарные клетки поражения:*

- нечетко ограничены (отдельные клетки в периферических отделах образования);
- меланоцитарные клетки располагаются выше базальной мембраны (педжетоидные клетки);
- педжетоидные клетки распространяются в роговой слой эпидермиса;
- отдельные клетки могут преобладать в педжетоидных фокусах;
- пролиферация продолжается через соединительную (пограничную) зону;
- гнезда значительно варьируют в размерах и форме;
- слияние интраэпидермальных гнезд;
- клетки в гнездах могут быть разобщены;
- меланоцитарные клетки могут распространяться вдоль придатков кожи.

*Цитологические особенности*

- однообразные по форме клетки;
- цитоплазма обильна с пылевидным пигментом;
- ядерная атипия от умеренной до сильной;
- гиперхроматоз, анизокариоз, отчетливые ядрышки, митозы в меланоцитарных клетках или кератоцитах;
- некрозы отдельных клеток.

## Характерные черты дермального компонента инвазивной меланомы в фазе радиального роста. «Микроинвазивная меланома» [10]

*Гистологическая структура*

- поверхностная бляшка, занимающая только часть сосочкового слоя дермы;

- бляшка может быть шириной более 1 см и почти всегда тоньше 1 мм;
- меланоцитарные клетки в дерме располагаются по одиночке и образуют гнезда;
- дермальные гнезда не больше эпидермальных;
- не отмечается явного преимущественного роста дермальных гнезд.

*Реактивные изменения*

- плотная лентовидная инфильтрация лимфоцитами;
- лимфоциты могут образовывать «розетки» вокруг меланоцитарных клеток;
- отмечается частая регрессия поражения.

*Цитологические особенности*

- одинаковые меланоцитарные клетки в эпидермисе и дерме;
- митозы среди меланоцитарных клеток в дерме отсутствуют.

В этой стадии прогрессии злокачественной меланомы признаки атипии, характерные для большинства злокачественных новообразований, нечасты и выражены нерезко. Митозы присутствуют только в трети таких меланом.

Меланома в фазе радиального роста требует дифференциального диагноза с болезнью Педжета молочной железы или с экстрамаммарной формой этого заболевания, а также с педжетоидной плоскоклеточной карциномой. В таких случаях диагностическая проблема может быть легко разрешена с помощью иммуногистохимических методик: реакция на цитокератины и эпителиальный мембранный антиген будут положительны при раке, а на белок S-100 и HMB-45 - при меланоме. Наиболее важно отличить раннюю фазу злокачественной меланомы от диспластического невуса (табл. 7.3.1).

*Таблица 73.1*

Дифференциально-диагностически признаки диспластического невуса и меланомы в фазе радиального роста [10]

| Диспластический невус | Меланома в фазе радиального роста |
|---|---|
| Может быть менее 6 мм в диаметре, редко более 10 мм | Обычно больше б мм, часто много больше 10 мм |
| Довольно симметричен | Часто резко асимметрична |
| Однообразные, удлиненные акантотические выросты | Неравномерные утолщения эпидермиса с частым сглаживанием акантотических выростов |
| Отсутствуют изменения рогового слоя | Может быть гиперкератоз |
| Гнезда клеток преобладают над одиночными клетками в эпидермисе | Преобладают одиночные клетки в эпидермисе |
| Слабо выражено или отсутствует педжетоидное распространение меланотических клеток в эпидермисе | Обычно очевидно педжетоидное распространение в эпидермис вплоть до рогового слоя |
| Часто симметричное расположение вокруг зрелого дермального невуса | Если дермальный невус присутствует, более вероятно асимметричное расположение |
| Мелкоочаговая (клочковидная) лимфоцитарная инфильтрация в сосочковом слое дермы | Отчетливо выраженная лентовидная инфильтрация |
| Регрессия отсутствует | Регрессия обычна |
| Митозы в эпидермисе и дерме отсутствуют | Митозы в эпидермисе наблюдаются в трети случаев, митозы в дерме отсутствуют |
| Большинство клеток без признаков атипии | Большинство клеток атипичны |
| Рассеянные атипичные эпителиоидные клетки с пылевидным меланиновым пигментом, редкие ядрышки и анизокариоз («случайная атипия») | Эпителиоидные клетки с пылевидным пигментом, преобладание ядрышек и анизокариоза («однообразная атипия») |
| Клетки в дерме, если присутствуют, мельче, чем таковые в эпидермисе | Клетки в дерме и эпидермисе одинаковые |
| Меланотические клетки, расположенные в латеральном крае поражения, часто образуют гнезда | Аналогичные клетки часто одиночны и могут быть над базальной зоной |

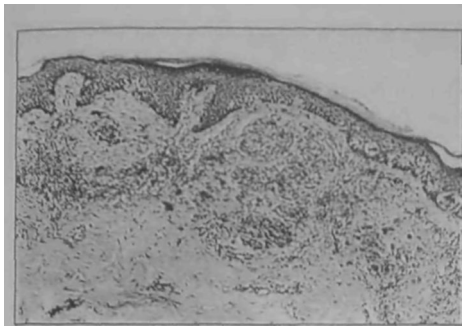


**Рис. 7.3.2. Злокачественная меланома в фазе вертикального роста. Ш уровень инвазии по Clark. Педжетоидные изменения в эпидермисе (правая часть рисунка). Лимфоидный инфильтрат редуцирован. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 50.**

Стадия радиального роста смен! ся стадией вертикального роста, выражающейся в глубокой инвазии дермы и подлежащих тканей,образовании отчетливого опухолевого узла и сопровождающейся развитием отдаленных метастазов (рис. 7.3.2). При микроскопическом исследовании поражения в этой стадии прогрессии необходимо не только точно установить диагноз, но и провести полное и правильное микростадирование. Диагноз в большинстве крупных опухолей относительно прост из-за наличия гистологических и цитологических признаков, по которым легко распознаются другие злокачественные новообразования: деструктивная инвазия окружающих тканей, некроз и изъязвление, высокая степень цитологической и ядерной атипии, частые митозы.

## Характерные черты первичной меланомы в фазе вертикального роста (туморогенная меланома) [10]

*Гистологическая структура:*

- размеры опухоли колеблются от менее 1 мм до нескольких сантиметров (большинство меланом более 1 мм толщиной являются туморогенными);
- сосуществование признаков фазы радиального роста определяется в 90% случаев.

*Кератиноциты:*

- покрывающий меланому эпидермис часто сдавлен или изъязвлен, нередко над опухолью гиперкератоз.

*Образцы опухолевых клеток:*

- одно или более гнезд клеток находятся в дерме;
- гнезда в дерме больше, чем в эпидермисе;
- сосочковый слой дермы заполнен опухолевыми клетками и расширен (уровень III);
- ретикулярный слой дермы может быть инфильтрирован (уровень IV);
- опухолевые гнезда сдавливают окружающие ткани;
- клетки не становятся мельче по мере погружения в дерму, т.е. не наблюдается признаков «созревания».
- Пигмент неравномерно распределен в опухолевых клетках дермы.

*Реактивные изменения:*

- лимфоцитарная инфильтрация часто редуцирована по сравнению с фазой радиального роста;
- лимфоцитарная инфильтрация в основании опухоли асимметрична.

*Цитологические особенности:*

- клетки обычно менее пигментированы и более атипичны, чем в фазе радиального роста;
- митозы обычно присутствуют.

- меланомы с митозами среди опухолевых клеток в дерме являются туморогенными.

Важно подчеркнуть, что фаза вертикального роста, по-видимому, наступает из-за приобретения опухолевыми клетками новых, более агрессивных свойств, являясь проявлением прогрессии.

Специфическая черта меланомы по сравнению с другими злокачественными опухолями заключается в наличии в периферических отделах образования признаков фазы радиального роста, имеющих вид бляшки, и в содержании в цитоплазме неопластических клеток меланина. В случаях амелонотических поражений гнездная структура и бифазный клеточный состав из веретеновидных и эпителиоидных клеток дает возможность заподозрить меланому. Кроме того, для меланомы в фазе вертикального роста и ее метастазов характерны крупные ядрышки и специфические округлые внутриядерные эозинофильные псевдовключения, представляющие собой инвагинацию в ядро цитоплазмы. Макроядрышки обычно присутствуют в большинстве опухолевых клеток, но внутриядерные включения менее часты.

Наиболее характерным для развитой меланомы является наличие крупных эпителиоидных и веретеновидных клеток; гораздо более редко встречаются меланомы, содержащие перстневидные или баллонообразные клетки.

При опросе 48 авторитетных патологоанатомов было получено 50 отличительных признаков для диагноза злокачественной меланомы. Наиболее часто упоминались следующие 5 критериев: цитологическая атипия, наличие меланоцитов на всех уровнях эпидермиса, выраженная митотическая активность или атипические митозы, отсутствие созревания меланоцитов в глубоких слоях дермы, воспалительная реакция в дерме [15].

Интересно, что эти черты приложимы, главным образом, к меланомам в фазе вертикального роста.

## Наиболее частые разновидности меланом

*Поверхностно-распространяющаяся меланома* характеризуется наличием микроинвазии, или фазы радиального роста, in situ и состоит из крупных эпителиоидных неопластических меланоцитов и педжетоидным их расположением в эпидермисе. Это самый частый тип меланом, составляющий 80% этих новообразований.

Злокачественное лентиго - большое плоское, неправильных очертаний, асимметричное и неодинаково пигментированное поражение открытых частей кожи с увеличенным количеством цитологически атипичных меланоцитов в базальном слое эпидермиса.

*Злокачественная лентиго-меланома* - к описанию предыдущего поражения добавляется наличие таких же клеток в дерме, т.е. микроскопические признаки инвазии.

Акрально-лентигинозная меланома - микроинвазивное или неопухолевое поражение в фазе радиального роста in situ, состоящее из однородных, атипичных неопластических меланоцитов, локализующихся главным образом в базальном слое (или около него) в акральном эпидермисе. Она наиболее часто встречается на подошве, ладонной поверхности кисти, особенно большом пальце. Подногтевая меланома, являющаяся разновидностью акрально-лентигинозной меланомы, чаще всего поражает большие пальцы кисти и стопы.

*Лентигинозная меланома слизистых оболочек*. Хотя многие из этих опухолей целиком представлены фазой вертикального роста и должны таким образом относиться к узловой меланоме, однако многие из них содержат фокусы с радиальным,

нетуморогенным, ростом, обычно с лентигинозной архитектурой и часто с наличием дендритических клеток, как в акралыо-лентигинозных меланомах.

Перечисленные разновидности иеланом, характеризующиеся наличием ра,: ной фазы роста, не отличаются прогнозом заболевания, но они имеют эпидемио ческие особенности. Например, возможность развития поверхностно-распространяющихся меланом на фоне невусов и у людей с наследственной предрасположенностью или возникновение злокачественного лентиго у лиц только белой расы и на участках кожи, подвергнутых инсоляции [6, 14].

*Узловая меланома* - злокачественная опухоль из эпидермальных меланоцитов, развивающаяся в виде опухолевого узла в результате вертикального роста клеток без каких-либо признаков фазы радиального роста и, очевидно, возникающая de novo в нормальной коже. Прогноз при ней в среднем хуже, чем при других меланомах с выраженной фазой вертикального роста.

Как уже было сказано, меланома в фазе вертикального роста приобретает характерные для этого типа опухолей отчетливые микроскопические черты злокачественного новообразования. Поэтому дифференциальная диагностика узловой меланомы с интрадермальным и сложным невусом не представляет значительных затруднений. В противоположность этому, веретеновидный и эпителиоидноклеточный невус (невус Spitz), часто представленный узловым образованием, может быть с трудом отличим от меланомы. При этом надо иметь в виду, что в узловой меланоме часто имеется более одного типа четко отличающихся друг от друга клеток без наличия переходных форм между ними. Обычно они складываются в гнезда и грозди без тенденции к дискомпенсации и созреванию. С другой стороны, при невусе Spitz веретеновидные и эпителиоидные клетки имеют переходные черты между ними, представляя собой один тип клеток с наличием лишь чисто внешних отличий; они склонны располагаться поодиночке без образования комплексов, и отмечается отчетливое созревание по мере погружения клеток в дерму. Конечно, при дифференциальном диагнозе рассматриваемых поражений надо учитывать цитологическую и ядерную атипию, наличие митозов и других признаков, характерных для злокачественных новообразований и не выраженных в доброкачественных опухолях.

Иногда возникает дифференциально-диагностическая проблема при отличии веретеноклеточной узловой меланомы от веретеноклеточного плоскоклеточного рака, атипичной фиброксантомы и других веретеноклеточных опухолей, включая лейомиосаркому. В конечном счете она может быть легко разрешена с помощью иммуногистохимического исследования (см. выше).

Крайне интересным и практически важным представляется вопрос о роли пигментных невусов в развитии злокачественной меланомы. В течение длительного времени бытовало широко распространенное мнение, что меланома неизменно возникает из невуса. Однако специальное исследование, основывающееся на серийном гистологическом изучении большого (более 400) количества меланом, в большинстве случаев не обнаружило в них предсуществующих доброкачественных изменений, и был сделан вывод, что они возникают de novo [7]. Многочисленные другие авторы пришли к такому же заключению. Два типа невусов составляют исключение: некоторые меланомы возникают из врожденных меланоцитарных невусов и семейные меланомы часто возникают из больших, неправильных очертаний родинок, названных «B-K moles». Однако меланомы такого происхождения составляют лишь очень небольшую часть опухолей этого типа [8). Таким образом, происхождение меланом из невусов является скорее исключением, чем правилом. Предполагается, что такие случаи встречаются в 8-10% злокачественных меланом [7].

Предпринимались и продолжают предприниматься многочисленные исследования с целью определить морфологические прогностические признаки клинического течения и исхода заболевания при злокачественной меланоме кожи. Эта задача просто решается при меланоме в фазе радиального роста: при ней наблюдается 100% выживаемость вне зависимости от толщины и любых других факторов риска. В случаях меланомы в фазе вертикального роста требуется микростадирование опухоли, для чего были предложены различные морфологические критерии.

Широкое распространение получил предложенный в 1967 г. W.H. Clark способ подразделения меланом в зависимости от глубины их инвазии: I уровень - меланома, ограниченная эпидермисом без инвазии через базальную мембрану (меланома in situ), II уровень - меланома проникает в сосочковый слой дермы, но не заполняет его (рис. 7.3.3). Эти два уровня соответствуют меланоме в фазе радиального роста. Высказывается предположение, что при II уровне опухолевые клетки, хотя и инвазируют через базальную мембрану, но они только переживают в сосочковом слое дермы, а не пролиферируют здесь. III уровень представляет истинную опухоль, которая характеризуется переходом в фазу вертикального роста, полностью заполняет и растягивает сосочковый слой дермы, образуя узел. IV уровень инвазии - распространение клеток опухоли между пучками коллагена в ретикулярном слое дермы. V уровень - инвазия в подкожную клетчатку. Во многих работах была показана полезность описанных уровней инвазии для оценки возможностей возникновения метастазов в региональные лимфатические узлы и выживаемости больных [1]. Однако в последнее время высказывается мнение, что уровень инвазии имеет клиническое значение только при меланоме, толщина которой равна 1 мм или меньше.

В 1970 г. A. Breslow [3] предложил в качестве критерия микростадирования меланомы толщину опухоли, измеряемую в гистологическом препарате с помощью окулярного микрометра (рис. 7.3.3) от зернистого слоя эпидермиса до наиболее глубокой точки инвазии. Он определил, что меланомы тоньше 0,76 мм редко дают метастазы, и хороший прогноз при таких опухолях был установлен в ряде исследований. В частности, было показано, что 8-летняя выживаемость при меланоме тоньше 0,76 мм составляет 98%. Среди таких тонких меланом большинство находятся в фазе радиального роста, нооколо 15% изнихдемонстрируют ранние признаки фазы вертикального роста и соответственно у 10% больных с такими меланомами наблюдаются регионарные метастазы [10].

Среди других независимых прогностических показателей рассматривается частота митозов и изъязвление опухоли (неблагоприятные признаки), а также такие признаки, как клеточный тип опухоли, изъязвление, инвазия сосудов и другие [1].

Для улучшения прогностических возможностей были разработаны многофакторные модели, в которых выживаемость больных меланомой оценивалась по совокупности нескольких факторов.

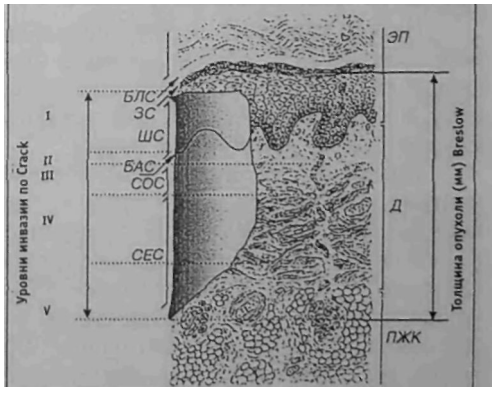



**Рис. 7.3.3. Схема измерения толщины меланомы (заштрихованная область) по Brestow и уровня ее инвазии по Clark.**

ЭП - эпидермис, БАС - базальный слой, ШС - шиповатый слой, ЗС - зернистый слой, БЛС - блестящий слой, Д - дерма, СОС - сосочковый слой, СЕС - сетчатый слой, ПЖК - подкожная жировал клетчатка.

В частности, W.H. Clark [5] с помощью регрессионного анализа определил значимость 6 независимых предсказательных факторов для 8-летней выживаемости больных меланомой I клинической стадии в фазе вертикального роста (табл. 7.3.2).

На основании полученных данных составлены таблицы, дающие возможность оценить вероятность выживаемости конкретного больного в зависимости от выраженности прогностических факторов.

В последние годы изучены многочисленные признаки, отражающие различные уровни структурной и функциональной организации опухоли, направленные на поиск новых прогностических критериев при злокачественной меланоме (табл. 7.3.3). В качестве примера таких исследований можно привести изучение содержания ядерной ДНК в меланомах. В одной из работ [18] было показано, что больные с метастатической меланомой, которая характеризовалась высокой анеуплоидией, имели лучшую выживаемость, чем в случаях диплоидных опухолей. Прогностическое значение показателей цитометрии ДНК в меланомах было подтверждено в других исследованиях [9, 19, 21]. Правда, в них говорится о неблагоприятном прогнозе при анеуплоидных опухолях. Была также продемонстрирована отчетливая зависимость выживаемости больных, получивших химиотерапевтическое лечение диссеминированной меланомы, от доли опухолевых клеток, находящихся в S-фазе митотического цикла [16] (рис. 7.3.4).

Несколько исследований было посвящено изучению роли иммуногистохимического определения p53 в предсказании клинического течения рассматриваемых нами опухолей. Так, в частности, было показано, что повышенная экспрессия p53 в меланоме сопровождается лучшей выживаемостью по сравнению с негативной экспрессией этого мутированного гена-супрессора (медиана выживаемости в первой группе больных была 152,4 мес против 55,7 мес во второй группе (рис. 7.3.5) [11].

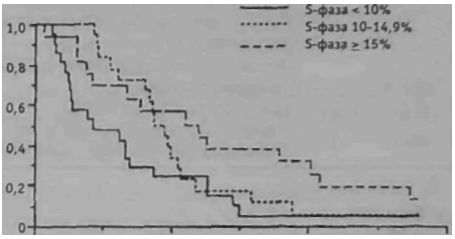



Рис. 7,3.4. Выживаемость больных диссеминированной меланомой кожи в зависимости от доли клеток опухоли, находящихся в S-фазе [16].

*Таблица 7.3.2*

Значимость независимых прогностических факторов для 8-летней выживаемости больных меланомой кожи I клинической стадии

| Прогностический фактор | Выраженность фактора | Значимость фактора для выживаемости |
|---|---|---|
| Митотический индекс | 0 / мм$^2$<br>0,1-6,0 / мм$^2$<br>> 6,0 / мм$^2$ | 11,69<br>3,49<br>1.00 |
| Инфильтрация опухоли лимфоцитами | Выраженная<br>Не выраженная<br>Отсутствует | 11,31<br>3,5<br>1,00 |
| Толщина опухоли | ≤ 1,7 мм<br>> 1,7 мм | 4,04<br>1,00 |
| Локализация опухоли | Конечности<br>Туловище | 3,8<br>1,00 |
| Пол | Женский<br>Мужской | 2,92<br>1,00 |
| Регрессия опухоли | Отсутствует<br>Имеется | 2,79<br>1,00 |

*Таблица 735*
Прогностические факторы
при злокачественной меланоме кожи [13, с изменениями]

| Прогностические факторы | Связанные с опухолью | | Связанные с организмом больного | Связанные с лечением |
|---|---|---|---|---|
| Существенные | Первичная меланома<br>Метастазы | Толщина опухоли<br>Кожа<br>Лимфатические узлы<br>Распространение | Возраст<br>Пол<br>Локализация опухоли | Полнота иссечения |
| Дополнительные | Частота митозов<br>Изъязвление<br>Регрессия<br>Уровень инвазии<br>Инфильтрация опухоли лимфоцитами<br>Фаза роста<br>Клеточный тип<br>Характер роста (экзофитный) | | | Не доказано улучшение выживаемости<br><br>Диссекция лимфатических узлов<br>Эксцизия метастазов<br>Химиотерапия<br>Иммунотерапия<br>Радиотерапия |
| Новые и потенциально полезные | Не **используются** в **повседневной практике**<br><br>Ядрышковые организаторы<br>Опухолевые гены-супрессоры (p53, p16)<br>Пролиферативные маркеры (PCNA, Ki-67)<br>Ангиогенез<br>Адгезивные молекулы (ICAM-1, CD44)<br>Ростовые факторы<br>Сывороточный белок SlOOb<br>Определение циркулирующих в крови клеток с помощью ПЦР обратной транскриптазы | | | Не доказано улучшение выживаемости<br><br>Поливалентная вакцина<br><br>Генная терапия |

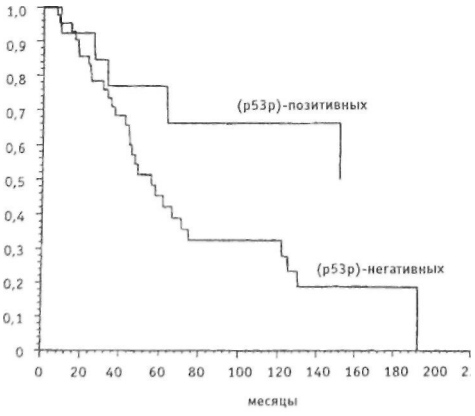



Рис. 7.3.5. Выживаемость больных меланомой **при** p53-протеин (p53p)-позитивных и p53p-негативных опухолях [11].

Аналогичные результаты получены другими авторами [12, 20]. Необходимо подчеркнуть, что эти данные находятся в противоречии со сведениями о прогностическом значении p53 при большинстве других новообразований (рак молочной железы, толстой кишки, легкого и др.), когда повышенная экспрессия этого маркера является свидетельством неблагоприятного исхода заболевания. Поэтому неудивительно, что и для меланом показано резкое снижение выживаемости больных при высокой экспрессии p53 [ 17, 22]. В кратком сообщении невозможно рассмотреть все в настоящее время изучаемые многочисленные прогностические маркеры при меланоме кожи.

В самое последнее время авторы, проанализировавшие данные литературы о значении различных факторов для прогноза при меланоме кожи, пришли к выводу о том, что, кроме толщины опухоли, которая остается наиболее точным параметром, и таких организменных признаков, как возраст, локализация опухоли и пол больного, ни один из многих потенциальных маркеров

не получил исчерпывающих доказательств возможности его практического использования ДЛЯ оценки клинического течения и исхода заболевания,особенно применительно к индивидуальному больному [ 10|.

Интересно, что в новом предлагаемом варианте классификации меланомы по системе TNM при характеристике первичной опухоли учитывается только толщина опухоли (с градациями в 1, 2 и 4 мм) и наличие или отсутствие изъязвления без упоминания уровня инвазии [2].

Подводя итоги всему сказанному, следует заключить, что в настоящее время установлены четкие морфологические критерии двух фаз (радиальной и вертикальной) роста меланомы, резко отличающихся по исходу заболевания, но признаки микростадирования меланом все еще несовершенны, и в этом плане предстоит большая работа.

## Литература

1. *Вагнер Р.И.,Анисимов В.В., Барчук А.С.* Меланома кожи. Часть 2. Диагностика, клиника, прогноз заболевания. - СПб.: Наука, 1996. - 274 с.

2. *Batch CM., Buzaid A.C.Atkius M.B. et at.* A new American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma / / Cancer (Philad.). - 2000. - Vol. 88. - P. 1484-1491.

3. *Breslow A.* Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma / / Ann. Surg. - 1970. - Vol. 172. - P. 902-908.

4. *Buzaid A.C., Ross M.I., Balck CM. et at.* Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system // J. Clin. Oncol. - 1997.-Vol. 15.-P. 1039-1051.

5. *Clark W.H., Jr., Elder D.E., Guerry D.G., IV et at.* Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression / / J. Nat. Cancer Inst. - 1989. -Vol. 81. - P. 1893-1904.

6. *Clark W.H., Elder D.E., Van HornM.* The biologic form of malignant melanoma // Hum. Pathol. - 1986. - Vol. 17. - P. 443-450.

7. *Clark W.H., Jr., From L., Bernadino E.A. et at.* The Histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin / / Cancer Res. - 1969. - Vol. 29. - P. 705-726.

8. *Clark W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.S.* (Eds) Human Malignant melanoma. - New York a.o.: Grune and Strtion, 1979. - 509 p.

9. *Cohen C.* Image cytometric analysis in pathology // Hum. Pathol. - 1996. - Vol. 27. - P. 482-493.

10. *Elder D.E., Murphy G.F.* Melanocytic Tumors of the Skin. Atlas of Tumor Pathology. - 3rd Series. - Fasc. 2. - Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. - 216 p.

11. *Essner R., Kuo Ch.T., Wang H. et at.* Prognostic implications of p53 overexpression in cutaneous melanoma from sun-exposed and nonexposed sites // Cancer (Philad.) - Vol. 82. - P. 309-311.

12. *Florenes V.A., Holm R., Fodstod O.* Accumulation of p53 protein in human malignant melanoma: relationship to clinical outcome / Melanoma Res. - 1995. - Vol. 5. - P. 183-187.

13. *Heenan P.J., Yu L.L., English D.R.* Cutaneous Malignant Melanoma // Prognostic Factors in Cancer / Ed. M.K. Gospodarowicz. - 2nd edition. - New York a.o.: Wiley- Liss Inc, 2001. - P. 447-462.

14. *Holman C.D., Armstrong B.K.* Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: and analysis separating histogenetic types / / J. Nat. Cancer Inst. - 1984.-Vol. 73.-P. 75-82.

15. *Jones R.E.* Questions to the editorial board and other authorities. What are your five most important histologic criteria for the diagnosis of malignant melanoma? / / Amre. J. Dermatopathol. - 1984. - Vol. 6, Suppl. 1. - P. 337-340.

16. *Karlsson M., Jungnelius U'., Aamdal S. et at.* Correlation of DNA ploidy and S-phase fraction with chemotherapeutic response and survival in arandomized study of disseminated malignant melanoma// Int. J. Cancer. - 1996. - Vol. 65. - P. 1-5.

17. *Loggini B., Rinaldi /., Pigitore R. et al.* Immunohistochemical study of 49 cutaneous melanomas: p53, PCNA, Bcl-2 expression and multidrug resistance //Tumori. -2001. -Vol 87 - P. 179-186.

18. *Muhonen T., Pyrhunen S., LaasonenA. et al.* DNA aneuploidia and low S-phase fraction as favorable prognosis signs in metastatic melanoma / / Brit. J. Cancer. - 1991. - Vol. 64. -. P. 749-752.

19. *Renard N., Goldschmidt D., DecaesteckerC. et al.* Characterization of the nuclear deoxyribonucleic acid content and nuclear morhpometry in 71 primary cutaneous melanomas / / Dermatology. - 1997. - Vol. 194. - P. 318-324.

20. *Sparrow L.E., English D.R., Heenan P.J. et al.* Prognostic significance of p53 overexpression in thin melanomas // Melanoma Res. - 1995. - Vol. 5. - P. 387-392.

21. *Talve L.A., Collan Y.U.,Ekfors T.O.* P90 exeeding rate as a prognostic factor in primary malignant melanoma of the skin. A DNA image cytometric study // Ann. Quant. Cytol. Histol. - 1997.-Vol. 19.-P. 393-403.

22. *Vogt T., Zipperer K.H., Vogt A. et al.* p53-protein and Ki-67 antigen expression are both reliable biomarkers of prognosis in thick stage 1 nodular melanomas of the skin / / Histopathology. - 1997.-Vol. 30.-P. 57-63.

# Глава 4
# Хирургическое лечение меланом

*А.С. Барчук*

Проблема лечения меланом кожи (МК) продолжает оставаться актуальной до настоящего времени вследствие увеличения заболеваемости и смертности от этой патологии. Так, за последние 20 лет практически всеми исследователями отмечен устойчивый рост числа заболевших меланомой кожи во всех странах мира [1]. Самая высокая заболеваемость МК отмечается в популяции белого населения Австралии – 1 на 30 человек [11].

Из-за высокой потенции местного роста, регионарного метастазирования, способности к диссеминации по коже, к множественному отдаленному метастазированию МК относят к одной из самых агрессивных опухолей с непредсказуемым прогнозом. В то же время мнение об исключительной злокачественности МК представляется несколько преувеличенным. Многие исследователи пришли к выводу о том, что больные меланомой кожи прогностически не являются абсолютно безнадежными, особенно в случаях раннего выявления и адекватного лечения первичной опухоли.

В настоящее время в лечении больных меланомой кожи используются следующие виды терапии.

1. Хирургическое лечение.
2. Лучевое лечение.
3. Регионарная и системная химиотерапия.
4. Иммунотерапия.
5. Криодеструкция.
6. Лазерная деструкция.
7. Фотодинамическая терапия.
8. Гормонотерапия.
9. Регионарная и общая гипертермия.

Исходя из совокупности знаний о росте и распространении МК, на сегодняшний день «золотым» стандартом лечения первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах является хирургическое вмешательство, позволяющее нередко добиться полного излечения. Однако трудно найти в клинической онкологии другую такую опухоль, хирургическое лечение которой имело бы столько особенностей:

1) до настоящего времени нет единого мнения об адекватных границах иссечения первичной меланомы кожи;

2) спорным остается вопрос об использовании профилактической регионарной лимфаденэктомии у больных МК;

3) хирургическое лечение МК должно соответствовать не только онкологическому радикализму, но также функционально-косметическому эффекту. Это предусматривает необходимость знаний хирургом различных видов кожной пластики и приемов пластической хирургии;

4) адекватность хирургического лечения во многом зависит от суммы прогностических факторов, определяющих риск метастазирования. Поэтому важной проблемой

хирургического вмешательства является его индивидуализация, основанная на пред- и интраоперационном стадировании заболевания. Так, за последние годы серьезное значение в выборе объема вмешательства придается биопсии «сторожевого» лимфатического узла (сентинельная биопсия);

5) множественность локализации МК диктует необходимость выполнения многовариантных операций: а) широкое иссечение опухоли с закрытием дефекта перемещенными лоскутами кожи, т.е. с пластикой местными тканями; б) широкое иссечение опухоли со свободной кожной пластикой дефекта расщепленным или полнослойным кожным лоскутом); в) при расположении МК в зоне клинически непораженного метастазами регионарного лимфатического коллектора производится одномоментное иссечение опухоли и регионарных лимфатических узлов одним блоком; г) при локализации опухоли на коже пальцев необходимо производить ампутацию последних, а порой и ампутацию конечности; д) локализация меланомы на коже молочной железы, половых органов и др. порой диктует необходимость удаления указанных органов; е) хирургическое лечение МК может быть использовано в комплексе с лучевой терапией, полихимиотерапией, изолированной регионарной перфузией пораженного органа, фотодинамической терапией, лазерной деструкцией и т.д.

## Хирургическое лечение первичной меланомы кожи

Перед тем как приступить к хирургическому вмешательству, врач должен иметь морфологическое подтверждение диагноза. При отрицательных данных цитологического исследования последним, заключительным этапом диагностики МК остается ножевая биопсия опухоли, отношение к которой остается неоднозначным из-за боязни диссеминации опухолевого процесса. При анализе собственного материала (1567 больных) мы убедились в оправданности эксцизионной (тотальной) ножевой биопсии меланомы, так как ухудшения результатов лечения у пациентов после этой процедуры не было отмечено.

Ножевая биопсия меланомы кожи показана в следующих случаях:

1) если диагноз не установлен с помощью всего комплекса диагностических мероприятий;

2) при небольших линейных размерах опухоли (10-15 мм);

3) если в результате широкого иссечения опухоли можно ожидать косметических дефектов;

4) если планируется калечащая операция (ампутация пальцев, конечности, мастэктомия).

Необходимо подчеркнуть, что ножевая биопсия должна выполняться только под общим обезболиванием.

Несмотря на то, что с момента первого иссечения меланомы прошло более 140 лет, до настоящего времени нет единого мнения об адекватных границах иссечения первичной меланомы кожи, т.е. о необходимом объеме удаляемых вместе с опухолью видимо здоровых тканей. Многие годы оптимальным для всех форм меланом (исключая лицо) считалось иссечение с захватом 3 см дистально и 5 см проксимально нормальной кожи от видимых границ первичной опухоли (или биопсийного рубца). Эти рекомендации основывались на данных исследования W. Handley [51, которые были позже подтверждены гистологическими находками атипических меланоцитов на расстоянии нескольких сантиметров от границ новообразования [ 10].

В дальнейшем оказалось, что даже сверхрадикальное иссечение МК (более 5 см) к нулю число могших рецидивов и регионарных мм. факт показал, что причины прогрессирования МК могут заключаться ни тол достаточных границах иссечения первичной опухоли и что беспредельно расширят!, эти границы не имеет смысла. Первыми поставили под сомнение целесообразност). ведения чрезвычайно широкого иссечения в каждом случае A. Breslow и S. Macht [3]. В начале 80-х годов вопрос о ширине участка нормальной кожи вокруг опухоли, подлежащего иссечению имеете с первичной меланомой кожи, стал основной проблемой хирургического лечения данного вида опухоли. Многие авторы высказывались в пользу «консервативного» подхода при хирургическом вмешательстве. Однако их аргументы, как правило, основывались на ограниченном числе наблюдений без надлежащего учета прогностических факторов.

В 1980 г. в рамках программы Меланомной группы ВОЗ (протокол № 10) с участием Онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ было начато рандомизированное многоцентровое исследование по оценке возможности экономного, отступя 1 см от края опухоли, иссечения МК толщиной менее 2,0 мм по Breslow. U. Veronesi, N. Cascinelli [131 опубликовали результаты этого исследования. Из 612 больных, включенных в протокол, 305 было выполнено экономное иссечение МК, а 307 пациентам - широкое иссечение (на 3-5 см). Частота местных рецидивов у 612 больных независимо от объема операции колебалась в пределах 1-2,6% при среднем наблюдении на протяжении более 10 лет. Обращают на себя внимание схожие высокие цифры 12-летней выживаемости больных независимо от объема иссечения поверхностной «тонкой» МК. При широком иссечении общая выживаемость составила 87%, а при экономном - 85% соответственно. Такое благоприятное течение болезни делает оправданной «кожесохраняющую» тактику хирургов при лечении поверхностной меланомы кожи.

Заслуживает внимания анализ еще 2 рандомизированных проспективных исследований (табл. 7.4.1).

Данные французских ученых не показали разницы в появлении местных рецидивов, общей и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах больных. Это дало основание авторам рекомендовать при хирургическом лечении меланом кожи толщиной не более 2 мм отступать от края опухоли не более 2 см.

При оценке данных Международной меланомной группы [7] было установлено, что величина захвата кожи при меланоме кожи толщиной 1 -4 мм не влияет на частоту местных рецидивов (2,6% при 4 см, 2,1% при 2 см), транзитных метастазов (соответственно 5,2 и 5,9%), 5-летнюю выживаемость (81 и 79%), послеоперационные осложнения (10 и 10%). В то же время авторы отметили, что в группе пациентов с величиной захвата кожи 4 см и более часто (46%) возникала необходимость в использовании свободного кожного лоскута (при ширине захвата 2 см соответственно 11%). Это приводило к достоверному (p=0,001) удлинению госпитального периода.

На основании проведенных исследований в M.D. Anderson и Mottitt Cancer Centers [2] были предложены рекомендации по индивидуализации границ захвата кожи в зависимости от толщины меланомы кожи (табл. 7.4.2).

Анализ данных литературы, а также собственный многолетний опыт участия в многоцентровом исследовании, касающемся необходимых границ иссечения первичной меланомы кожи, позволяет заключить, что поверхностно растущие «тонкие» первичные опухоли, толщиной до 2,0 мм по Бреслоу в принципе могут быть подвергнуты экономному (на расстоянии 1 см от края опухоли) иссечению. Между тем, в реальной ситуации эти рекомендации не всегда выполняются. Как правило, точная оценка

*Таблица 7.4.1*

Проспективные рандомизированные исследования по оценке объема удаляемых тканей при меланоме кожи

| | Число больных | Толщина опухоли, мм | Ширина захвата кожи |
|---|---|---|---|
| French Cooperative Study (Batch C, 1998) | 362 | <2 | 2 см против 5 см |
| Intergroup Melanoma Surgical trial (Karakousis C, 1996) | 486 | 1-4 | 2 см против 4 см |

*Таблица 7А.2*

Границы захвата кожи при иссечении меланомы

| Толщина опухоли, в мм | Границы захвата кожи, в см |
|---|---|
| in situ | 0,5-1,0 |
| 0-1 | 1 см |
| 1-2 | 1 или 2 см |
| 2-4 | 2 см |
| >4 | >2 см |

уровня инвазии в подлежащие ткани и толщины опухоли известна клиницисту только после иссечения опухоли, причем для этого необходимо произвести достаточно большое количество микротомных гистологических срезов всей опухоли, что не всегда возможно интраоперационно. Известно, что для надежного определения толщины опухоли использование свежезамороженных срезов тканей многими не рекомендуется. Все сказанное, а также тот факт, что при анализе протокола № 10 Меланомной группы ВОЗ установлено более частое возникновение местных рецидивов после экономного иссечения в группе больных с толщиной опухоли от 1 до 22 мм по сравнению с больными с толщиной опухоли до 1 мм (соответственно 3 и 1%), позволяет нам рекомендовать экономное иссечение лишь у пациентов с точно установленной толщиной опухоли до 1 мм. Пациентам МК с толщиной опухоли от 1 до 2 мм такие операции возможны лишь по косметическим соображениям. Относительно пациентов с «толстыми» (более 2 мм) меланомами кожи границы иссечения опухоли должны составлять не менее 3 см от их видимого края.

Проведенный в нашей клинике топографический анализ местных рецидивов у 42 больных МК после широкого (отступя не менее 3 см) иссечения опухоли показал, что местное прогрессирование опухолевого процесса отмечено вне зоны послеоперационного рубца или пересаженного дерматомного лоскута (Анисимов В.В., 2000). Оказалось, что у 40 из 42 пациентов местные рецидивы локализовались проксимально по отношению к регионарному лимфатическому коллектору и только у 2 - дистально. На этом основании мы полагаем, что объем иссечения первичных меланом кожи толщиной более 2,0 мм по Бреслоу, отступя от края опухоли 3 см, является адекватным только для дистального направления от регионарных лимфатических узлов. Для проксимальной к регионарному лимфатическому коллектору границы иссечение целесообразно расширить до 4-5 см. Такая тактика представляется оправданной у больных МК с повышенным риском местной диссеминации и метастазирования (толщина опухоли более 4 мм, наличие изъязвления, IV-V уровень инвазии по Кларку).

Одним из спорных моментов в хирургическом лечении МК является вопрос о необходимости включения в удаляемый операционный препарат подлежащей мышечной фасции. С момента первой рекомендации W. Handley [5] не затихают дискуссии по этой проблеме. По мнению G. Olsen [10], мышечная фасция является

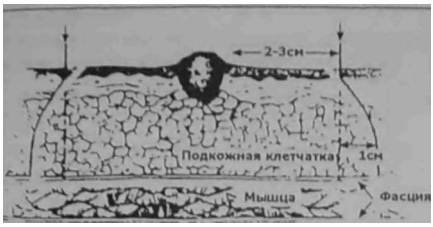



**Рис. 7.4.1. Схематическое изображение границ хирургического иссечения меланомы кожи.**

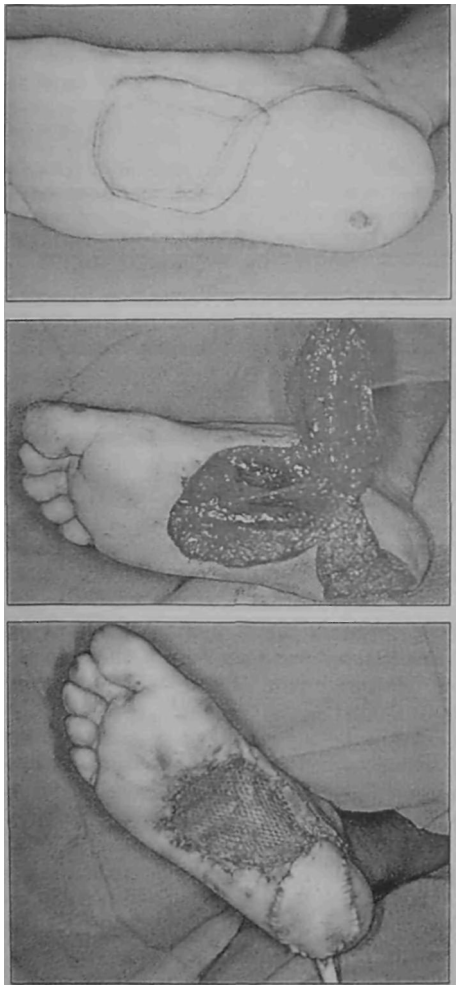


**Рис. 7.4.2-7.4.4. Пластика кожи на сосудистой ножке.**

ром между над- и подфасциальной лимфатической системой и ее оставление в ране снизит риск возникновения регионарных метастазов. Однако в последующем этот факт не удалось подтвердить ни одному специалисту. Более того, M. Ariel (1981) при гистологическом исследовании удаленных препаратов меланом кожи у ряда больных на мышечной фасции выявил жизнеспособные опухолевые клетки. К настоящему времени большинство авторов считают, что при иссечении МК мышечную фасцию необходимо включать в блок удаляемых тканей вместе с опухолью. Исключение может быть сделано только при МК с толщиной опухоли до 2 мм. Схематическое изображение блока удаляемых тканей представлено на рис. 7.4.1.

Анализ влияния вида кожной пластики при закрытии раневого дефекта на частоту возникновения местных рецидивов после широкого иссечения МК показал, что эти рецидивы статистически достоверно реже возникают при свободной кожной пластике (табл. 7.4.3).

Вполне возможно, что использование свободной кожной пластики повышает радикализм оперативного вмешательства. Весьма интересным и перспективным представляется закрытие дефекта мягких тканей после широкого иссечения меланомы кожи опорной поверхности стопы [2]. Для этого используются кожно-мышечные перемещенные лоскуты на сосудистой ножке. Получены хорошие функциональные и косметические результаты (рис. 7.4.2-7.4.4).

В отношении вида обезболивания при хирургическом лечении МК большинство клиницистов рекомендуют общее обезболивание. При этом подчеркивается опасность местной инфильтративной анестезии ввиду возможности диссеминации рыхло связанных между собой опухолевых клеток (Pitt T., 1977). Наши собственные исследования, касающиеся частоты возникновения местных рецидивов в зависимости от вида обезболивания,

*Таблица 7.4.3*

**Влияние типа кожной пластики иа частоту возникновения местных рецидивов после широкого (более 3 см) иссечения меланом кожи**

| Тип кожной пластики | Число больных | Число больных с местными рецидивами | |
|---|---|---|---|
| | | абс. число | % ± m |
| Местными перемещенными лоскутами | 502 | 35 | 7,0 ± 1,1 |
| Свободный кожный **лоскут** | 474 | 18 | 3,8 ± 0,9 |
| Всего | 976 | 53 | 5,4 ± 0,9 |

показали, что местные рецидивы статистически достоверно чаще возникают при использовании местной инфильтрационной анестезии ($p<0,05$). По мнению C. Balch [21, местное обезболивание может быть использовано лишь при удалении поверхностных (менее 2 мм толщина опухоли) МК.

При анализе общих результатов хирургического лечения больных МК нами получены следующие результаты. Так, 5 и более лет с момента иссечения опухоли прожили 331 (69%) из 480 больных. В течение 10 лет после лечения прослежена судьба 460 больных, из них в течение этого срока прожили 270 (58,7%) пациентов. Результаты 15-летней выживаемости больных составили 54% (101 из 187). Таким образом, после 5-летнего срока наблюдения за радикально оперированными больными МК результаты выживаемости пациентов в течение последующих 10 лет снижаются только на 15%.

## Лечение рецидивов
### и метастазов меланомы кожи

Лечение больных с прогрессированием опухолевого процесса после иссечения меланом кожи представляет собой сложную и трудную задачу. Наличие местных рецидивов, транзитных метастазов, регионарных рецидивов, отдаленных метастазов часто делает невозможным достижение прочного выздоровления, несмотря на обширные, порой калечащие операции.

Тем не менее, операция по-прежнему играет важную роль при лечении данной патологии.

При выборе лечебной тактики у больных с местными рецидивами меланомы должен быть дифференцированный подход с учетом их патогенеза. Так, если клинически местный рецидив представляет собой метахронную первично-множественную опухоль, то достаточным лечебным мероприятием является его широкое иссечение (отступя не менее 3 см) со свободной кожной пластикой, исключая локализацию рецидива на туловище, где возможна пластика местными тканями. При остальных формах местных рецидивов целесообразно дополнить иссечение рецидива профилактической лимфаденэктомией. Аналогичная тактика оправдана при транзитных метастазах.

Поскольку, по данным многоцентрового рандомизированного исследования C. Karacousis и соавт. [7], 82% больных с местными рецидивами меланомы кожи погибали от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса, целесообразно ставить вопрос о дополнении оперативного вмешательства адъювантной терапией. Так, в частности, при обширных местных рецидивах меланомы кожи конечностей, особенно в сочетании с транзитными метастазами, оправдана регионарная перфузия |4).

Выбор метода лечения меланомы кожи с метастазами в регионарных лимфатических узлах продолжает оставаться дискуссионным. Существуют по меньшей мере 4 основных направления, по которым разрабатываются методы лечения разбираемых форм меланомы. Это чисто хирургические методы, комбинированные с применением пред- или послеоперационной лучевой терапии, комбинированные с использованием адъювантной химиотерапии, в том числе регионарной, а также сочетание операции с иммунологическим воздействием. Различные варианты той или иной схемы лечения обусловлены не только особенностями меланом, но и разнообразным подходом к решению тех или иных задач со стороны отдельных клиницистов.

Несмотря на определенную эволюцию взглядов о методах лечения злокачественной меланомы, хирургическая операция была и остается основным методом лечения регионарных метастазов меланомы кожи.

Предлагаемые методы хирургического лечения метастазов меланомы в регионарных лимфатических узлах могут быть подразделены следующим образом.

1. По показаниям к лимфаденэктомии:

а) лимфаденэктомии при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах (лечебная);

б) лимфаденэктомия при клинически не определяемых метастазах в регионарных лимфатических узлах (профилактическая).

2. По объему оперативных вмешательств на регионарных лимфатических коллекторах:

а) фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки;

б) футлярное удаление подчелюстных и подбородочных лимфатических узлов - верхняя шейная эксцизия по I варианту;

в) футлярное удаление подчелюстных, подбородочных и верхних глубоких шейных лимфатических узлов - верхняя шейная эксцизия по II варианту;

г) радикальное удаление шейных лимфатических узлов - операция Крайля;

д) аксиллярная лимфаденэктомия с удалением или оставлением малой грудной мышцы;

е) пахово-бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена);

ж) пахово-подвздошная лимфаденэктомия;

з) моноблочное иссечение первичной опухоли с регионарными лимфатическими узлами.

3. По срокам выполнения:

а) одномоментная (одновременно с иссечением первичной опухоли);

б) отсроченная.

Основным вопросом тактики хирургического лечения является определение адекватного объема вмешательства на регионарном лимфатическом коллекторе. При этом следует иметь в виду, что нередко хирург, оперирующий больного с меланомой кожи, испытывает искушение ограничиться меньшим по объему вмешательством. Происходит борьба за справедливость между расширенной радикальной операцией и желанием максимально улучшить медицинскую и социальную реабилитацию больного. По нашему мнению, приемы радикального иссечения лимфатических узлов должны быть направлены на удаление их в целом футляре, что обеспечивает большую абластичность вмешательства. Все операции, выполняемые при выходе опухолевого процесса за пределы указанной зоны, вряд ли могут быть расценены, как радикальные.

Приступая к удалению лимфатических узлов, хирург должен иметь объективную оценку их состояния. Известно, что клинически правильно оценить состояние

всех регионарно зависимых лимфатических узлов удается далеко не всегда. Методы определения степени регионарного распространения меланомы кожи (пальпация, пункционная биопсия, прямая контрастная лимфография, термография, эхография, непрямая радиолимфография и т.д.) имеют довольно ограниченные возможности и не всегда позволяют с достоверностью судить о характере изменений в исследуемых лимфатических узлах. Одним из существенных недостатков большинства этих методов является невозможность получения морфологической верификации. В значительной степени именно это обстоятельство является главным аргументом сторонников профилактической лимфаденэктомии.

Теоретическим обоснованием профилактической лимфаденэктомии является реальная вероятность того, что клинически неопределяемые микрометастазы в лимфатических узлах могут стать источником диссеминации опухолевого процесса. Иными словами, выполнение профилактического удаления регионарного лимфатического коллектора может исключить потенциально существующую угрозу дальнейшего распространения опухоли. Некоторые исследователи уверены в том, что даже если микрометастазы после профилактической лимфаденэктомии при обычном морфологическом исследовании не обнаружены, операция сделана не напрасно. По данным R. Heller и соавт. [6], при использовании в дополнение к рутинной окраске препаратов метода иммуногистохимии на 22% увеличивалась частота выявляемых микрометастазов. C. Balch и соавт. [1] установили, что при одном и том же количественном поражении лимфатических узлов неоспоримое преимущество в выживании имеют больные с субклиническими метастазами.

С другой стороны, за последние десятилетия появилось значительное число работ, авторы которых утверждают, что профилактическое удаление регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи вообще не влияет на исход заболевания. С наибольшей убедительностью этот аргумент подтверждает рандомизированное исследование Меланомной группы ВОЗ (протокол № 1) [12]. На значительном клиническом материале (553 наблюдения) не было выявлено улучшения выживаемости в группе больных первичными меланомами кожи конечностей, подвергнутой профилактической лимфаденэктомии, по сравнению с теми пациентами, которым операция на лимфатическом коллекторе выполнялась лишь при наличии клинических признаков поражения лимфатических узлов (рис. 7.4.4, 7.4.5). К сожалению, дизайн данного протокола был составлен нерационально, поскольку профилактическая лимфаденэктомия выполнялась случайно отобранным больным без учета прогностических факторов, способствующих регионарному метастазированию (толщина опухоли, уровень инвазии, форма, локализация первичной опухоли, изъязвление опухоли, пол, возраст больного).

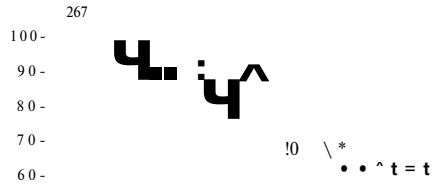



**Рис. 7.4.5. Выживаемость 553 больных с меланомой конечностей в зависимости от вида лимфаденэктомии**

В 1996 г. в США завершено еще одно проспективное исследование по изучению роли профилактической лимфаденэктомии у 742 больных (Inter-group Melanoma Surgical trial [2]. Было показано, что

профилактическая лимфаденэктомии достоверно улучшает выживаемость у отдельных подгрупп больных, однако авторы пока не рекомендуют данную операцию в качестве рутинного вмешательства.

Таким образом, вопрос о преимуществе профилактических лимфаденэктомии перед лечебными, а также определение того контингента больных, которые нуждались бы в удалении клинически непораженных регионарных лимфатических узлов, продолжает оставаться открытым.

В этой связи становится очевидной необходимость надежного способа обнаружения микрометастазов для того, чтобы все лимфаденэктомии были лечебными. Судя по последним выступлениям на 5-м Международном конгрессе по меланоме [8], наибольшей привлекательностью среди клиницистов пользуется методика биопсии «сторожевого» лимфатического узла (Sentinel Lymph Node = SLN), разработанного D. Morton [9]. Основанием для SLN послужили данные о том, что отток лимфы от первичной меланомы по направлению к регионарным лимфатическим узлам всегда идет через первый на этом пути лимфатический узел. Для визуализации «сторожевого» узла применяются УЗ-исследование, сцинтиграфия и, непосредственно в момент биопсии, специальные красители. Лучшими из них оказались patent blue-V (Laboratoire Guerbert, France) и ususolfan blue (1% in aqueous solution, Zenith Parenterals, Rosemont, III). Примерно через 5 мин после подкожного введения препарат с током лимфы достигает зоны регионарных лимфатических узлов, при этом сначала накапливаясь в «сторожевом», который удаляется из небольшого разреза. Гистологические срезы прокрашиваются не только рутинными средствами, но также с использованием реактивов для иммуногистохимического исследования. Если в данном узле обнаруживаются микрометастазы, больному производится стандартная лимфаденэктомия. По данным D. Morton [9], при отрицательных данных гистологического исследования «сторожевого» узла можно с большой степенью надежности говорить об отсутствии метастазов в других лимфатических узлах, а, следовательно, необходимость в профилактической лимфаденэктомии отпадает.

В клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова проводится проспективное исследование по разработке показаний к профилактической лимфаденэктомии у больных меланомой кожи с учетом факторов риска регионарного метастазирования. До этого было выполнено ретроспективное исследование зависимости частоты регионарного метастазирования у 524 больных с первичной меланомой кожи от 12 клинико-анатомических факторов, характеризующих первичную опухоль и организм больного. На основании многофакторного анализа у пациентов для каждой конкретной анатомической локализации первичной опухоли были определены статистически достоверные факторы риска регионарного метастазирования.

Последующий анализ позволил нам идентифицировать те строго ограниченные группы больных первичной меланомой кожи, у которых сочетание нескольких факторов резко повышало вероятность возникновения регионарных метастазов до более чем 50%. Это значит, что выполнение профилактической лимфаденэктомии в этих группах больных может считаться клинически оправданным, по меньшей мере, у каждого второго из таких пациентов, так как при гистологическом исследовании профилактически удаленных регионарных лимфатических узлов более чем у 50% больных должны быть обнаружены микрометастазы (табл. 7.4.4).

Исходя из полученных результатов исследования, выполнение профилактической лимфаденэктомии необходимо, но только строго определенному контингенту больных первичной меланомой кожи с наличием у них комплекса факторов риска регионарного метастазирования.

*Таблиц 74.4*

**Показания к профилактической регионарной лимфаденэктомии у больных первичной** меланомой кожи

| **Анатомическая локализация первичной опухоли** | **Факторы риска регионарного метастазирования** | Необходимое число **факторов для выполнения операции** | **Частота ожидаемого регионарного метастазирования, в %** |
|---|---|---|---|
| Голова и шея | Мужской пол Возраст 50-69 лет Локализация опухоли на коже шеи или височной области Толщина опухоли 3,0 мм и более по Breslow Уровень инвазии IV-V по Clark | 2 фактора и более | 59,3 |
| Верхние конечности | Наличие изъязвления эпидермиса над опухолью Толщина опухоли 4,0 мм и более по Breslow Уровень инвазии V по Clark | Все 3 фактора | 50,0 |
| Туловище | Мужской пол Факт возникновения меланомы dc novo Наличие изъязвления эпидермиса над опухолью Толщина опухоли 2,0 мм и более по Breslow Уровень инвазии III—V по Clark | 3 и более факторов | 58,2 |
| Нижние конечности | Мужской пол Возраст 40-59 лет Локализация опухоли на коже стопы Толщина опухоли 3,0 мм и более по Breslow Уровень инвазии IV-V по Clark | 3 и более факторов | 52,7 |

## Литература


I. *Balch C. et al.* Prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy // Cancer (Philad.). - 1982, - Vol. 49. - P. 1079-1084.

2. *Balch C. et al.* Cutaneous melanoma. - St. Louis Missouri, 1998. - P. 596.

3. Breslow A., Macht S. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma // Surg. Gynecol. Obstet. - 1977. - Vol. 145. - P. 691-692.

*A. Fraker D.* Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs / Cutaneous melanoma. - St. Louis Missouri, 1998. - P. 281-296.

5. *Handley W.* The pathology of melanomic growths in relation to their operative treatment // Lancet,- 1907.-P. 927.

6. *Heller R. et al.* Detection of submicroscopic lymph node metastases in patients with melanoma//Arch. Surg. - 1991.-Vol. 126.-P. 1455-1460.

7. *Karakousis C. et al.* Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi institutional randomized surgical trial // Ann. Surg. Oncol. - 1996. - Vol. 3. - P. 440.

8. Melanoma research / Abstracts of the 5-th International Conference on Melanoma. - Venice (Italy) 28.02-3.03.2001. - Venice, 2001. - Vol. 11. - 1. - P. 2255.

9. *Morton D. et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma //Arch. Surg. - 1992.-Vol. 127. - P. 392-399.

10. *Olsen G.* The malignant melanoma of the skin: New theories based on a study of 500 cases // Acta. Chir. Scand. - 1966. - Vol. 365 (SuppL). - P. 1-222.

II. *Rigel D. et al.* Malignant melanoma: Perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis and treatment // Cancer J. Clin. - 1996. -Vol.46. - P. 195-198.

12. *Veronesl U. et al.* Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the ecuver extremities // Cancer (Philad.). - 1982. - Vol. 49. - P. 2420-2430.

13. *Veronesl U'., Casclnelll N.* Narrow excision (Ism): A safe procedure for thin cutaneous melanoma // Arch. Surg. - 1991.-Vol. 126.-P. 438.

# Глава 5
# Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме

*И.А. Балдуева*

В последние годы благодаря успехам, достигнутым в области иммунологии и молекулярной генетики, и широкому использованию современных методов исследования эволюционировали представления о взаимоотношении опухоли и организма при меланоме. С помощью моноклональных антител и техники клонирования цитотоксических Т-лимфоцитов удалось идентифицировать большое число опухолеассоциированных антигенов, экспрессируемых на клетках меланомы. Анализ экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости - HLA-антигенов с использованием полимеразной цепной реакции (RT-PCR) и моноклональных антител позволил выявить их антигенную альтерацию и различную степень утраты. Иммуногенетические исследования экспрессии опухолеассоциированных антигенов специализированными клетками иммунной системы опухоленосителя привели к интенсивному развитию активной специфической иммунотерапии.

В работах T. Boon с сотр. [1] с клетками мышиной мастоцитомы P815 впервые были описаны опухолеассоциированные невирусные антигены, которые вызывали специфический ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. В исследованиях авторы использовали методы, которые позволили идентифицировать антигены на поверхности опухолевых клеток с помощью специфических клонов цитотоксических Т-лимфоцитов. Впоследствии эта стратегия была перенесена на изучение опухолей человека.

Клоны цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичные для аутологичных опухолевых клеток, были получены из периферической крови или опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов пациентов с меланомой [2]. В культуре такие клоны могли поддерживаться в течение длительного времени и использоваться для выявления опухолеассоциированных антигенов на многих образцах клеток меланомы. Этот подход позволил выявить десятки антигенов, которые распознаются противоопухолевыми клонами цитотоксических Т-лимфоцитов. В настоящее время эти антигены идентифицированы, и список их постоянно увеличивается. Вместе с тем, основываясь на образцах, экспрессирующих родственные белки, опухолеассоциированные антигены могут быть разделены на 5 групп [21] (рис. 7.5.1):

1. Антигены, кодируемые генами, находящимися в состоянии покоя в большинстве нормальных клеток, но активированные в различных типах раковых клеток. К таким антигенам относятся антигены, кодированные генами семейства MAGE.

2. Дифференцирующие антигены, которые представлены только в клетках меланомы и меланоцитах (например, тирозиназа).

3. Антигенные пептиды, полученные из тканеспецифических белков, которые подвержены мутациям в опухолевых клетках. В настоящее время эти белки обнаружены в ряде несвязанных друг с другом опухолях и обнаруживают эффект активированных

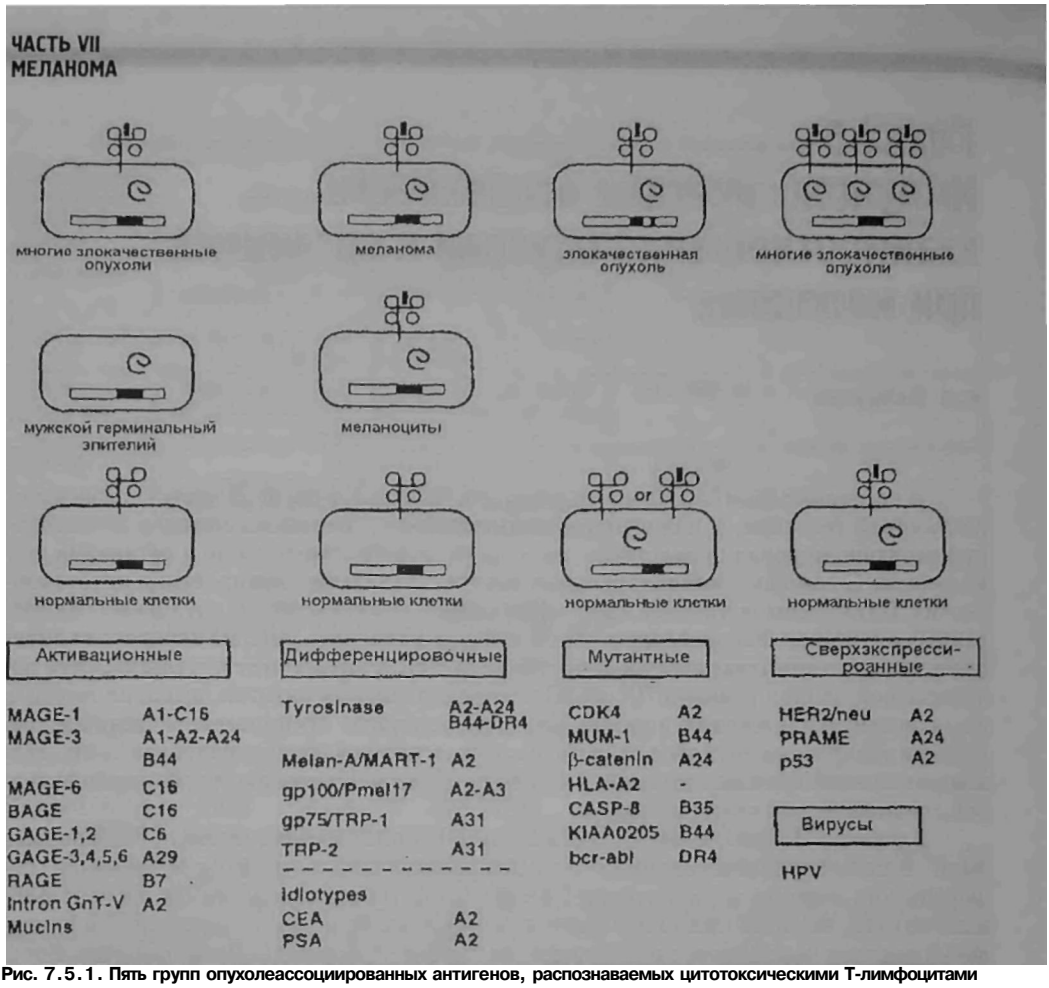



**Рис. 7.5.1. Пять групп опухолеассоциированных антигенов, распознаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами человека (Van den Eynde and Boond, 1997).**

белков. Некоторые из этих мутаций могут быть вовлечены в онкогенез.

4. Антигены, кодированные немутированными генами и экспрессированные в нормальных клетках, но в большинстве раковых клеток наблюдается их сверхэкспрессия.

5. Вирусные антигены (например, антигены, кодируемые вирусом папилломы человека).

Таким образом, антигенными мишенями для клеток иммунной системы могут быть самые разнообразные структуры опухолевых клеток, часть из которых достаточно полно охарактеризована, другие гипотетичны и находятся в стадии изучения.

В связи с этим возникает вопрос, почему иммунная система не элиминирует антигенные раковые клетки? В настоящее время предлагается много объяснений:

- отсутствие стимуляции иммунной системы, а именно, ее толерантность вследствие отсутствия распознавания опухолеассоциированных антигенов;
- проникновения лимфоцитов к опухоли;
- присутствие растворимых супрессорных факторов;
- опухолевые клетки приобретают способность избегать иммунной атаки (потеря экспрессии опухолеассоциированных антигенов, Fas-опосредованная гибель Т-лим-

**фоцитов И др.).**

Вероятнее всего, что среди всего этого разнообразия есть ряд механизмов, которые являются ключевыми и способствуют уклонению опухоли от воздействия эффекторов иммунной системы опухоленосителя.

Противоопухолевыми цитолитическими эффекторными клетками иммунной системы человека являются цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки (естественные киллерные клетки). На клетках меланомы цитотоксические Т-лимфоциты распознают антигенные пептиды, кодируемые генами MAGE или мутантными генами, или другими генами. Вместе с тем это распознавание становится эффективным при условии одновременного узнавания антигенного пептида и молекул HLA I класса, которые представляют антигенный пептид в тесной связке со своими собственными молекулами.

В противоположность этому, НК-клетки убивают опухолевые клетки даже в случае утраты на их поверхности молекул HLA I класса. Литическая активность НК-клеток запускается посредством взаимодействия с такими рецепторами, как FcγRIII-рецепторы и некоторыми другими [3, 6, 14]. Предполагается, что они связываются с тканеспецифическими лигандами и специфичность литической активности НК-клеток реализуется в отсутствие на клетках-мишенях молекул HLA I класса.

В последние годы детально изучены два типа рецепторов на поверхности НК-клеток - киллер-ингибирующие рецепторы (KIR), распознающие собственные HLAI класса молекулы и их аллельные формы HLA-A, C, E, и киллер-активирующие рецепторы (KAR - NKp46/p44), которые активируются только при условии отсутствия киллер-ингибирующих лиганд на клетке-мишени. С этим связана избирательная способность НК-клеток распознавать и убивать клетки-мишени с пониженной экспрессией молекул HLAI класса. По механизмам цитотоксичности НК-клетки не отличаются от цитотоксических Т-лимфоцитов [17].

Вместе с тем специфический иммунный клеточный ответ на опухолеассоцииро-

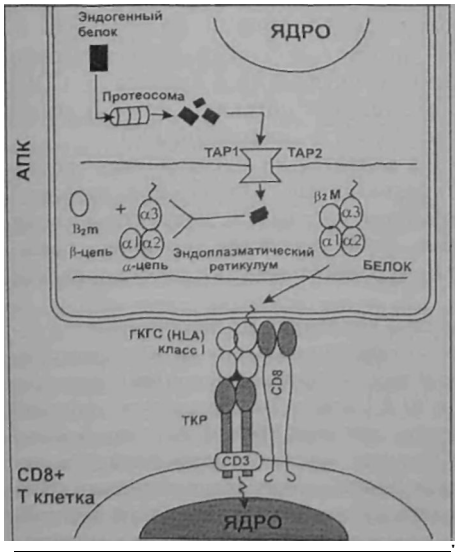



**Рис. 7.5.2. Участие молекулы HLAI класса в процессе представления опухолеассоциированного антигена.**

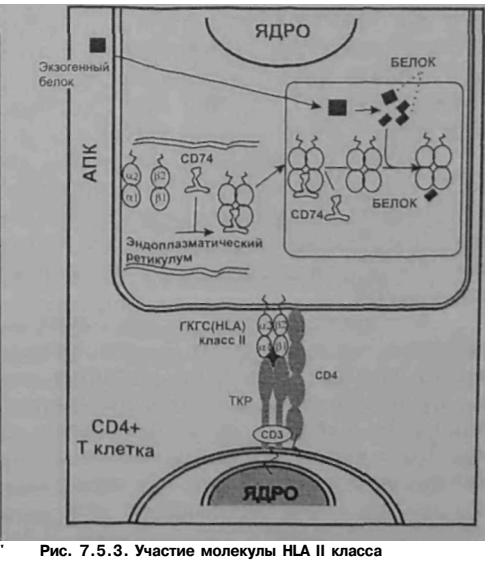



**Рис. 7.5.3. Участие молекулы HLA II класса в процессе представления опухолеассоциированного антигена.**

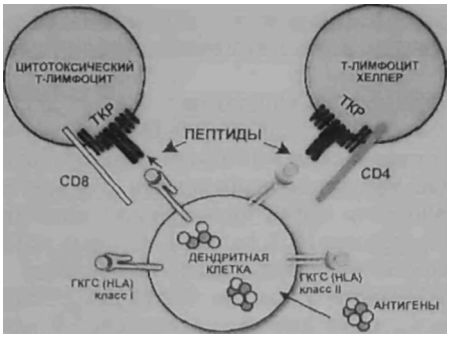



**Рис. 7.5.4. Участие дендритной клетки в представлении опухолеассоциированных антигенов.**

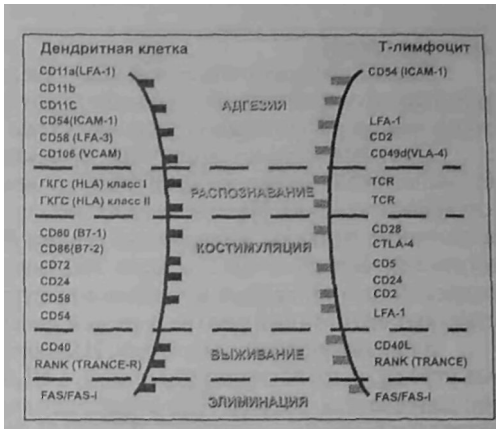



**Рис. 7.5.5. Механизм взаимодействия: дендритная клетка / Т-лимфоцит.**

ванные антигены обычно опосредован CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами. Покидающие тимус неактивированные цитотоксические Т-лимфоциты готовы к распознаванию антигенных пептидов в комплексе с молекулами HLA I класса как на поверхности соматических клеток (рис. 7.5.2), так и на специализированных антигенпрезентирующих клетках иммунной системы (В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и др.) (рис. 7.5.3). Высокоспециализированными антигенпредставляющими клетками иммунной системы являются дендритные клетки, которые экспрессируют большое количество HLA-молекул класса I и II, а также вспомогательные костимулирующие молекулы (рис. 7.5.4). Дендритные клетки представляют пептиды опухолеассоциированных антигенов захваченных опухолевых клеток и связанных с собственными молекулами HLAI класса для CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и одновременно представляют иную конфигурацию пептидов того же самого опухолеассоциированного антигена, но уже связанного с собственными молекулами HLAII класса для CD4+ Т-хелперов (рис. 7.5.5). При этом Т-хелперы продуцируют цитокины, которые усиливают активность дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [20].

Главной особенностью дендритных клеток является их миграционная способность, которая позволяет им транспортировать захваченный на периферии опухолеассоциированный антиген в периферические лимфоидные органы [19]. Дендритные клетки сами способны контролировать свою миграцию путем продукции хемокинов, последние, блокируя их же рецепторы, модулируют их чувствительность к действию разных стимулов [5].

Активация цитотоксических Т-лимфоцитов и усиленная их пролиферация в периферических лимфоидных органах приводит к накоплению клона антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, способных распознавать соответствующие антигенные пептиды, связанные с молекулами HLA I класса на поверхности опухолевых клеток и убивать их уже без помощи вспомогательных костимулирующих молекул. Такие активированные цитотоксические Т-эффекторы приобретают специфический иммунологический фенотип: усиленную в 2-4 раза экспрессию адгезивных молекул для взаимодействия с комплементарными молекулами на клетках-мишенях, замену молекул L-селектина на молекулы VLA-4, способствующих миграции к опухоли. Движение активированных антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевое образование зависит от процессов прилипания к эндотелию сосудов, выхо-

да из посткапиллярных венул, действия хемокинов.

Собственно цитотоксическое действие начинается с адгезии цитотоксических Т-лимфоцитов к трансформированной опухолевой клетке за счет адгезионных молекул. После распознавания иммуногенного комплекса (антигенный пептид / HLA I класса) зывания с ним антигенспецифического Т-клеточного рецептора на цитотоксических Т-лнмфоцитах межклеточная связь усиливается и на образовавшемся участке теснейшего контакта мембран клеток происходит направленная секреция (экзоцитоз) эффекторных молекул цитотоксических Т-лимфоцитов, в которых наблюдается выраженная поляризация с максимальной концентрацией специфических гранул в участке контакта с опухолевой клеткой. У активированных цитотоксических Т-лимфоцитов наблюдается повышенная эффективность трансдукции сигнала от антигенспецифических Т-клеточных рецепторов к ядру клетки. Среди эффекторных молекул цитотоксических Т-лимфоцитов основными являются порообразующие белки - перфорины и сериновые протеазы - грензимы. Перфорины в присутствии ионов кальция полимеризуются в липидном би-слое мембраны опухолевой клетки, формируя поры. Сами цитотоксические Т-лимфоциты резистентны к действию перфорина, который разрушается на их мембранных белках. Через сформировавшиеся поры в опухолевую клетку поступают грензимы (фрагментины) - сериновые протеазы, опосредующие цитотоксическое действие. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты содержат связанные с мембраной эффекторные молекулы, опосредующие перфорин-независимую цитотоксичность. Fas-лиганда - мембраноассоциированная молекула из семейства молекул фактора некроза опухоли связывается с Fas-молекулой (APO-1) на опухолевых клетках. Связывание Fas-лиганда с Fas-молекулой на мембране опухолевой клетки ведет к ее гибели через апоптоз (программированная клеточная гибель). Апоптоз проявляется фрагментацией ядра за счет активации эндогенных нуклеаз, которые разрушают связи между нуклеосомами. Вместе с тем индукция апоптоза может быть и обратной: при экспрессии Fas-лигандов на опухолевых клетках они могут индуцировать апоптоз как цитотоксических Т-лимфоцитов, так и дендритных клеток, экспрессирующих Fas-молекулы [15].

Специфический ответ цитотоксических Т-лимфоцитов на опухолеассоциированные антигены обеспечивает накопление в организме клона клеток-эффекторов с наиболее выраженным потенциалом противоопухолевой цитотоксической активности и способностью мигрировать к опухоли. Вместе с тем далеко не все опухолеассоциированные антигены проявляют иммуногенность, достаточную для формирования специфического клона цитотоксических Т-лимфоцитов. Ограничением возможностей клеточного иммунного ответа служит также необходимость комплексирования антигенных пептидов с молекулами HLA I класса для распознавания их Т-клеточными рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов. Наиболее очевидным механизмом, посредством которого опухолевые клетки становятся резистентными к воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов, является потеря ими экспрессии HLA-молекул.

Утрата экспрессии HLA-молекул часто наблюдается в злокачественных опухолях [9, 13]. Полная потеря многократно была обнаружена на секционном материале при помощи моноклональных антител, распознающих неполиморфные детерминанты HLA I класса. Сложнее установить потерю гаплотипов или аллелей, но, для примера, исследование с анти-HLA-A2 моноклональными антителами выявило, что частичная потеря HLA-молекул является достаточно частым явлением [4, 11]. Утрату экспрессии HLA-молекул на опухолевых клетках обычно связывают с иммуноселекцией и идентификацией клонов цитотоксических Т-лимфоцитов, для которых они становятся мишенью, что подтверждает эту концепцию. Высокое соотношение опухолей с частичной или полной утратой HLA-молекул обусловлено тем, что иммунная система наиболее активно противостоит возникновению клеток, атипичных для данного организма.

Однако к этим предположениям надо относиться с осторожностью, так как несмотря на высокую частоту феномена потери HLA-молекул на опухолевых клетках, многие авторы, тем не менее, получают длительные ремиссии с помощью стимуляции опухоль-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов in vivo. Важно, что полная утрата HLA-молекул обычно ассоциируется с дефектом Ь2-микроглобулина или с транспортом антигенных пептидов на поверхность клетки.

Вместе с тем дефекты Ь2-микроглобулина не всегда связаны с полной утратой HLA-молекул I класса. P. Jumenez и сотр. [10] показали, что среди 12,7% случаев полной утраты экспрессии HLA-ABC на поверхности клеток меланомы, только в 2,5% случаев были выявлены мутации в гене Ь2-микроглобулина.

Как показано для клеточной линии нейробластомы и других HLA класс-1-дефицитных линий опухолевых клеток полная утрата HLA-молекул I класса может возникнуть после изменения связывания общих ядерных регуляторных факторов с промотором в гене Ь2-микроглобулина [7]. Однако эти мутации в очень небольшом проценте случаев связаны с утратой экспрессии молекул HLAI класса на клетках меланомы [16].

Таким образом, выявленные нарушения в регуляции экспрессии молекул HLA 1 класса на клетках меланомы очень часто ассоциируются с низкой иммуногенностью опухолевых клеток. Недавние клинические наблюдения показали, что в ранней стадии прогрессии опухолевые клетки экспрессируют HLA-молекулы I класса, в то время как клетки более поздних стадий содержали эти молекулы в меньшем количестве или же вообще их не имели [6]. Недостаток экспрессии на опухолевых клетках молекул HLA I класса коррелирует с прогрессией их злокачественности. Отсюда следует важный вывод: опухолевые клетки, содержащие большое количество HLA-молекул I класса, должны элиминироваться иммунными Т-лимфоцитами, а клетки, не содержащие таких антигенов, способны «ускользать» от цитотоксического действия Т-лимфоцитов. Кроме того, эти изменения сопровождались резистентностью к иммунотерапии, которая была направлена на активацию Т-лимфоцитов, ассоциированных с утратой функции Ь2-микроглобулина на поверхности опухолевых клеток.

Синтез опухолевыми клетками иммуносупрессорных веществ играет важную роль в развитии механизмов «ускользания» этих клеток от действия факторов иммунной системы, особенно на ранних стадиях опухолевой прогрессии. Вещества, продуцируемые опухолевыми клетками, могут ингибировать активность НК-клеток путем блокирования рецепторов на эффекторной клетке. Быстро наступающий и прогрессирующий недостаток НК-клеток в процессе развития перевивных и спонтанных опухолей обусловлен не их исчезновением, а инактивацией эффекторов супрессивными веществами.

Опухолевые клетки продуцируют и выделяют в окружающую микросреду вещества, которые угнетают функцию периферических дендритных клеток: их адгезивность, способность к миграции и хемотаксису, формирование колоний костномозгового происхождения, захватывающие свойства, эффективную экспрессию костимулирующих молекул и др. Синтез таких иммуносупрессивных веществ оказывает заметное воздействие на реализацию противоопухолевого иммунного ответа [22].

Основываясь на публикациях большого количества доклинических исследований, а также значительно меньшем количестве клинических данных, мы можем сделать вывод, что у онкологических больных функция дендритных клеток, так же как и их генерация, снижена. В ряде исследований было показано выраженное снижение экспрессии костимулирующих молекул на дендритных клетках, необходимых для индукции пролиферации Т-клеток, которые находятся в опухолевом микроокружении [8, 12]. В случае низкого содержания костимулирующих молекул на дендритных клетках, вме-

сто стимуляции и образования специфического клона цитотоксических Т-лимфоцитов, можно ожидать Т-клеточную анергию и даже апоптоз.

Дальнейший прогресс в этой области зависит от понимания роли различных факторов в регуляции развития и функциональной активности дендритных клеток у больных при меланоме. Если появится возможность нормализовать созревание дендритных клеток в организме опухоленосителя и стимулировать нормальную генерацию дендритных клеток или хотя бы сохранить их функции на определенном уровне, появится перспектива развития иммунотерапии, основанной не только на Т-клетках, но также и на цитокинах. В настоящее время в исследованиях, проведенных M.R. Shurin и сотр. (1998), было показано, что контакт между опухолевыми клетками и дендритными клетками действительно может быть причиной апоптоза или программированной клеточной гибели. В последние годы схожие данные были получены для Т-клеток при меланоме. Было показано, что фактор, который продуцирует опухоль, например, Fas-лиганд, может быть или связанным с ее мембраной, или может существовать в растворимой форме и являться причиной апоптоза Т-лимфоцитов. Недавно такие же данные были получены и для других иммуноэффекторных клеток, таких как НК-клетки и эозинофилы. Таким образом, это означает, что многие иммуноэффекторные клетки погибают в опухолевом микроокружении.

Следовательно, если в будущем будет разработана методика защиты от индуцированной опухолью иммуносупрессии, а также усиления экспрессии опухолеассоциированных антигенов и молекул HLAI класса на опухолевых клетках, то, вероятно, удастся повысить противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов у больных меланомой.

## Литература

I. *Boon T.* //Adv. Cancer Res. - 1992. - Vol. 58. - P. 177-210.

*2.BoonT.,CerottiniJ.C, Vanden Eynde B.etal.* //Ann. Rev. Immunol. - 1994.-Vol. 12.-P. 337-365.

3. *Bottino CSivori S.,Vitale M. et al. //* Europ. J. Immunol. - 1997.-Vol. 26. - P. 1816—1824.

4. *Cabrera T., Fernandez M.A., Sierra A. et al. /* Human Immunol. - 1996. - Vol. 50. - P. 127-134.

5. *Cella M., Engering A., Pinet V. et al. //* Nature. - 1997. - Vol. 388. - P. 782-787.

6. *Coulie P.O., Ikeda H., Baurain J-F., Chiarl R. //* Adv. Cancer Ras. - 1999. - Vol. 76. - P. 6213-242.

7. *Drew P.D., Lonergan M., Goldstein M.E. et al. //* J . Immunol. - 1993. - Vol. 150. - P. 3300-33907.

8. *EnkA.H., JonuleitH., Saloga J., Knop J. //* Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 73. - P. 309-316.

9. *Carrido F., Cabrera T., Lopez-Nevoi M.A. et al. II* Adv. Cancer Res. - 1995. - Vol. 67. - P. 155-195.

10. *Jimenez P., Canton J., Cabrera T. et al. II* Cancer Immunol. Immunother. - 2000. - Vol.48.-P. 684-690.

II. *Kageshlta T., Wang Z., Calorini L. et al. //* Cancer Res. - 1993. - Vol. 53. - P. 3349-3354.

12. *McLellanA., Heldmann M., Terbeck G. etal.* // Europ. J. Immunol. - 2000. - Vol. 30. - P. 2612-2619.

13. *Momburg F., Zlegler A., Harpprecht J. et al. II* J. Immunol. - 1989. - Vol. 142. - P. 352-358.

14. *Moretta A. and Moretta L. /1* Curr. Opin. Immunol. - 1997. - Vol. 9. - P. 694-701.

15. *O'Flaherty E., Wong W.K., Pettit S.J. et al. II* Immunology. - 2000. - Vol. 100. - P. 289-299.

16. *Perez B., Benitez R., Fernandez MA. et al. //* Tissue Antigens. - 1999. - Vol. 53 - P. 569-574.

17. *Phillips J. H., Gumperz J.E., Parham P., Lenier L.L. //* Science,- 1995. - Vol. 268.- P. 403-405.

18. *SivoriS., VitaleM.,MorelliL.etal. //* J. Exp. Med. - 1997. -Vol. 186. - P. 1129-1136.

19. *Steinman R., Pack M., Inaba K. //* Immunol. Rev. - 1997.-Vol 156. - P. 25-37.

20. *Svensson M., Stockinger B., Wick M.J. //* J . Immunol. - 1997.-Vol. 158.-P. 4229-4236.

21. *Van der Eynde B., Van der Bruggen P. //* Curr. Opin. Immunol. - 1997. - Vol. 9. - P. 684-693.

22. *Wright-Browne V., McClain K.L., Talpaz M. et al. //* Hum. Pathol. - 1997. - Vol. 28. - P. 563-579.

# Глава 6
# Адъювантное лечение больных меланомой кожи

*Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич*

Среди клиницистов-онкологов до сих пор бытует мнение, что меланома кожи (МК) отличается вариабельным, а подчас и непредсказуемым клиническим течением. На сегодняшний день, однако, хорошо установлено, что прогноз заболевания напрямую связан с клинико-гистологическими характеристиками первичной опухоли и, в первую очередь, с ее толщиной [14, 17, 18]. Так, при своевременном выявлении опухоли на ранних, начальных этапах ее развития (1А, 1В стадии) хирургическое лечение может рассматриваться как адекватный метод, приводящий к тому, что 80-90% больных переживают 10-летний рубеж без проявлений болезни [14, 57, 70]. В то же время больные с толщиной первичной опухоли, превышающей 4 мм (ИВ стадия), а также в случае развития метастазов МК в регионарные лимфатические узлы (III стадия), имеют высокий риск прогрессирования заболевания, и 50-80% таких больных погибают в течение двух-трех лет с момента установления диагноза [8, 11,12, 18,22,23, 69]. И хотя профилактические мероприятия по предупреждению заболевания, рекламная и образовательные кампании в средствах массовой информации ряда стран привели к значительному улучшению ранней диагностики, остается существенным число больных (30-40%), которые обращаются за помощью на стадиях, когда болезнь приобретает системный характер [29, 31, 79]. К сожалению, следует признать, что возможности лекарственного лечения метастатической меланомы кожи очень ограниченны и не могут удовлетворять клиницистов [1, 6, 7, 16, 45, 62]. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их многочисленных комбинаций, в том числе с различными биологически активными веществами, за последние 30 лет так и не было достигнуто значительного улучшения выживаемости больных на этапе реализации регионарных и отдаленных метастазов, что послужило основой для поиска других подходов к лечению заболеваний [ 10, 21,28]. Именно по этой причине в последнее время акцент в международных кооперированных исследованиях делается на профилактическое лечение ранних, потенциально курабельных форм заболевания, имеющих однако высокий потенциал для дальнейшего развития [27, 63, 75]. К таким формам относят, как было отмечено выше, локальную (с выраженной инвазией первичной опухоли) и локо-регионарную стадию болезни (IIB-III). Таким образом, для меланомы кожи проблема снижения риска развития рецидивов заболевания после хирургического иссечения первичной опухоли или метастазов в регионарные лимфатические узлы занимает важное место в общей системе лечения заболевания и привлекает большое внимание онкологов [36]. Профилактическая, или адъювантная терапия - это вспомогательный, дополняющий хирургический методлечения, вид лекарственной терапии, который проводится с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли [2, 3]. Принципиальными задачами адъювантной терапии являются: увеличение продолжительности безрецидивного периода; уменьшение частоты развития рецидивов болезни и, как следствие этого, -увеличение общей продолжительности жизни больных [4].

Проведенные широкомасштабные исследования позволили сформулировать четыре фундаментальных принципа для разработки общей стратегии лечения злокачественных опухолей человека: 1) эффективность любого терапевтического режима обратно пропорциональна массе опухоли; 2) клинически скрытые микрометастазы, как правило, более чувствительны к лекарственному лечению, чем первичная опухоль; 3) моно- или полихимиотерапия с использованием препаратов, активных на начальных этапах опухолевой диссеминации, обладает более высокой эффективностью в отношении остаточных метастазов после хирургического иссечения первичной опухоли; 4) для достижения наилучших результатов необходимо максимально полное удаление клеток опухоли, каждая из которых может стать источником новых метастазов и привести, таким образом, к смерти больного [9].

В то же время данные экспериментальных исследований свидетельствовали, что эффективность адъювантной химиотерапии снижается при: 1) выраженной распространенности опухолевого процесса к моменту хирургического лечения; 2) увеличении интервала между оперативным вмешательством и началом химиотерапии; 3) снижении дозы препарата [71].

При планировании адъювантного лечения в первую очередь необходимо правильно определить группу больных, нуждающихся в такого рода лечении. На основании изложенных выше принципов было сделано предположение, что наибольший эффект от профилактического лечения должен наблюдаться у больных с локальной или локорегионарной стадиями МК, имеющих высокий риск развития отдаленных микрометастазов, размер которых не превышает $10^6$-$10^8$ опухолевых клеток. На более ранних этапах развития опухоли назначение адъювантной терапии не оправданно, поскольку риск побочных эффектов лечения может превысить риск развития метастазов. С другой стороны, на этапе опухолевой диссеминации возможность для проведения профилактического лечения уже упущена, а выраженный объем опухолевой массы не позволяет рассчитывать на достижение объективного эффекта.

В качестве критериев эффективности адъювантной терапии рассматриваются медиана продолжительности жизни, процент больных, проживших 3 и 5 лет после окончания лечения, частота рецидивов болезни и длительность безрецидивного периода.

В современной онкологии считается, что профилактическое лечение должно быть растянутым по времени. Это обусловлено гетерогенностью популяции опухолевых клеток, многие из которых длительно не пролиферируют. Такие клетки слабо или совсем не повреждаются химиотерапевтическими агентами. При назначении лечения необходимо учитывать токсическое действие препаратов, так как не существует средств, которые бы не вызывали побочных эффектов и обладали строгой избирательностью по отношению к злокачественным клеткам. Вследствие этого считается также необходимым соблюдение адекватных интервалов между лечебными курсами для полной регенерации поврежденных нормальных тканей.

В настоящее время разработаны основные принципы использования профилактической химиотерапии для целого ряда опухолей, включая рак молочной железы, яичников, почки и мочевого пузыря, остеогенную саркому, саркому Юинга, лимфопролиферативные заболевания. Ведется активный поиск путей химио- и иммунопрофилактики рецидивов и метастазов после радикального хирургического лечения и при меланоме кожи [15, 30, 63, 67, 75].

Как было отмечено выше, к группе высокого риска развития отдаленных метастазов относят больных МК, имеющих не только поражение регионарных лимфатических узлов (III стадия), но и выраженную инвазию первичной опухоли (ПВ). Учитывая, что существующие на сегодняшний день противоопухолевые препараты и биологические

модификаторы иммунного ответа не обладают высокой эффективность
нию К метастазам МК, они не могут быть рекомендованы в категорической форме в качестве с гандартного профилактического лечения. Это обстоятельство указывает на отсутствие должного консенсуса среди специалистов по данному вопросу.

В этой ситуации проведение крупных проспективных рандомизированных клинических исследований является единственно верным способом получения правдивой информации и справедливых рекомендаций о целесообразности проведения профилактической послеоперационной химиотерапии или иммунотерапии. Последующий анализ всецело построен на результатах именно таких исследований.

С профилактической целью при МК использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (левамизол, вакцина БЦЖ, Corynebacterium parvum, интерфероны), так и химиотерапевтические препараты (производные имидазол-карбоксамида, нитрозомочевины, платины, винкаалкалоиды), которые в режиме монотерапии обладают эффективностью, превышающей 10% (табл. 7.6.1) 15, 9, 25, 40, 45, 50-53, 55, 58, 59, 66, 68, 72, 74, 76, 78].

Среди указанных выше препаратов дакарбазин, представляющий собой производное имидазол-карбоксамида, продолжает оставаться единственным, официально зарегистрированным в США средством для лечения диссеминированной меланомы кожи, а его эффективность уже в течение 30 лет считается «эталонной» [35].

Учитывая, что при планировании адъювантной терапии в первую очередь используют препараты, показавшие свою активность при лечении диссеминированных форм заболевания, и основываясь на предположении, что дакарбазин может иметь большую эффективность в профилактическом режиме, были проведены многочисленные клинические протоколы, включающие как монотерапию дакарбазином, так и использование его в сочетании с другими химиопрепаратами, с целью изучить возможности профилактики метастазов МК в группах высокого риска [26]. Следует сразу отметить, что их

*Таблица 7.6.1*

Адъювантные **рандомизированные клинические исследования эффективности различных схем химиоиммунотерапии** у больных **меланомой кожи** II-1II **стадии, имеющих** неблагоприятный **прогноз**

| Виды лечения | **Используемые препараты** | Количество исследований |
|---|---|---|
| Монохимиотерапия по сравнению с контролем | 1 . Дакарбазин<br>2. MeCCNU | 8<br>2 |
| Монохимиотерапия ± иммунотерапия | 1. Дакарбазин ± БЦЖ<br>2. Дакарбазин ± C. parvum<br>3. Актиномицин + Дакарбазин + БЦЖ | 10<br>2<br>1 |
| Монохимиотерапия по сравнению с полихимиотерапией и контролем | 1. MeCCNU ± Винкристин<br>2. Дакарбазин / BHD (BCNU + Гидреа + Дакарбазин)<br>3. Дакарбазин + CPA<br>4. BHD | 1<br>1<br>1<br>3 |
| Полихимиотерапия по сравнению с иммунотерапией | 1. ВН0±БЦЖ | 1 |
| Иммунотерапия по сравнению с контролем | 1. БЦЖ<br>2. C. parvum<br>3. Левамизол | **a**<br>**3**<br>**3** |
| Иммунотерапия по сравнению с иммунотерапией | 1. БЦЖ/C. parvum | **2** |
| Иммунохимиотерапия | 1. Дакарбазин + CPA + C parvum<br>2. Дакарбазин + БЦЖ + меланомные клетки | **1**<br>**1** |

результаты нельзя считать однозначными, а проблему профилактического применения дакарбазина при МК до конца решенной, поскольку в некоторых работах были получены отрицательные результаты, в то время как в других - показано положительное влияние монохимиотерапии дакарбазином на безрецидивную выживаемость больных [34, 54, 55]. На наш взгляд, стоит более подробно остановиться на результатах нескольких основных протоколов (табл. 7.6.2).

Одно из этих исследований было проведено Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) с целью оценить и сопоставить эффективность дакарбазина с эффективностью левамизола или плацебо у больных после хирургического иссечения первичной опухоли [54]. Всего в протокол было включено 274 больных МК II стадии (локальный инвазивный процесс без метастазов) согласно критериям AJCC. 77 больных получили 6 курсов дакарбазина в дозе 250 мг/м$^2$ в течение 5 дней каждые 4 нед. При анализе общей и безрецидивной выживаемости в 3 группах не было выявлено достоверных различий.

В исследовании, которое проводила Меланомная группа Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), оценивалась результативность схем с использованием 6 курсов монотерапии дакарбазином (в дозе 200 мг/м$^2$ в течение 5 дней каждые 4 нед), дакарбазина совместно с вакциной БЦЖ, в качестве контроля использовалась группа наблюдения [77]. Всего в протокол был включен 761 больной, из них лечению дакарбазином подвергнуто 192 пациента, у 25 из которых была удалена первичная опухоль (стадии I и II) и у 167-метастазы в регионарные лимфатические узлы (стадия III). При общей длительности наблюдения за больными, составившей 15 лет и более, не было зафиксировано достоверной разницы в показателях общей и безрецидивной выживаемости между больными лечебных и контрольной групп.

*Таблица 7.6.2*

**Результаты рандомизированных исследований у больных меланомой кожи неблагоприятного прогноза по оценке эффективности профилактической монотерапии дакарбазином в сочетании с иммунотерапией**

| Исследовательская группа | Число больных | Стадия болезни | Вид лечения | Результаты |
|---|---|---|---|---|
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) | 274 | II | 1. Дакарбазин<br>2. Левамизол<br>3. Плацебо | Не получено достоверных различий в показателях ОВ и БРВ |
| Меланомная группа ВОЗ (WHO) | 761 | П - Ш | 1. Дакарбазин<br>2. БЦЖ<br>3. Дакарбазин + БЦЖ 4. Контроль | Отмечен положительный эффект дакарбазина при поражении 1-3 лимфатических узлов у больных с МК конечностей (III стадия), а также при локализации на туловище (II стадия) |
| Центральная онкологическая группа США (COG) | 174 | II—III | 1. Дакарбазин<br>2. Контроль | Отмечено неблагоприятное влияние дакарбазина на выживаемость больных |
| Wood W. и соавт. | 70 | II—III | Контроль | Улучшение показателей выживаемости в лечебной группе |
| Юго-восточная онкологическая исследовательская группа США (SCSG) | 136 | II | 1. Дакарбазин + C. Parvum<br>2. C. parvum | Отсутствие достоверной разницы в показателях выживаемости |
| Восточная онкологическая группа США (E0G) | 60 | II | 1. Дакарбазин<br>2. Дакарбазин + БЦЖ | Отсутствие достоверной разницы в показателях выживаемости |

С другой стороны, исследователи отметили тенденцию благоприятного влияния профилактического лечения дакарбазином у больных с III стадией заболевания при газации первичной опухоли на конечностях и наличии до 3 метастазов в р< парных лимфатических узлах, а также у больных со II стадией при локализации первичной опухоли на туловище.

Аналогичная тенденция была описана W. Wood и соавт., которые провели контролируемое рандомизированное исследование 70 больных со II и III стадиями заболевания и показали улучшение показателей выживаемости у больных, получавших профилактическое лечение препаратом DTIC [80, 81).

В то же время отрицательные результаты были получены в ходе исследования, которое проводила Центральная онкологическая группа (COG) США с использованием десятидневного режима профилактического лечения дакарбазином в 1, 2, 5, 8-й и 11-й мес после хирургического лечения. Анализ полученных результатов показал, что выживаемость в лечебной группе оказалась хуже, чем в контроле [37]. Использование дакарбазина в комбинации с другими агентами не привело к повышению эффективности профилактического лечения (см. табл. 7.6.2) [41,42, 60].

Важная страница в истории вопроса профилактической терапии метастазов МК была вписана за последние годы благодаря использованию рекомбинантных интерферонов (рИФ)-а, которые благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течение длительного времени находятся в центре внимания исследователей-онкологов [38]. Так, в экспериментах in vivo и in vitro было показано, что этот вид ИФ обладает прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляет экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулирует клеточную дифференцировку, повышает активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, регулирует процесс восстановления структурных дефектов ДНК, а также участвует в подавлении ангионеогенеза [20, 39, 46, 65]. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили чрезвычайно широкий спектр действия рИФ-а, и сегодня они используются в режиме монотерапии при раке почки, волосатоклеточном лейкозе, саркоме Капоши, хроническом миелолейкозе, Т- и В-клеточных лимфомах, множественной миеломе [33, 56, 61]. Говоря о миеломе кожи, следует отметить, что основанием для изучения возможностей профилактического лечения больных с неблагоприятным прогнозом послужили данные о том, что применение рИФ-а является эффективным у 15-20% больных с метастазами МК, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии [43]. С начала 80-х годов ушедшего столетия было проведено большое количество проспективных кооперированных протоколов, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы с целью изучить эффективность различных дозовых режимов двух основных препаратов рИФ-а-2а и *а-2Ь* у больных МК II и III стадий.

В табл. 7.6.3 приведены результаты основных исследований, из которых видно, что, как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные данные достаточно противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адъювантной иммунотерапии рИФ-а в общей системе профилактического лечения больных Мк с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Тем не менее, проводя анализ опубликованных по теме материалов, можно получить представление о существующих на сегодняшний день в мире подходах к профилактическому применению рИФ и сделать определенные выводы. Так, в ходе ряда исследований было показано, что длительное использование малых доз интерферона (3-5 млн. МЕ), обладающих иммуномодулирующим потенциалом, дает определенный эффект на ранней, локальной стадии заболевания (Па и ПЬ), что выражается в снижении

*Таблица* 7.6.3

**Проспективные международные рандомизированные исследования по оценке эффективности профилактической иммунотерапии рекомбинантными интерферонами (рИФ) а при меланоме кожи**

| **Исследовательская** группа **и номер проекта** | **Набор больных** | **Стадия заболевания и число больных** | **Схема лечения и используемый тип рИФ-а** | Результаты |
|---|---|---|---|---|
| Северная, центральная исследовательская группа США (NCCTG 83-7052) | 1984-1989 | 262 больных ИЬ-Ш стадии | 20 млн. рИФ-а-2а/м[г] 3 раза в неделю - 12 нед | \| 0В* и БРВ** у больных III стадии (p>0,05); II стадия - без эффекта |
| Восточная кооперативная онкологическая группа США (ECOG 1684) | 1984-1990 | 280 больных ИЬ-Ш стадии | 20 млн. рИФ-а-2Ь/м[г] 5 раз в неделю - 4 нед, 10 млн. рИФ-а-2Ь/м[г] 3 раза в неделю - 11 мес | t 0В и БРВ (p<0,05) |
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC 18871) | 1987-1996 | 830 больных ИЬ-Ш стадии | 1 млн. рИФ-я-2Ь 3 раза в неделю - 1 год; 0,2 мг рИФ-g - 1 год; Искадор - 1 год | Без эффекта |
| Меланомная кооперативная группа ВОЗ (WHO 16) | 1990-1994 | 444 больных III стадия | 3 млн. рИФ-а-2а 3 раза в неделю - 36 мес | f БРВ (p>0,05), ОВ без эффекта |
| Французская кооперативная меланомная группа | 1990-1994 | 311 больных На и Но стадии | 3 млн. рИФ-а-2а 3 раза в неделю - 18 мес | f БРВ (p<0,05), j ОВ (p>0,05) |
| Австрийская кооперативная меланомная группа | 1990-1994 | 489 больных Па и НЬ стадии | 3 млн. рИФ-а-2а ежедневно - 3 нед, далее - 3 раза в неделю в течение 12 мес | t БРВ (p<0,05) |
| Восточная кооперативная онкологическая группа США (ECOG, 1690) | 1991-1995 | 642 больных ПЬ-Ш стадии | Высокодозная - ECOG 1684; низкодозная - 3 млн. рИФ-а-2Ь 3 раза в неделю - 2 года | Т БРВ в группе больных, получавших высокие дозы рИФ |
| Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC 18952) | 1996-2000 | 1480 больных ПЬ-Ш стадии | 10 млн. рИФ-а-2Ь 5 раз в неделю - 4 недели; затем 10 млн. 3 раза в нед - 1 год или 5 млн. 3 раза в неделю - 2 года | Проводится анализ данных |

*0В-общая выживаемость;
"БРВ-безрецидивная выживаемость.
t -улучшение.

риска метастазирования и улучшении показателей безрецидивной выживаемости [32, 64]. Такое лечение хорошо переносится больными и должно продолжаться не менее 12-18 мес.

У больных МК с излеченными регионарными метастазами (III стадия) сдерживающий потенциал низких доз рИФ оказался явно недостаточным, поэтому акцент в международных кооперированных исследованиях делался на схемы, включающие высокие дозы рИФ (10-20 млн. МЕ/м$^2$), которые, по мнению ряда авторов, обладают выраженным антипролиферативным эффектом [19, 24, 47-491.

И действительно, первые результаты, полученные при использовании максимально переносимых доз рИФ-с-2а (20 млн. МЕ/м$^2$) в виде 12-недельного курса, подтвердили это предположение, продемонстрировав тенденцию к улучшению показателей

выживаемости в лечебной группе по сравнению с контролем [24]. С другой стороны, стало ясно, что длительность сдерживающего рост метастазов эффекта напрямую связана с общей длительностью лечения, так как после отмены препарата консолидирующего эффекта не наступало, и при дальнейшем наблюдении показатели в обеих группах выравнивались. Полученные данные послужили основой для модификации схемы и продолжительности лечения, что привело к статистически достоверному увеличению медианы безрецидивной выживаемости, снижению риска развития рецидивов болезни, улучшению показателей общей выживаемости [47, 48]. Особую важность представлял тот факт, что достигнутый эффект сохранялся в течение 7 лет после прекращения лечения, что коренным образом отличалось от результатов, полученных при использовании малых доз интерферонов-я у больных с излеченными регионарными метастазами. В качестве негативных моментов отмечались выраженная токсичность используемых схем и высокая стоимость лечения. С другой стороны, нельзя не отметить тот факт, что представляемые авторами результаты зачастую являются спорными и далеко не всегда поддаются однозначной оценке. Все это привело к тому, что, несмотря на определенные успехи, профилактическая иммунотерапия МКдо сих пор не является официально утвержденным видом адъювантного лечения больных МК, имеющих неблагоприятный прогноз заболевания, во многих странах Европы и официально зарегистрирована только в США [44]. Однако исследования в этой области продолжаются и рекомбинантные интерфероны остаются одними из наиболее широко изучаемых препаратов. Так, в конце 90-х годов XX века была разработана полусинтетическая форма рИФ-а-2Ь, дополнительно включающая молекулу полиэтиленгликоля (PEG-Интрон). Новая технология PEG-модификации белков позволяет увеличить время циркуляции таких белков в кровяном русле, снижает их анти- и иммуногенность, уменьшает чувствительность к протеолизу. Уже первые предварительные клинические испытания PEG-Интрона показали его хорошую переносимость и безопасность даже при использовании высоких доз. Важными особенностями фармакокинетики нового препарата являются его высокая биодоступность, длительное поддержание оптимальной терапевтической концентрации, отсроченная элиминация. Эти характеристики наряду с общими для интерферонов свойствами и низкая токсичность делают PEG-Интрон перспективным кандидатом для долгосрочного применения с целью профилактики метастазов МК. Такое исследование уже начато Меланомной группой EORTC в 2000 г., его основной задачей является оценка эффективности длительного профилактического лечения PEG-Интроном больных МК III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарные лимфатические узлы (EORTC 18991). Предполагается, что новые данные позволят более объективно оценить возможности, которые дает профилактическая иммунотерапия рИФ-а больным МК с неблагоприятным прогнозом, и помогут в разработке стандартных методов адъювантного лечения этой категории больных.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что, несмотря на длительную историю и огромное число работ, посвященных проблемам лекарственной профилактики МК в группах высокого риска, этот вопрос нельзя считать на сегодняшний день решенным и он продолжает вызывать не только научный, но и практический интерес. Ограниченная эффективность химиотерапии меланомы кожи на этапе реализации отдаленных метастазов делает разработку принципов адъювантного лечения особенно актуальной. С другой стороны, результаты многочисленных исследований, большинство из которых проведено за рубежом, во многом спорны и неоднозначны. Кроме того, говоря о результатах профилактической иммунотерапии рИФ, нельзя не учитывать высокую стоимость такого лечения, что делает невозможным его широкое применение в нашей стране.

## Литература

1. *Гарин А.М., Хлебное А.В.* Справочник практической химиотерапии злокачественных опухолей. - М., 1995.-309 с.

2. *Поддубная И.В.* Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы) // Рус. мед. журн.- 1998.-Т. 6, № 10.-С. 621-627.

3. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник. / Под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 1996.-224 с.

4. Справочник по онкологии / Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. - М/. КАППА, 1996.-620 с.

5. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Краткое руководство под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 2000.-392 с.

6. *Aapro M.S.* Advances in systemic treatment of malignant melanoma / / Europ. J. Cancer. - I993.-Vol.29A.-P. 204-211.

7. *Atkins M.B.* The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologies / / Curr. Opin. Oncol. - 1997. -Vol. 9. - P. 205.

8. *Batch CM.* Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide / Semin. Surg. Oncol.-1992.-Vol. 8.-P. 400-414.

9. *Balch CM., Reintgen D.S., Kirkwood J.M. et al.* Cutaneous Melanoma // De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. 9eds). Principles&Practice of Oncology. 5th Edition.-Philadelphia - New-York: Lippincott-Raven, 1997.-P. 1947-1994.

10. *Balch CM., Maddox W.A.* The logic of adjunctive therapy in surgical patients with respectable cancer // South. Med. J. - 1978. -Vol. 71.-P. 951-957.

11. *Balch CM., Smalley R.V., Bartolucci A.A. et al.* A randomized prospective trial of adjuvant C Parvum immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (stage I): prognostic factors analysis and preliminary results of immunotherapy // Cancer (Philad.). - 1982. - Vol. 49.-P. 1079-1084.

12. *Balch CM., Soong S.J., Murad T.M. et al.* A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II) // Ann. Surg. - 1981.-Vol. 193.-P. 377-388.

13. *Balch CM., Soong S.J., Milton G.W. et al.* A comparison of prognostic factors and surgical results in 1 786 patients with localized (stade I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia / / Ann. Surg. - 1981. -Vol. 193. - P. 377-388.

14. *Balch CM., Soong S.J., Shaw H.M. et al.* An analysis of prognostic factors in 8.500 patients with cutaneous melanoma / / Balch CM., Houghton A.N., Milton G.W. et al., eds. Cutaneous Melanoma, 2nd ed.-Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.-P. 165.

15. *Barth A., Morton D.L.* The role of adjuvant therapy in melanoma management / / Cancer (Philad.).-1995.-Vol. 75.-P. 726-734.

16. *Barth A., Wanek L.A., Morton D.L.* Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastases / / J. Amer. Coll. Surg. - 1995. - Vol. 181. - P. 193-201.

17. *Buttner P., Garbe C, Bertz J. et al.* Primary cutaneous melanoma: optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification / / Cancer (Philad.). - 1995.-Vol. 75.-P. 2499-2506.

18. *Buzaid A.C, Ross M.I., Balch CM. et al.* Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system // J. Clin. Oncol.-1997.-Vol. 15.-P. 1039-1051.

19. *Cascinelli N.. Bufalino R., MorabitoA. et al.* Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme // Lancet.- 1994. -Vol. 343.-P. 913-914.

20. *Chakrabartl D., Hultgren B. et al.* INFa induces autoimmune T cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2 // J. Immunol. - 1996. -Vol. 157. - P. 522-528.

21. *Chowdhury S., Vaughan M.M., Gore M.E.* New approaches to the systemic treatment of melanoma / / Cancer Treatment Rev. - 1999. - Vol. 25. - P. 259-270.

22. *Clark W.H.J г., Elder D.E.,Guerry D. IV et at.* Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression // J. Nat. Cancer Inst. - 1989.-Vol. 81.-P. 1893-1004.

23. *Coit D., Rogatko A., Brennan M.F.* Prognostic factors in patients with melanoma metastatic to axillary or inguinal lymph nodes. A multivariate analysis //Ann. Surg.- 1991,-Vol. 214. — p. 627-636.

24. *Creagan E.T., Dalton R.J., Ahmann D.L. et al.* Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa 2a in selected patients with malignant melanoma // J. Clin. Oncol. -1995. - Vol. 13. - P. 2776-2783.

25. *Czarnetzki B.M., Macher E,, Susio S. et al.* Long-term adjuvant immunotherapy in stage I high risk malignant melanoma, comparing two GCG preparations versus non-treatment in a randomized multicentre study (EORTC) PROTOCOL 18781) / / Europ. J. Cancer. - 1993. - 29A. - P. 1237-1242.

26. *Dummer R., Gore M.E., Hancock B.W. et al.* A multicenter phase II clinical trial using dacarbazine and continuous infusion interleukin-2 for metastatic melanoma: clinical data and immunomonitoring. // Cancer (Philad.). - 1995.-Vol. 75.-P. 1038-1044.

27. *Eggermont A.M.M.* Strategy of the EORTC-MCG trial programme for adjuvant treatment of moderate-risk and high-risk melanoma // Europ. J. Cancer.- 1998.-Vol. 34.-P. 822-826.

28. *Eton O., Legha S.S., Moon T.E. et al.* Prognostic factors for survival of patients treated systemieally for disseminated melanoma / / J. Clin. Oncol. - 1998.-Vol. 16.-P. 1103-1 111.

*29.Fidler I.J.* The biology of melanoma metastasis // 2nd Int. Conf. on Melanoma.-Venice, 1989.-P. 63.

30. *Fisher R.I., Terry W.D., Hodes R.J. et al.* Adjuvant immunotherapy or chemotherapy for malignant melanoma: Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial // Surg. Clin. North. Amer.-1981.-Vol. 61.-P. 1267-1277.

31. *Friedman R.J., Riegel D.S., KopfA.W.* Early detection of malignant melanoma: The role of physician examination and self-examination of the skin // C.A. Cancer J. Clin,- 1985.-Vol. 35.-P. 130-151.

32. *Grob J.J., Dreno B., de la Salmoniere P. et al.* Randomized trial of interferon a-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases// Lancet. - 1998.- Vol. 351. - P. 1905-1910.

33. *GuttemannJ.U.* Biologic therapy of human cancer // Cancer (Philad.).- 1992.-Vol. 58 (Suppl).-P. 906-908.

34. *Hansson J., Ringborg U., Lagerlof B. et al.* Adjuvant chemotherapy of malignant melanoma. A pilot study / / Amer. J. Clin. Oncol. - 1985. -Vol. 8. - P. 47.

35. *Haskel CM.* Cancer treatment, 3rd edition. - Philadelphia: W.B. Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc., I990.-Vol. 44.-P. 500-512.

36. *Hersey P., Coates P., Tyndall L.* Is adjuvant therapy worthwhile? / / Melanoma Res. - 1997.-Vol. 7 (Suppl).-Abstr. 78.

37. *Hill G.J. II, Krementz E.T., Hill H.Z.* DTIC and combination therapy for melanoma // Cancer (Philad.).-1984.-Vol. 53.-P. 1299-1305.

38. *Isaacs A., Lindenmann J. et al.* Virus interference. I. The interferon // Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. - 1975. -Vol. 147. - P. 258-267.

39. *Kalvakolanu D. V., Borden E.C.* An overview of the interferon system: signal transduction and mechanisms of action // Cancer Investig. - 1996.-Vol. 14.-P. 25-53.

40. *Karakousis C.P., Didolkar M.S., Lopez R. et al.* Chemoimmunotherapy (DTIC and Corynebacterium parvum) as adjuvant treatment in malignant melanoma // Cancer Treat. Rep.- 1979. — Vol. 63.-P. 1739-1743.

41. *Karakousis CP., Enrich L.J.* Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + Estracyt or GCG / / J. Surg. Oncol. - 1987. - Vol. 36. - P. 235.

42. *Kerin M.J., Gillen P., Monson J.R. et al.* Results of a prospective randomized trial using DTIC and interferon ad adjuvant therapy for stage I malignant melanoma // Europ. J. *Surg.* Oncol.- 1995.-Vol.21.-P.548.

43. *Kirkwood J.M.* Biologic therapy with interferon a and b: Clinical application- melanoma / / De Vita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. Biologic Therapy of Cancer: Principles and Practice. - Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995. - P. 388.

44. *Kirkwood J.M.* Systemic adjuvant treatment of high-risk melanoma: the role of Interferon alfa-2b and other immunotherapies // Europ. J. of Cancer. - 1998. -Vol. 34. -P. 12-17.

45. *Kirkwood J.M.* Systemic therapy of melanoma // Current Opinion Oncol. - 1994. - Vol. 6.-P. 204-211.

46. *Kirkwood J.M., Ernstoff M.S.* Role of interferons in the therapy of melanoma. / / J. Invest. Dermatol. - 1990. -Vol. 95. -P. 180s-184s.

47. *Kirkwood J.M., Ibrahim I.G., Sondak V.K. et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190// J. Clin, Oncology. - 2000. - Vol. 18. - P. 2444-2459.

48. *Kirkwood J.M., Strawderman M.H., Ernstoff M.S. et al.* Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684//J. Clin. Oncology.-1996.-Vol. 14.-P. 7-17.

49. *Kleeberg U.R., Brocker E.B. et al.* Adjuvant trial in melanoma patients comparing rlFN-g to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>3 mm) or regional lymphonode metastasis (EORTC 18871) / / Europ. J. Cancer. - 1999. - Vol. 35. - 82.

50. *Lakhani S., Selby P., Bliss J.M. et al.* Chemotherapy for malignant melanoma: combinations and high doses produce more responses without survival benefit / / Brit. J. Cancer. - 1990. - Vol. 61.-P. 330-334.

51. *Lee S.M., Betticher D.C., Thatcher N.* Melanoma: chemotherapy / / Brit. Med. Bull. - 1995.-Vol. 51. -P. 609-630.

52. *LeghaS.S.* Current therapy for malignant melanoma // Semin. Oncol.- 1989.-Vol. 16.-P. 34-44.

53. *Legha* 5.5., *Ring S., Eton O. et al.* Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience / / The Cancer J. Scientific Amer.- 1997.-Vol. 3.-P. 9-15.

54. *Lejeune F.J., Macher E., Kleeberg U. et al.* An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin. A phase III adjuvant study (EORTC protocol 18761) // Europ. J. Cancer Oral. Oncol. - 1988.-Vol. 24.-P. 881-890.

55. *LoutfiA., Shakr A., Jerry M., et al.* Double blind randomized prospective trial of levamisole/placebo in stage cutaneous malignant melanoma // Clin. Invest. Med. - 1987. -Vol. 10. - P. 325-328.

56. *Ludwig H.$_t$ Cohen A.M., PolliackA. et al.* Interferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: results of two multicenter randomized trials and summary of other studies / / Ann. Oncol. - 1995. - Vol. 6. - P. 467-476.

57. *McCarthy W.H., Shaw H.M., Thompson J.F. et al.* Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow-up study // Surg. Gyn. Obst.-1988.-Vol. 166.-P. 497-502.

58. *Meyskens F.L., Kopecky K.L., Taylor C.W. et al.* Randomized trial of adjuvant human interferon-gamma versus observation in high risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group Study / / J. Nat. Cancer Inst. - 1995. - Vol. 87. - P. 171 -1713.

59. *Meyskens F.L., Liu P.Y., Tuthill R.L. etal.* Randomized trial of vitamin A versus observation as adjuvant therapy in high-risk primary malignant melanoma: a Southwest Oncology Group Study / / J. Clin. Oncol. - 1994. - Vol. 12. - P. 2060-2065.

60. *Mustafa A.S., Gogal T.* BCG induced CD4+ cytotoxic T cells from BCG vaccinated healthy subjects: Relation between cytotoxicity and suppression in vitro / / Clin. Exp. Immunol. - 1987. - Vol. 65.-P. 255.

61. *Nagabhushan T.L., GiaguintoA.* Interferon-a-2b: an overview from a regulatory perspective // Lubiniecki A.S. and Vargo S.A. (eds). Regulatory Practice for Biopharmaceutical Production. - New-York: Wiley-Liss. - 1994. - P. 221-234.

62. *Nathan F.E., Mastrangelo M.J.* Systemic therapy in melanoma / / Semin. Surg. Oncol. - 1998.-Vol. 14.-P.319.

63. *Oettgen H.F., Livingston P.O., Old L.J.* Melanoma / / De Vita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.). Biologic Therapy of Cancer. -Philadelphia: P.A.-Lippincott, 1991.-P. 682-701.

64. *Pehamberger П., Soger И.Р., Stelner A. et al.* Adjuvant interferon alta-2a treatment in resected primary stage И cutaneous melanoma// J. Clin. Oncol. -1998. -Vol. 16.-P. 1425-1429.

65. *Pfeffer L.M., Dinaretlo C.A., Herberman R.B. et al.* Biologic properties оГ recombinant alfa interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons // Cancer Res. - 1998.-Vol. 58,-P. 2489-2499.

66. *Philip P.A., CarmichaelJ., Topltin K. et al.* A phase И study of high-dose hydroxyurea and dncarbazine (DTIC) in the treatment of metastatic malignant melanoma // Europ. J. Cancer. - 1994.-Vol. 30A (7).-P. 1027-1029.

67. *Pinsky CM.. Oettgen H.F.* Surgical adjuvant for malignant melanoma // Surg. Clin. North Amer,-1981.-Vol. 61.-P. 1259-1266.

68. *Quirt I.C., Shelley W.E., Pater J.L. etal.* Improved survival in patients with poor prognosis malignant melanoma treated with adjuvant levamisole: a phase III study by the national cancer institute of Canada clinical trials group / / J . Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - P. 729-735.

69. *Rivers J.K.* Melanoma / / Lancet. - 1996. - Vol. 347. - P. 803-807.

70. Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S. et al. Hazard rate analyzis in stage 1 malignant melanoma // Arch. Dermatol. - 1986.- Vol. 122.-P. 999-1002.

71. *Schabel F.M.* Jr. Concepts for systemic treatment of micrometastases / / Cancer (Philad.). - 1977.-Vol. 39. - P . 2875-2880.

72. *Seigler H.F., Lucas V.S., Pickett N.J. et al.* DTIC, CCNU, Bleomycin and vincristine (BOLD) in metastatic melanoma // Cancer (Philad.). - 1980. -Vol. 46.- P. 2346-2348.

73. *Slingluff C.L.,Dodge R.K.,Stanley W.E. etal.* The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure / / Cancer (Philad.). - 1992. - Vol. 70. - P. 1917-1927.

74. *Spitler L.E.* A randomized trial of levamisole versus placebo ad adjuvant therapy in malignant melanoma / / J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - P. 736-740.

75. *Steffens T.A., Livingston P.O.* The status of adjuvant therapy of melanoma // Surg. Oncol. Clin. North. Amer. - 1992. -Vol. 1. - P. 307-333.

76. *Thatcher N., Mene A., Banerjee S.S., et al.* Randomized study of Corynebacterium parvum adjuvant therapy following surgery for (stage II) malignant melanoma // Brit. J. Surg.-1986.-Vol.73.-P. 111-115.

77. *Veronesi U.,AdamusJ.,Aubert C. etal.* к randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma // New. Engl. J. Med.- 1982. -Vol. 307.-P. 913-916.

78. *Wallack M.K., Slvanandham M., Batch CM. et al.* A phase III randomized, double-blind, multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with stage II melanoma / / Cancer (Philad.). - 1995. - Vol. 75. - P. 34-42.

79. *Whited J.D., Grichnik J.M.* Does this patient have a mole or a melanoma? // JAMA. - 1998.-Vol. 279.-P. 696-701.

80. *Wood W.C, CosimiA.B., Carey R.W. etal.* Randomized trial of adjuvant therapy for high risk primary malignant melanoma // Surgery,- 1978.-Vol. 83.-P. 677-681.

81. *Wood W.C, Cosimi A.B., Carey R.W. et al.* Adjuvant chemotherapy in stage I and II melanoma. In: Terry W.D. and Rosenberg S. A. (eds.) Immunotherapy of human cancer. - New-York: ExcerptaMedica, 1982.-P. 265-270.

# Глава 7
# Лекарственное лечение диссеминированной меланомы

*Д.А. Носов*

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в области лекарственного лечения злокачественных новообразований, диссеминированная меланома кожи по-прежнему считается практически инкурабельным заболеванием. К сожалению, следует признать, ничто не внушает такого пессимизма и бессилия практикующему врачу-онкологу, как диагностирование у пациента отдаленных метастазов меланомы. Средняя продолжительность жизни больных, страдающих этим недугом, колеблется от 6 до 9 мес при 5-летней выживаемости менее 5% [30]. Лишь у небольшого числа больных с помощью лекарственных методов удается добиться стойких полных ремиссий, продолжительность которых в 1,4-3% случаев может превысить 5-летний рубеж [1—2]. Причем, 5-летняя выживаемость больных, леченных с эффектом, может достигать 33-47%. Именно этот факт позволяет, с одной стороны, сохранить оптимизм в совершенствовании уже имеющихся терапевтических подходов, с другой - указывает на необходимость поиска новых методов лекарственного лечения.

На протяжении последних десятилетий в клинической практике накоплен значительный опыт использования различных препаратов, которые в зависимости от принадлежности к той или иной группе определяют метод системного воздействия при диссеминированной меланоме - химиотерапевтический, иммунотерапевтический и химиоиммунотерапевтический. Такое деление в некоторой степени отражает и историю развития системного лечения данного заболевания. Гормонотерапия не имеет самостоятельного значения и может рассматриваться только в качестве одного из компонентов вышеперечисленных лекарственных подходов.

## Химиотерапия

Спектр цитостатиков, применяемых как в однокомпонентных, так и в комбинированных химиотерапевтических режимах, в основном представлен алкилирующими агентами (дакарбазин, цисплатин), производными нитрозомочевины (фотемустин, ломустин, кармустин)и винкаалкалоидами.

Результаты исследований, изучающих активность отдельных препаратов, продолжают разочаровывать. Эффективность монотерапии, как правило, не превышает 20% и ни один из используемых в настоящее время в онкологической практике цитостатиков пока не доказал своего превосходства наддакарбазином (DTIC), который по-прежнему считается «золотым стандартом» лекарственного лечения диссеминированной меланомы (табл. 7.7.1). Средняя продолжительность ремиссий, достигнутых с помощью однокомпонентных режимов, небольшая и, поданным разных авторов, составляет 5-7 мес [7,18,25].

Скромные успехи монотерапии послужили стимулом к созданию и изучению комбинированных химиотерапевтических режимов на основе дакарбазина. В результате

***Таблица 7.7.1***
Эффективность монохимиотерапии при дисссминироваииой мелаиоме [29, 31]

| Цитостатик | **Число больных** | **Эффективность,** % |
|---|---|---|
| Дакарбазин (DTIC) | 1868 | 20 |
| Фотемустин | 226 | 25 |
| Карнустин (BCNU) | 122 | **13** |
| Ломустин (CCNU) | 270 | **16** |
| Цисплатин, карбоплатин | 137 | 15 |
| Вннкаалкалоиды | **387** | 12-14 |
| Паклитаксел, доцетаксел | 97 | 12-18 |

в клиническую практику были введены комбинации DBDT, CVD и BOLD, ставшие популярными в 80-х и начале 90-х годов (табл. 7.7.2).

В 1984 г. S.A. Del Prete и соавт. впервые сообщили о высокой эффективности схемы DBDT (дакарбазин, кармустин, цисплатин, тамоксифен) при лечении 20 больных метастатической меланомой. Последующие исследования, проведенные в рамках II фазы, также демонстрировали высокую активность этой комбинации, получившей название «Dartmouths-режим (табл. 7.7.3).

По литературным данным, эффективность других многокомпонентных режимов (CVD, BOLD, дакарбазин + фотемустин) сопоставима с DBDT, хотя прямого сравнения этих комбинаций между собой не проводилось [4, 8,47].

Вместе с тем, методика проведения этих исследований - отсутствие рандомизации и ограниченное число пациентов, в основном с хорошими прогностическими показателями, - позволила некоторым авторам поставить под сомнение преимущество комбинированной химиотерапии над монотерапией дакарбазином. Известно, что наиболее значимыми параметрами, определяющими прогноз больных меланомой на этапе диссеминации, являются характер метастазирования, исходный соматический статус, время до развития рецидива заболевания и ряд лабораторных показателей (ЛДГ, щелочная фосфатаза и др.). При метастазах в мягкие ткани и/или отдаленные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость пациентов может достигать 13,5%, в то время как при висцеральных поражениях - 2,5-3,6% [5, 32]. Причем наихудший прогноз имеют больные с метастазами в печень, головной мозг и/или кости. Возможно, что

*Таблица 7.7.2*
Режимы комбинированной химиотерапии на основе дакарбазина

| **Название комбинации** | **Схема лечения** |
|---|---|
| DBDT | Дакарбазин 220 мг/м$^2$ в 1-3-й дни, интервал 3 нед<br>Цисплатин 25 мг/V в 1-3-й дни, интервал 3 нед<br>Кармустин 150 мг/м$^2$ в 1-й день, интервал 6 нед<br>Тамоксифен 20-40 мг/сут |
| CVD | Цисплатин 20 мг/м$^1$ в 1-4-й дни, интервал 3 нед<br>Винбластин 1,5 мг/м$^2$ в 1-4-й дни, интервал 3 нед<br>Дакарбазин 800 мг/м$^г$ в 1-й день, интервал 3 нед |
| BOLD | Блеомицин 15 мг, в 1-й и 4-й дни, интервал 3 нед<br>Винкристин 1 мг/м$^2$ в 1-й и 5-й дни, интервал 3 нед<br>Ломустин 80 мг/м$^2$ в 1-й день, интервал 6 нед<br>Дакарбазин 200 мг/м$^2$ в 1-5-й дни, интервал 3 нед |

*Таблица 7.7.3*

Эффективность комбинации DBDT [11, 20, 33-35, 39, 45, 46]

| Автор, год | Число больных | Полные регрессии,% | Частичные регрессии,% | Общая эффективность, % |
|---|---|---|---|---|
| Del Prete S., 1984 | 20 | 20 | 35 | 55 |
| Mastrangelo M., 1991 | 147 | 12 | 28 | 40 |
| McClay E., 1992 | 45 | 11 | 40 | 51 |
| Richards I., 1992 | 20 | 0 | 55 | 55 |
| Saba H., 1993 | 48 | 15 | 23 | 38 |
| Schultz M., 1997 | 24 | 13 | 25 | 38 |
| Margolin K., 1998 | 69 | 6 | 10 | 16 |
| Hoffmann R., 1998 | 69 | 10 | 29 | 39 |

преобладание пациентов, входящих в благоприятную прогностическую группу, и объясняет высокую эффективность комбинированной химиотерапии в представленных выше исследованиях.

Результаты первого крупного рандомизированного исследования, в котором проводилось прямое сравнение эффективности комбинации DBDT и дакарбазина, только углубили имеющиеся противоречия о целесообразности использования многокомпонентных схем [9]. Частота и продолжительность объективных эффектов, а также общая выживаемость в обеих группах достоверно не отличались (табл. 7.7.4). Токсичность была существенно выше при использовании комбинации DBDT.

В ходе другого рандомизированного исследования также не удалось доказать превосходство комбинации CVD над монотерапией дакарбазином [8]. Проведенный авторами спустя 7 лет окончательный анализ лишь подтвердил вывод о равной эффективности этих двух режимов [31].

Тем не менее во многих странах мира комбинации с включением DTIC в качестве химиотерапии первой линии по-прежнему занимают ведущее место в лечении метастатической меланомы. В первую очередь это объясняется желанием врачей задействовать весь арсенал активных при данном заболевании цитостатиков, а также явным дефицитом масштабных рандомизированных исследований, которые убедительно демонстрировали бы отсутствие преимуществ у комбинированных режимов.

На наш взгляд, у больных с хорошим соматическим состоянием предпочтительнее использовать комбинированную химиотерапию, в то время как у ослабленных

*Таблица 7.7.4*

Сравнение эффективности монотерапии DTK с комбинациями DB0T и CVD [8, 9]

| Автор | **Режим** | Число больных | Эффективность, % | Выживаемость (медиана), мес |
|---|---|---|---|---|
| Chapman P., 1999 | DTIC | 240 | 10 | 6,3 |
| | DBDT | | 18* | 7,7* |
| Buzaid A., 1993 | DTIC | 150 | 19 | 5 |
| | CVD | | 14* | 6* |

*p>0,05.

пациентов с сопутствующей патологией и/или признаками полиорганной недостаточности оптимальным представляется проведение монотерапии дакарбазином.

При выборе лечебной комбинации следует также руководствоваться локализацией метастатического поражения. При наличии метастазов в головной мозг, которые клинически могут выявляться у 8-46% больных диссеминированиой меланомой, преимущество имеют комбинации с производными нитрозомочевины, поскольку препараты этой группы способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. На данный момент мы располагаем результатами нескольких исследований, в которых рассматривались возможности терапии больных меланомой с метастатическим поражением головного мозга. В одном из них монотерапия фотемустином была эффективна в 25% случаев, в другом - не уступала комбинации этого препарата с лучевой терапией (табл. 7.7.5).

Таким образом, отсутствие единого мнения о том, какой режим и/или комбинацию следует считать стандартными при лечении диссеминированиой меланомы, предопределило разработку новых лекарственных подходов - иммунотерапии и иммунохимиотерапии.

## Значение тамоксифена в химиотерапевтических режимах

В ранних работах, в которых оценивалась эффективность монотерапии тамоксифеном у больных меланомой, была отмечена слабая (менее 5%) противоопухолевая активность этого препарата [43]. В то же время результаты отдельных исследований свидетельствовали, что добавление тамоксифена к цисплатину приводит к усилению цитотоксического действия последнего in vitro. Данное наблюдение послужило основанием для изучения роли тамоксифена в составе химиотерапевтических схем и комбинаций. В 1993 г. E. McClay на небольшой группе больных продемонстрировал возможность преодоления резистентности опухоли к цисплатину после комбинации его с тамоксифеном в дозе 20 мг/ сут. У 3 (16 %) из 19 больных, не ответивших на монотерапию цисплатином, простое добавление тамоксифена в схему лечения приводило к развитию частичных ремиссий [36]

В одном из первых рандомизированных исследований комбинация дакарбазин+ тамоксифен оказалась эффективнее монотерапии дакарбазином [10]. Причем, среди больных, получавших комбинированную терапию, частота ремиссий и показатели

*Таблица 7.7.5*

**Эффективность химиотерапии с включением фотемустина при метастазах меланомы в головной мозг [3, 12, 21]**

| Автор | Режим терапии | Число больных | Эффект, % | Выживаемость (медиана) |
|---|---|---|---|---|
| JacquilLat C, 1990 | Фотемустин | Всего, п-153<br>Метастазы в мозг, п-Зб | 24<br>25 | б мес |
| Avril M., 1992 | Фотемустин + дакарбазин | Всего, п-103<br>Метастазы в мозг, п-19 | 27<br>26 | 10,5 мес |
| Фотемустин 100 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й дни; дакарбаэин 250 мг/м$^2$ в 15-18-й дни; интервал 4 **нед** | | | | |
| DeUuney M., 1999* | Фотемустин<br>Фотемустин + ЛТ | Метастазы в мозг, п-7б | 7<br>10 | 85 дней<br>105 дней<br>p>0,05 |

*Рандомизированное исследование.

выживаемости у женщин были достоверно выше, чем у мужчин, что, вероятно, и повлияло на результаты лечения данной группы.

В последующих двух рандомизированных исследованиях результаты лечения как мужчин, так и женщин, не зависели от присутствия тамоксифена в составе «Dartmouth»-режима, а монотерапия дакарбазином по эффективности не уступала комбинации дакарбазин+тамоксифен (табл. 7.7.6). Соответственно был сделан вывод, что химиотерапевтические схемы с включением тамоксифена не могут являться стандартными лекарственными комбинациями.

И все же некоторые исследователи допускают, что у отдельных больных тамоксифен является активным компонентом противоопухолевой терапии, хотя при этом может и не оказывать существенного влияния на результаты химиотерапии в целом.

В нашем отделении мы предпочитаем использовать тамоксифен в составе первой линии комбинированной химиотерапии с включением дакарбазина, в первую очередь у женщин, а также в комбинации с цисплатином в качестве терапии второй линии у пациентов, ранее безуспешно получавших монотерапию дакарбазином. Однако при назначении тамоксифена необходимо помнить о риске развития тромбоэмболических осложнений у больных с явлениями коагулопатии и возможном повышении гематологической токсичности химиотерапии.

## Иммунотерапия и иммунохимиотерапия (биохимиотерапия)

Меланома кожи является иммуногенной опухолью, т.е. способной при определенных условиях стимулировать противоопухолевый иммунный ответ. Этот факт подтверждается рядом лабораторных и клинических наблюдений - клетки меланомы продуцируют ассоциированные с опухолью антигены, а также при меланоме возможны спонтанные регрессии первичного образования, сопровождающиеся выраженной лимфоцитарной инфильтрацией опухоли и развитием витилиго. Поэтому попытки внедрения неспецифических иммунотерапевтических подходов при диссеминированной меланоме выглядят вполне обоснованными. В настоящее время в лечебной практике применяются два цитокина - интерферон-а и интерлейкин-2 (ИЛ-2), которые в монорежиме приводят к объективным эффектам в 15-20% случаев [24, 48].

На основании данных многочисленных исследований, проведенных в 80-х годах в рамках I и II фазы, был сделан вывод, что эффективность интерферона-а составляет

*Таблица 7.7.6*

**Результаты рандомизированных исследований, в которых оценивалась роль тамоксифена в химиотерапевтических режимах с включением DTK и DDP [10,19, 44]**

| Автор | Режимы | Число больных | Эффективность, % | Выживаемость (медиана), мес |
|---|---|---|---|---|
| Cocconi G., 1993 | DTK<br>DTK + Tmx | 117 | 12%<br>28* | 7<br>И* |
| Rusthoven J., 1996 | DBD + **Tmx**<br>DBD | **211** | 30<br>21 | 7<br>7 |
| Falcson C, 1998<br>(EORTC 3690) | DTK<br>DTK + Inf<br>DTK + Tmx<br>DTK + Inf + Tmx | 271 | 15<br>21<br>**18**<br>19 | 10<br>9,3<br>8<br>9,5 |

Примечание DTK - дакарбазин, Inf - интерферон, Tmx - тамоксифен, DBD - дакарбазин+кармустин+цисплатин. *p<0,05.

в среднем 16%. а медиана продолжительности ремиссий - 4-6 мес. Оптимальным дозовымрежимом, с точки зрения эффективности и токсичности, для интерферона-а считается 5х10[п]МЕ/м'-'х3 раза в неделю при подкожном способе введения [14].

В ходе клинических исследований изучены различные режимы терапии ИЛ-2 - болюсный, непрерывный инфузионный и подкожный. В США для практического применения рекомендован метод болюсиых внутривенных инфузий, предусматривающий введение ИЛ-2 по 600-720,0х$10^3$ МЕ/кг каждые 8 ч В течение 5 дней. Такой режим считается наиболее токсичным и должен проводиться в условиях отделения интенсивной терапии, поскольку часто требует дополнительных реанимационных мероприятий в связи с практически неизбежным развитием серьезных осложнений (кардиотоксичность, гипотония, отек легких, сепсис и др.). В одном из исследований данный способ введения ИЛ-2 сопровождался 2,2% летальностью, несмотря на то, что большинство включаемых больных были соматически сохранными [42]. Проведенный в 1999 г. метаанализ результатов лечения 270 больных метастатической меланомой, получавших ПЛ-2болюсно в высоких дозах, показал, что этот режим эффективен у 16% пациентов (6% полных и 10% частичных ремиссий) [1]. Важно, что регрессии встречались при висцеральных локализациях метастазов и большом объеме опухолевой массы, а также у пациентов, уже получавших ранее химиотерапию. Медиана продолжительности эффектов составила 8,9 мес. Причем, в течение первых двух лет больные, леченные с эффектом, подвержены максимальному риску развития рецидива заболевания, который регистрируется у 97% пациентов с частичными регрессиями и у 41% - с сильными регрессиями. Однако при ремиссиях длительностью более 30 мес вероятность развития рецидива сводится к нулю. Данное наблюдение позволило авторам говорить о возможности излечения отдельных больных. К сожалению, достигаемые с помощью болюсного способа введения ИЛ-2 ремиссии не отразились на показателях общей выживаемости пациентов диссеминированной меланомой.

В ряде небольших исследований был использован режим длительных непрерывных инфузий ИЛ-2, который оказался менее токсичным, а по эффективности сопоставим с болюсным введением [13-15,28,49]. Тем не менее частота фебрильной нейтропении превышала 60%.

Подкожный способ введения ИЛ-2 в режиме монотерапии также изучался в рамках I фазы клинических исследований [16]. При эскалации дозы ИЛ-2 до 12х$10^6$/$м^2$в сутки объективный эффект зарегистрирован у 9% больных при минимальной токсичности. Попытки сочетанного применения интерферона-а и ИЛ-2 себя не оправдали, так как не привели к ожидаемому повышению эффективности лечения (табл. 7.7.7).

Хотя отдаленные результаты лечения больных диссеминированной меланомой с помощью неспецифической иммунотерапии так и не удалось улучшить, т.е. медиана общей выживаемости не изменилась, в отдельных случаях могут регистрироваться длительные (2 года и более) ремиссии. Впрочем, продолжительные эффекты свойственны не только иммунотерапевтическому, но и химиотерапевтическому подходу. В недавнем ретроспективном анализе результатов лечения больных, получавших «Dartmouth»-режим, 5-летняя выживаемость пациентов с полной ремиссией достигла 33% [32].

Во многих лечебных учреждениях иммунотерапия интерфероном-а и/или ИЛ-2 является методом выбора при лечении не ответивших на химиотерапию больных или в случае рецидива заболевания у больных, леченных с эффектом.

Середина 90-х годов ознаменовалась появлением сообщений о высокой эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме. Данный метод лечебного воздействия получил название иммунохимиотерапии или биохимиотерапии.

*Таблица 7.7.7*

**Эффективность комбинации ИЛ-2+интерферои-с** [24, 48]

| **Автор** | Схема **терапии** | **Число больных** | **Эффект, %** | **Выживаемость (медиана), мес** |
|---|---|---|---|---|
| Sparano J., 1993* | ИЛ-2<br>ИЛ-2 + Inf-a | 85 | **5**<br>**10**** | 10<br>10 |
| ИЛ-2 болюсно 6х10' МЕ/м$^2$, каждые 8 ч, в 1-5-й дни; Inf-a 3х10' МЕ/м$^2$, в 1-5-й дни, интервал 2 нед | | | | |
| Keilholz U., 1997, EORTC | ИЛ-2 + Inf-a | **66** | 18 | 9 |
| Inf-a: 10х10$^6$ МЕ/м$^2$ в 1-5-й дни; ИЛ-2 - режим descrescendo 5-9-й дни | | | | |
| ИЛ-2: 18х10' МЕ/м$^2$ инфузия в течение первых 6 ч, далее 18х10' МЕ/м$^2$/12 часов, 18х10' МЕ/м$^2$/24 и в течение последующих 3 сут по 4,5х10' МЕ/м$^2$/24 ч | | | | |

* Рандомизированное исследование

** p>0,05

В ряде работ, выполненных на малом числе больных, изначально были продемонстрированы впечатляющие результаты, которые требовали своего подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях. Так, использование комбинаций CVD и DBDT в сочетании с ИЛ-2 + интерферон-а привели к объективному эффекту у 39-62% больных, а средняя продолжительность жизни приблизилась к 13 мес (табл. 7.7.8) [22, 26, 37]. В свою очередь, попытки усиления цитотоксичности дакарбазина и цисплатина за счет добавления интерферона не увенчались успехом [19].

К настоящему моменту уже доступны результаты некоторых международных кооперированных рандомизированных исследований, сравнивающих иммунохимиотерапевтический и химиотерапевтический подходы (табл. 7.7.9). К сожалению, они пока не смогли определить, какой из режимов предпочтительней. Разница в показателях выживаемости больных не достигла статистической значимости. Вместе с тем, достоверное увеличение частоты полных и частичных ремиссий в отдельных исследованиях, а иногда и времени до прогрессирования, оставляют надежду на перспективность иммунохимиотерапевтических режимов.

*Таблица 77.cS*

**Эффективность иммунохимиотерапевтических комбинаций, изученных в рамках II фазы клинических исследований [22, 26]**

| **Автор** | **Схема терапии** | **Число больных** | **Эффект,** % |
|---|---|---|---|
| Lehga S., 1997 | CVD + ИЛ-2/Inf-a (последовательный) | 61 | 59 |
| CVD; цисплатин 20 мг/м$^2$, в 1-4-й дни; винбластин 1,5 мг/м$^2$ в 1-5-й дни; дакарбазин 800 мг/м$^2$ - 1-й день, ИЛ-2 9х10' МЕ/м$^2$ непрерывная инфузия в 5-8-й и 17-20-й дни, Inf-a 5х10б/м$^2$ МЕ подкожно в 5-9-й и 17-21-й дни Интервал 21 день | | | |
| Lehga S., 1997 | СЛ/О+ИЛ-2/Inf-a (конкурентный) | 35 | 62 |
| CVD, ИЛ-2 9х10' МЕ/м$^2$ непрерывная инфузия в 1-4-й дни; Inf-a 5х10' МЕ/м$^2$ подкожно в 1-5-й дни и 8, 10, 12, 14-й дни. Интервал 21 день | | | |
| Kamanabrou D., 2000 | D8D + ИЛ-2/Infa | 109 | 39 |
| DBD: цисплатин 35 мг/м$^2$ в 8-10-й дни, дакарбазин 250 мг/м$^2$ в 8-10-й дни, кармустин 150 мг/м$^2$ - 8-й день; ИЛ-2 5х10' МЕ/м$^2$ подкожно в 1, 3, 5-й дни; Inf-a 5х10' МЕ/м$^2$ подкожно в 1, 3, 5-й дни. Интервал 28 дней | | | |

*Таблица 7.7.')*

**Сравнение эффективности иммунохимиотералии и химиотерапии в рандомизированных исследованиях [17, 23, 24, 40, 41]**

| Автор | Режим терапии | Число больных | Эффект, % | Время до прогрессирования | Выживаемость (медиана), мес |
|---|---|---|---|---|---|
| KeilholLz U., 1997, EORTC | ИЛ-Z/Inf-e<br>ИЛ-2/Inf-a + DDP | 138 | 18<br>35' | 53 дня<br>92 дня* | 9 мес<br>9 мес |
| Rosenberg S., 1999 | DTIC/DDP/Tmx<br>DTIC/DOP + ИЛ-2/Inf | 102 | 27<br>44 | - | 15,8 мес<br>10,7 мес |
| Eton 0., 2000 | CVD<br>CVD + ИЛ-2/Inf (последовательный) | 190 | 25<br>48* | 2,4 мес<br>4,6 мес* | 9,5<br>11,8 |
| Ridolfi R., 2001 | DBD<br>DBO + ИЛ-2/Inf (подкожно) | 176 | 20<br>25 | 3 мес<br>4 мес | 9,5<br>11,0 |
| Keilholz U., 1999, EORTC 18951 | DDP/DTIC/Inf-a<br>DDP/DTIC/Inf + ИЛ-2 | 118 | 28<br>22 | Предварительные результаты | |
| Atkins M., ECOG/SWOG | CVD | | | Исследование продолжается | |
| | CVD + ИЛ-2/Inf(конкурентный) | | | | |

Примечание: DDP - цисплатин; DTIC - дакарбазин; BCNU - кармустин; CVD - режим, DBD - режим.
*p<0,05.

В ближайшее время будут подводиться окончательные итоги исследований EORTC № 18951 и ECOG/SWOG № 3695, на основании которых, вероятно, все же удастся поставить точку в споре об эффективности того или иного подхода.

На наш взгляд, было бы преждевременным рассматривать иммунохимиотерапию в качестве стандартного метода лечения больных диссеминированной меланомой. В то же время во многих клиниках мира биохимиотерапевтические режимы используются у больных с хорошим соматическим статусом при большом объеме опухолевого поражения или быстро прогрессирующем течении заболевания.

Какой должна быть тактика дальнейшего лечения в случае достижения объективного эффекта?

Принимая во внимание, что именно больные с полной регрессией опухолевого процесса имеют значительное преимущество в прогностическом отношении, проводя химиотерапию (иммунохимиотерапию), прежде всего необходимо стремиться к полной элиминации всех проявлений заболевания.

При отсутствии признаков прогрессирования желательно продолжать лечение до достижения максимального объективного эффекта. Далее целесообразно рассмотреть возможность хирургического удаления резидуальных единичных метастазов или перевести больного на поддерживающую иммунотерапию. В литературе имеются данные о том, что у пациентов с частичной ремиссией или стабилизацией, достигнутой с помощью иммунохимиотералии, в 17% случаев может регистрироваться полный эффект на фоне последующей биотерапии ИЛ-2 + ГМ-КСФ (GM-GSF) [38, 49].

## Заключение

К сожалению, тяжело признавать, что с момента внедрения декарбазина в клиническую практику, мы не смогли достигнуть выразительных успехов в лечении диссе-

минированной меланомы. И все же, возможность добиться продолжительных эффектов у отдельных больных с помощью имеющихся терапевтических подходов вполне реальна. Это, в свою очередь, говорит о необходимости более глубокого изучения биологических особенностей данного заболевания и понимания тонких механизмов регуляции противоопухолевого иммунного ответа. В настоящее время в этом направлении проводятся исследования, основной задачей которых является разработка более специфичных методов иммунотерапевтического воздействия.

## Литература


1. *Atkins M.B., Lotze M.T., DutcherJ.P. etal.* High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 / / J.Clin. Oncol. - 1999.-Vol. 17. - P. 2105-2116.

2. *Atkins M.B.* Interleukin-2 in metastatic melanoma: establishing a role // Cancer J. Sci. Amer. - 1997. - Vol. 3 (suppl. 1). - P. 7-8.

3. *Avril M.F., Bonneterre J., Cupissol D. et al.* Fotemustine plus dacarbazine for malignant melanoma//Europ. J. Cancer. - 1992.-Vol. 11.-P. 1807-1811.

4. *Batch C.M., Houghton A.N., Peters L.J.* Cutaneous melanoma // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4th ed. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds). - Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1993. - P. 1636-1644.

5. *Barth A., Wanek L., Morton D.* Analysis of prognostic factors in 1521 patients with metastatic melanoma // Proc. ASCO. - 1995. - Abstr. 1299.

6. *Bedikan A., Weiss C, Lehga S. et al.* Phase II trial of docetaxel in patients with advanced cutaneous malignant melanoma previously untreated with chemotherapy / / J. Clin. Oncol. - 1995. - Vol. 13.-P. 2895-2899.

7. *Bleehen N.M., Newlands E.S., Lee S.M. et al.* Cancer research campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma / / J . Clin. Oncol. - 1995. -Vol. 13. - P. 910-913.

8. *BuzaidA.C, Lehga S., Winn R. et al.* Cisplatin, Vinblastin and Dacarvazine versus Dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a phase III Cancer Community Oncology Program (CCOP) trial / / Proc. AXCO. - 1993. - Abstr. 1328.

9. *Champan P., Einhorn L.H., Meyers M. et al.* A Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma / / J. Clin. Oncol. - 1999.-Vol. 17.-P. 2745-2751.

10. *Cocconi G., Bella M., Calabresi F. et al.* Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 327. - P. 516-523.

11. *Del Prete S.A., Maurer L.H., O'Donnell J. et al.* Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine and tamoxifen in metastatic melanoma // Cancer Treat. Rep. - 1993. -Vol.68.-P. 1403-1405.

12. *Delaunay M., Mohr P., Mornex F. et al.* A randomized phase III trial of fotemustine versus fotemustine combined with whole brain radiation for brain metastases of melanoma. Ninth international congress on anti-cancer treatment, 1999. - Abstr. 96.

13. *Dillman R.O., Oldham R.K., Bart N.M. et al.* Continuous interleukin-2 and tumor infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma: A national biotherapy study group trial / / Cancer (Philad.). - 1991. - Vol. 68. - P. 1-8.

14. *Dorval T., Palangie T., Jouve M. et al.* Clinical phase II trial of recombinant DNA interferon (interferon alpha 2b) in patients with metastatic malignant melanoma // Cancer (Philad.) - 1986.-Vol.58.-P. 215-218.

15. *Dutcher J.P., Gaynor E.R., Boldt D.H. et al.* A phase II study of high-dose continuous infusion interleukin-2 with lymphokineactivated killer cells in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - P. 641-648.

16. *Eton O., East M.etal.* Phase I trial of subcutaneous recombinant human IL-2 in patients with metastatic melanoma / / Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. - 1999. - Abstr. 2053.

17. *Eton O., Legha S., Bediklan* /1. *et al,* Phase II randomized trial ofcisplatin, vinblastine and dacarbazine plus IL-2 and INF versus CVD in patients with metastatic melanoma / / Proc. ASCO. - 2000.-Vol. 19. -Abstr. 2174.

18. *Falkson C.I..Falkson G., Falkson H.C.* Improved results with the addition of interferon a-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma / / J . Clin. Oncol. - 1991.- Vol.9. - P . 1403-1408.

19. *Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J. et al.* A randomized phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine + interferon a-2b versus dacarbazine + tamoxifen versus dacarbazine + interferon a-2b + tamoxifen in metastatic malignant melanoma: an ECOG trial / / J . Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16.-P. 1743-1751.

20. *Hoffman R., Midler I. et al.* Risk and outcome in metastatic malignant melanoma patients receiving DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen followed by immunotherapy with interleukin-2 and interferon alpha-2a / / Brit. J. Cancer. - 1998. - Vol. 78. - P. 1076-1080.

21. *Jacquillat C, Khayat D., Banzet P. et al.* Final report on a french multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases // Cancer (Philad.). - 1990. - Vol. 66. - P. P. 1873-1878.

22. *Kamanabrou D., Lippold A., Lee C, et al.* Combination of chemotherapy with IL-2 and interferon a for the treatment of metastatic melanoma; results of a monocenter phase II study in 109 patients // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - Abstr. 2248.

23. *Keilholz U'., Cornells J., Gore M. et al.* Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without IL-2 in advanced melanoma: interim analysis of EORTC trial 18951 // Proc. ASCO. - 1999. - Vol. 18.-Abstr. 2043.

24. *Keilholz U'., Coey S., Punt C et al.* Interferon a-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: A randomized trial of the EORTC-MCG / / J . Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 15.-P. 2579-2588.

25. *Lattanzi S.C., Tosteson T., Chertoff J. et al.* Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up // Melanoma Res. - 1995. - Vol. 5. - P. 365-369.

26. *Legha S., Ring S., Eton O. et al.* Development and Results of Biochemotherapy in Metastatic Melanoma: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience / / Cancer J. Sci. Amer. - 1997. - Vol. 3 (suppl. 1). - P. 9-15.

27. *Legha S.S.* Role of Interferon A in the Treatment of Metastatic Melanoma // Semin. Oncol- 1997.-Vol.24, No. 1 (suppl. 4). - P. 24-31.

28. *Legha S.S., Gianan M.A., Plager C. et al.* Evaluation of interleukin-2 administered by continuous infusion in patients with metastatic melanoma // Cancer (Philad.). -1996. -Vol. 77.-P. 89-96.

29. *Legha S.S., Ring S., Papadopoulos N. et al.* A phase II trial of Taxol in metastatic melanoma // Cancer (Philad.). - 1990. - Vol. 65. - P. 2478-2481.

30. Lorze *M.T., Kirkwood J.M.* Current Cancer Therapeutics; 2-nd Edit. - C Livingstone. - 1996.-P. 178-184.

31. *Lotze M., Kirkwood J. et al.* Cuteneous melanoma in DeVita V.T., Hellman S.A., Rosenberg S.A. (6th eds.): Principles and Practice of Oncology. - Philadelphia: Lippincott Co., 2001. - P. 2012-1069.

32. *Manola J., Ibrahim J., Atkins M. et al.* Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of ECOG trials // Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - Abstr. 2171.

33. *Margolin K., Liu P-Y., Flaherty L. et al.* Phase II stud of carmustine, DTIC, cisplatin and tamoxifen in advanced melanoma: a Southwest Oncology Group study / / J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16.-P. 664-669.

34. *Mastrangelo M.S..Bellet R.E., Berd D.* Aggressive chemotherapy for melanoma, in DeVita V.T., Hellman S.A., Rosenberg S.A. (eds): Principles and Practice of Oncology, Vol. 5(5). - Philadelphia: Lippincott Co., 1991.-P. 1-11.

35. *McClay E.F., Mastrangelo M.J., Berd D. et al.* Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: Experience with three consecutive trials / / Int. J. Cancer. - 1992. - Vol. 50. - P. 553-556.

36. *McClay E.F., McClay M.E., Albright K.A. et al.* Tamoxifen modulation of cisplatin resistance in patients with metastatic melanoma: A biologically important observation / / Cancer (Philad.). - 1993.-Vol. 72.-P. 1914-1918.

37. *McDermott D.,MierJ., Lawrence D. et al.* A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2 and interferon alpha-2b in patients with metastatic melanoma // Proc. ASCO. - 1997. -Vol. 16. - Abstr. 1766.

38. *O'Day S., Boasberg P., Kristedja T. et al.* Updated results of maintenance biotherapy with IL-2 and GM-CSF for patients with metastatic melanoma / / Proc. ASCO. - 2001. - Vol. 20. - Abstr. 1405.

39. *Richards J.M., Gilewski T.A., Ramming et al.* Effective chemotherapy for melanoma after treatment with interleukin-2 / / Cancer (Philad.). - 1992. - Vol. 69. - P. 427-429.

40. *Ridolfi R., Romanini A., Labianca R. et al.* Chemotherapy vs. Biochemotherapy: Phase III trial in outpatients with advanced melanoma / / Proc. ASCO. - 2001. - Vol. 20. - Abstr. 1392.

41. *Rosenberg S., Yang J., Schawartzentruber D. et al.* Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with IL-2 and interferon a-2b / / J . Clin. Oncol. - 1999. - Vol. 17.-968-975.

42. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L. et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cancer using high-dose bolus interleukin-2 // JAMA. - 1994. - Vol. 271.-P. 907-913.

43. *Rumke P., Kleeberg U.R., MacKie R.M. et al.* Tamoxifen as a single agent for advanced melanoma in postmenopausal women. A phase II study of the EORTC malignant melanoma co-operative group //Melanoma Res. - 1992. - Vol. 2. - P. 153-155.

44. *Rusthoven J.J., Quirt I.C., Iscoe N.A. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma / / J. Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. - P. 2083-2090.

45. *Saba H.I., Klein C, Reintgen D.* Management of advanced stage IV metastatic melanoma with a platinol based combination chemotherapy regiment: A University of South Florida and H. Lee Moffitt Melanoma Center study / / Proc. ASCO. - 1993. - Abstr. 397.

46. *Schultz M., BuzaidA.C, Poo W.I. A* Phase II study of cisplatin, dacarbazine, carmustine, tamoxifen, and interferon-alpha 2B in metastatic melanoma // Melanoma Res. - 1997. - Vol. 7. - P. 147-151.

47. *Seigler S.A., Lucas V.S., Pickett N.J. et al.* DTIC, CCNU, Blromycin and Vincristine in metastatic melanoma / / Cancer (Philad.). - 1980. - Vol. 46. - P. 2346-2348.

48. *Sparano J.A., Micetich K.C., Sanderlend M. et al.* A randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2A in patients with advanced melanoma // Proc. ASCO. - 1993. - Abstr. 1332.

49. *Tsioulias G., Boasberg P., O'Day S. et al.* Salvage metastasectomy improve survival in stage IV melanoma patients treated with concurrent biochemotherapy // Proc. ASCO. - 2001. - Vol. 20. - Abstr. 1440.

# Глава 8

# Возможности вакцинотерапии меланомы кожи

***В.М. Моисеенко***

***Иммунизировать против рака так же трудно,***
***как добиться отторжения правого уха, оставив*** *левое*
*W. Wogtom*
*Immunity to transplantable tumors // Cancer Res. - 1929. - Vol. 4. - P. 129.*

«Вакцина против рака» - это термин, который a priori, с одной стороны, чрезвычайно привлекателен для населения, а с другой, вызывает скептическую улыбку у профессионалов. Почему?

У населения «вакцина» ассоциируется с успешным лечением и профилактикой инфекционных заболеваний и представляет старую мечту о предупреждении и излечении с помощью одной инъекции. Большинство онкологов настроены пессимистично в отношении противоопухолевых вакцин в связи с тем, что в недавнем прошлом (60-70-е годы) проводились малоуспешные попытки применения в качестве вакцин целых убитых опухолевых клеток у больных диссеминированными опухолями.

В отличие от вакцинаций при инфекционных заболеваниях, вакцинотерапия при раке имеет принципиально иную задачу, так как имеет целью индуцирование активного иммунного ответа против антигенов из собственных тканей. Несмотря на то, что опухолевые антигены могут присутствовать в организме на протяжении многих лет, они игнорируются иммунной системой по причинам, которые пока до конца не понятны.

Что такое вакцинотерапия рака и что происходит в мире на самом деле с этим методом в начале XXI века?

Вакцинотерапия рака имеет достаточно длительную историю, начиная с токсина Coley [21] и противоопухолевых антисывороток Hericourt и Richet (1895), неудачных попыток применения при диссеминированных опухолях аутологичных и аллогенных вакцин в 70-е годы XX века и кончая современными исследованиями с элементами генотерапии с модификацией антигенных характеристик опухолевых клеток.

По определению N. Restifo, M. Sznol (1997) «вакцинотерапия - это метод, основанный на использовании любого антигена или комплекса антигенов (с адъювантом или без него) для модуляции иммунного ответа».

Почему при злокачественном опухолевом росте нет полноценного иммунного ответа?

Возможное объяснение включает:

- низкую иммуногенность злокачественных опухолей;
- потерю антигенов некоторыми субпопуляциями опухолевых клеток;
- дефектами в механизме экспрессии главного комплекса гистосовместимости;
- местной иммунодепрессией вследствие секреции опухолевыми клетками неко торых цитокинов (интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста-бета);

- периферическую локализацию опухолевых клеток, которая затрудняет попадание большого количества опухолевого антигена в лимфоидные органы. Это может приводить к презентации опухолевого антигена без костимулирующих сигналов, следствием чего является толерантность вместо активации.

Одной из главных причин считается недостаточная иммуногенность опухолевых клеток. Представляется, что опухолевые клетки могут образовываться в организме достаточно часто и, если они иммуногенны, то легко элиминируются иммунной системой. Опухолям, достигшим клинических размеров, уже ранее тем или иным способом удалось «ускользнуть» от иммунного надзора.

Одним из постоянных объектов для изучения вакцинотерапии является меланома - опухоль, растущая из меланоцитов. На ранних стадиях меланома эффективно лечится с помощью хирургического метода. Однако диссеминированная меланома поддается терапии чрезвычайно плохо. Только у очень ограниченной группы больных с помощью стандартной химио-, лучевой и биотерапии удается добиться лечебного эффекта.

Меланома считается «антигенной опухолью», экспрессирующей так называемые опухолеассоциированные антигены.

В последние годы было описано несколько антигенов, представляемых Т-лимфоцитам на основе молекул главного комплекса гистосовместимости I класса [1]. Эти антигены подразделяются на:

- раково-тестикулярные антигены (MAGE);
- меланоцитные дифференцирующие антигены (тирозиназа, тирозиназа-связанные белки TRP-1 /-2, MelanA/MART-l, gplOO и gp75);
- антигены, образующиеся вследствие мутации генов или повышенной экспрессии нормальных генов, так называемые индивидуальные антигены [18].

Специфический клеточный иммунный ответ на меланомные антигены классически происходит путем узнавания чужеродных пептидов рецепторами Т-клеток посредством молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) дендритных клеток. Эти пептиды, получаемые путем процессинга экзогенных (экстрацеллюлярных) или эндогенных (внутриклеточных) антигенов, представляются дендритными клетками специфическим Т-клеткам в регионарных лимфатических узлах. Белки при этом разделяются на короткие фрагменты, состоящие из 8-10 аминокислот для MHC класса I и по 13-18 аминокислот - для MHC класса И. Молекулы MHC класса I взаимодействуют с CD8 клетками для стимуляции цитотоксического Т-клеточного ответа, тогда как молекулы MHC II класса активируют соответствующие CD4 хелперы с целью индукции гуморального иммунного ответа [15].

Различие только по одной аминокислоте в этих маленьких пептидах оказывает огромное влияние на это взаимодействие, так как изменяется расположение пептида в пространственной «ячейке» MHC и узнавание комплекса MHC/пептид рецепторами Т-лимфоцитов будет нарушено вследствие этих пространственных изменений.

Раково-тестикулярные антигены MAGE 1, 2 и 3 экспрессируются опухолями различных гистологических типов. Они были первыми опухолеассоциированными антигенами, выделенными из клеток меланомы [ 1 ]. Их обнаруживают также в нормальных яичках и яичниках у взрослых. По этой причине они получили свое название.

Меланомные дифференцирующие антигены. Основными меланоцитными антигенами являются Melan-A/MART-1, тирозиназа и gp 100. Они экспрессируются как нормальными, так и малигнизированными меланоцитами, и иммунный ответ против этих мишеней ассоциируется с развитием аутоиммунной реакции против нормальных меланоцитов [12]. Клиническим проявлением этого является витилиго. В связи с тем,

что эти гены не экспрессируются *а* опухолях другого происхождения, вакцинация прони них может позволить добиться относительной тканевой специфичности иммунного ответа.

Кроме перечисленных универсальных опухолеассоциироваиных антигенов, могут быть так называемые уникальные, или индивидуальные антигены. Эти антигены экспрессируются опухолевыми клетками и обычно являются следствием мутаций только у конкретного больного меланомой.

Особенностью перечисленных опухолеассоциированных антигенов является рестриктивность презентации отдельных антигенов МНС I и II класса, а также возможность представления отдельных эпитопов одного антигена разными поверхностными молекулами АШС.

Перечисленное объясняет, почему меланома является основным объектом для оценки эффективности различных методов биотерапии. В пользу этого говорят также:

- многочисленные документированные доказательства случаев спонтанного регресса, в основе которых лежат иммунологические механизмы,
- клиническая эффективность ряда цитокинов (интерферона-с и интерлейкина-2) при метастатической меланоме.

Все методы биотерапии классифицированы S. Rosenberg [23] следующим образом:

I группа - активная иммунотерапия:

- неспецифическая иммунотерапия (BCG, C. parvum, левамизол, интерферон, ИЛ-2),
- специфическая иммунотерапия (вакцинотерапия).

II группа - пассивная иммунотерапия:

- антитела (моно- или поликлональные антитела или конъюгаты с токсинами и изотопами),
- клетки (опухольинфильтрирующие лимфоциты или TIL, лимфокинактивированные киллеры или LAK).

III группа - непрямые методы:

- удаление или блокирование факторов роста или ангиогенеза.

IV группа* - высокодозная неаблативная химиотерапия с аллогенной трансплантацией элементов костного мозга.

В центре внимания настоящей лекции находится активная специфическая иммунотерапия, или вакцинотерапия.

Условно противоопухолевая вакцинотерапия подразделяется на следующие группы.

1. Вакцины на основе цельных клеток:
   - аллогенные;
   - аутологичные.
2. Аутологичные белки теплового шока.
3. Ганглиозиды.
4. Синтетические пептиды.
5. ДНК.
6. Рекомбинантные вирусы.
7. Вакцины на основе дендритных клеток.

Рассмотрим последовательно перечисленные методы вакцинотерапии.

Указанная группа выделена позже.

## Аллогенные клеточные вакцины

Вакцины на основе цельных клеток могут быть разделены на две подгруппы: аллогенные и аутологичные.

Использование аллогенных опухолевых вакцин базируется на представлении, что клетки из опухоли одного типа от разных индивидуумов могут иметь общие опухолеассоциированные антигены, которые способны индуцировать значимый иммунный ответ. Аллогенные вакцины получают из клеточных линий, подобранных таким образом, чтобы обеспечить максимальное представительство опухолеассоциированных антигенов и широкий спектр экспрессии MHC. Аллогенные вакцины легко приготавливать, они содержат множество потенциальных антигенных мишеней (в том числе еще не идентифицированных). Последние открытия в области механизма презентации антигенов и активации Т-клеток позволили получить дополнительные данные о целесообразности использования аллогенных противоопухолевых вакцин. На животных моделях антигенпрезентирующие клетки костномозгового происхождения показали способность эндоцитоза опухолевых антигенов и представления их как CD4+, так и CD8+ Т-клеткам. Этот эффект получил название «cross-priming» [10]. Однако для индукции противоопухолевого иммунного ответа опухолевые клетки в вакцине должны совпадать с MHC гаплотипом реципиента.

Аллогенные вакцины на основе цельных клеток в течение многих лет изучались несколькими исследовательскими группами. Имеются научно обоснованные доказательства того, что этот тип вакцинации может индуцировать образование антител к нескольким меланомным антигенам, включая ганглиозиды и дифференцирующие антигены.

Наиболее изученной считается вакцина CancerVax. Это аллогенная, живая вакцина, полученная из трех облученных меланомных клеточных линий, выбранных на основе высокой экспрессии иммуногенных антигенов. CancerVax содержит MHC гаплотипы, совместимые с 95% пациентов с меланомой. Вакцинация предполагает индуктивную (5 доз х каждые 2 нед в течение 2 мес, одновременно первые 2 введения проводятся вместе с BCG) и поддерживающую фазы (каждые 4 нед в течение 12 мес, затем каждые 2 мес в течение второго года и каждые 3 мес до 5 лет). Клинические исследования показали минимальную токсичность CancerVax, а исследования по II фазе у больных с диссеминированной меланомой кожи выявили значимое увеличение 5-летней выживаемости по сравнению с историческим контролем. Этот показатель для больных, получавших вакцину, составил 42% и медиана выживаемости 42 мес, тогда как в историческом контроле аналогичные показатели равнялись 19% и 18 мес [9].

Другим вариантом аллогенной вакцины является Melacine. В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования обоих препаратов по III фазе.

Вариантом аллогенной вакцины является использование антигенов, выделяемых аллогенными клеточными линиями меланомы [2].

Как установлено, подобным способом можно индуцировать продукцию антител и Т-клеточный ответ против многих антигенов, экспрессируемых клетками меланомы [22]. Оценка эффективности подобной вакцины в условиях рандомизированного исследования показала увеличение в 2 раза показателей безрецидивной и общей выживаемости в группе больных, подвергшихся вакцинотерапии, по сравнению с контролем (безрецидивная выживаемость: 18,6 мес и 7,1 мес; 2-летняя выживаемость: 77 и 60% соответственно) [3]. К сожалению, исследование было преждевременно прервано из-за трудностей с набором больных.

Третьим направлением, основанным на использовании аллогенной вакцинотерапии, является применение вирусного опухолевого лизата. Для этого использовались

непатогенные вирусы Vaccinia virus и Newcastle disease virus, которые лизировали клетки и потенцировали их иммуногенность (вирусный меланомный онколизат). Подобная вакцина содержит многие опухолеассоциированные антигены и способна стимулировать поливалентный иммунный ответ. Однако клиническое изучение вакцины в условиях рандомизированных исследований, проведенное M.K. Wallack и соавт. [28] и P. Hersey [8], не показало увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с плацебо.

## Вакцины на основе аутологичных клеток

Основными преимуществами аутологичных клеточных вакцин являются:

- идентичность по МНС гаплотипу реципиента,
- возможность обеспечения вакцинации с помощью уникального набора антигенов, характерных для данного пациента.

Основными недостатками подобного подхода являются:

- необходимость получения опухолевого материала у больного;
- трудоемкость приготовления вакцины;
- трудность стандартизации процесса приготовления вакцины;
- низкая иммуногенность антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками.

Аутологичные вакцины могут быть немодифицированными и модифицированными.

Первые исследования с немодифицированными аутологичными опухолевыми клетками проводились в 70-е годы (см. табл. 7.8.1.).

Результаты этих исследований, с одной стороны, свидетельствуют о низкой эффективности метода при метастатической меланоме кожи, с другой стороны - о принципиальной возможности получения с помощью противоопухолевых вакцин объективных лечебных эффектов, в том числе с полным исчезновением или уменьшением более чем на 50% клинических проявлений заболевания (полный регресс, частичный регресс). Вместе с тем, зарегистрированная эффективность оказалась значительно ниже, чем ожидалось исследователями, что и послужило причиной временного отказа от использования этого метода. Более того, некоторыми исследователями были отмечены случаи прогрессирования опухоли, которые они связали с введением вакцины, что явилось причиной широкого распространения среди онкологов ошибочного мнения о возможности стимуляции роста злокачественных опухолей.

Учитывая низкую эффективность вакцины из аутологичных клеток при диссеминированных опухолях, проводится клиническая оценка этого метода у больных с высоким риском рецидива заболевания после радикальной операции (адъювантная терапия).

С целью повышения иммуногенности аутологичных опухолевых клеток предпринимаются шаги по внедрению в генетический аппарат опухолевых клеток генов, ответственных за продукцию ряда цитокинов (модифицированные аутологичные вакцины).

*Таблица. 7.8.1.*

Эффективность активной иммунотерапии с помощью вакцин у больных метастатической меланомой кожи

| Авторы | Схема вакцинации | Лечебные эффекты |
|---|---|---|
| Ikonopisov R. и соавт., 1970 | Подкожное введение аутологичных облученных клеток | 0/13 |
| Krementz E. и соавт., 1971 | Внутрикожное введение аутологичных облученных клеток | 1ПР/19 |
| Ahn 5. и соавт., 1982 | Внутрилимфатическое введение облученных аллогенных клеток | 7ЧР/38 |
| Laucins *3.* и соавт., 1977 | Внутрикожное введение облученных клеток + BCG | 2ПР, 2ЧР/18 |

Как показали исследования G. Dranoff и соавт. [6], наиболее подходящим для этой цели является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который обладает наибольшей способностью потенцировать отторжение опухоли в мышиной модели меланомы B16. Клиническое изучение аутологичных вакцин с трансфекцией гена GM-CSF показало, что подобное лечение сопровождается индуцированием как локального воспалительного процесса, так и воспалительного процесса в местах локализации отдаленных метастазов. При этом сообщается об отдельных клинических эффектах, однако окончательное заключение о действительной эффективности метода возможно только после проведения полноценного рандомизированного исследования с продолжительным наблюдением за больными.

## Ганглиозные вакцины

Очевидно, что противоопухолевая вакцина, приготовленная на основе определенных антигенов, имеет ряд преимуществ:

- простота оценки специфического иммунного ответа,
- большая потенциальная иммуногенность,
- возможность прослеживания типа иммунного ответа на конкретный антиген.

В ряде предклинических и клинических исследований показана способность антител, образование которых индуцировано подобной вакциной, элиминировать циркулирующие опухолевые клетки и микрометастазы (адъювантное применение). Мишенью этих антител являются поверхностные антигены. На поверхности меланомных клеток наиболее интенсивно экспрессируются ганглиозиды. Ганглиозиды являются гликолипидами, содержащими как нейтральные сахара, так и сиаловые кислоты. Известно несколько ганглиозидов: GM3, GD3 (основной меланомный ганглиозид), GD2, GM2 и O-ацетил GD3 [30].

GM2 является наиболее иммуногенным меланомным ганглиозидом и по этой причине объектом большинства клинических исследований. Уже первые работы показывали тесную связь между наличием в сыворотке больных антител против GM2 и увеличением безрецидивной и общей выживаемости. В исследовании P.O. Livingston и соавт. [13] 122 больных меланомой кожи III стадии с высоким риском рецидива заболевания после операции получали на рандомизированной основе GM2 и BCG или только BCG. Образование аНТН-GM2 IgM было обнаружено у 85% леченых больных. Анализ показателей выживаемости не выявил достоверных различий между обеими группами. Однако при исключении из анализа больных, у которых имелись антитела против GM2 до начала лечения, прослеживались достоверные преимущества с точки зрения выживаемости у больных, иммунизированных с помощью GM2/GCG ($p=0,02$). Это было первым клиническим рандомизированным исследованием, в котором было показано, что индуцирование образования антител против ганглиозидов коррелирует у больных меланомой с клиническим эффектом. В последующем была разработана новая форма вакцины на основе GM2, связанная с адъювантом (GMK). Эта форма вакцины сопровождается образованием антител у 100% больных [7].

Эффективность GMK вакцины оценивалась у больных меланомой в мультицентровых рандомизированных исследованиях по сравнению с интерфероном-а. Первые 16 мес наблюдения за больными не показали увеличения показателей безрецидивной и общей выживаемости больных.

Одной из причин отсутствия значимого лечебного эффекта, вероятно, является то, что ганглиозид GM2 экспрессируется на поверхности всех меланомных клеток,

но степень его экспрессии незначительна по сравнению с другими ганглиозидами. Менее 20% меланомных клеточных линий могут быть лизированы моноклональными антителами к GM2 и комплементу. Поэтому для получения клинически значимого результата необходимо индуцирование образования антител против других ганглиозидов. В этой связи очевидна целесообразность использования поливалентных вакцин на основе нескольких ганглиозидов.

Другим оригинальным подходом является использование вакцин, содержащих антиидиотипические моноклональные антитела, которые имитируют ганглиозиды. Предпринимаются также попытки комбинированного использования этих конъюгатов и антидиотипических вакцин. Этот способ активной специфической иммунотерапии проходит предклинические и клинические испытания.

## Пептидные вакцины

Современные биотехнологические методы позволяют получать синтетические опухолеассоциированные антигены в необходимых количествах.

Первая вакцина на основе синтетических пептидов содержала белки, представленные основными HLA подтипами [19]. К сожалению, этот подход имел серьезный недостаток, связанный с короткой полужизнью пептидов и их способностью связываться с молекулами HLA in vivo. Повышение иммуногенности этих пептидов может быть достигнуто путем прямого их введения в лимфатические узлы и селезенку. Имеются убедительные экспериментальные доказательства того, что пептиды, представляемые иммунной системе в течение нескольких дней, являются высокоиммуногенными. По этой причине проводятся исследования интранодального введения пептидов, в том числе с костимулирующими факторами (GM-CSF).

Одним из первых было проведено исследование MAGE-3, являющегося пептидом, рестриктивным HLA-A1 гаплотипу [16]. Лечебный эффект был зарегистрирован у 6 из 19 больных. Это исследование убедительно показало, что синтетические пептиды являются безопасным и перспективным методом вакцинотерапии. Цитотоксичность Т-лимфоцитов против меланомных клеток обратно коррелирует с экспрессией антигена в тканях меланомы. У больных с прогрессированием на фоне вакцинотерапии наблюдались варианты с потерей антигена, что позволяет предположить возможность иммуноселекции опухолевых клонов на фоне вакцинации [11].

Ряд исследований был выполнен в Национальном институте рака (США) по изучению пептидов, полученных из меланомного дифференцирующего антигена gplOO. Первоначально лечение проводилось HLA-A2 + пациентам с помощью нативного пептида, но в последующем другая группа больных получала лечение белком, в котором изменена одна аминокислота. Этот пептид имеет аффинность к HLA-A*201 выше, чем нативный, что послужило основанием предполагать возможно большую индукцию Т-лимфоцитарного ответа [20]. После введения ИЛ-2 в периферической крови эти Т-лимфоциты не обнаруживались, но лечебный эффект наблюдался, что позволило предположить их миграцию в места локализации антигена.

Было также проведено несколько клинических исследований, в которых предпринимались попытки иммунизировать больных меланомой с помощью белков, полученных из раково-тестикулярных антигенов или дифференцирующих антигенов.

Вакцины на основе синтетических пептидов считаются одним из наиболее интересных методов иммунотерапии и активно изучаются в клинике.

## Вакцины на основе белков теплового шока

В последние несколько лет большое внимание, с точки зрения возможности генерирования противоопухолевого иммунного ответа, уделяется белкам теплового шока (heat-shock proteins). Эти белки являются устойчивыми внутриклеточными молекулами, которые, как установлено, несут потенциально иммуногенные пептиды [25]. Известно, что белки теплового шока играют важную роль в индукции иммунного ответа, механизм, лежащий в основе их действия, пока неизвестен. Одна из гипотез предполагает специфическое связывание этих белков на поверхности антигенпрезентирующих клеток с последующим эндоцитозом и представлением эндосомы посредством МНС класса Ш [4].

В ряде клинических исследований уже изучался подобный подход, в том числе при меланоме. При этом из удаленной опхуоли выделялись белки теплового шока (в первую очередь HSP96) и вводились внутрикожно. Как показали результаты, этот метод безопасен и способен индуцировать противоопухолевый иммунный ответ. В настоящее время предпринимаются попытки комбинированной вакцинации на основе рекомбинантного белка теплового шока (HSP70) совместно с тиразиназой gp 100.

## ДНК вакцины

Иммунизация плазмидой ДНК, которая кодирует антиген из меланомной клетки, является одним из новых способов индукции образования антител и Т-клеточного ответа. Плазмида вводится в кожу или мышцу путем инъекции, где индуцирует локальную воспалительную реакцию, и в последующем захватывается профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Как антиген попадает в антигенпрезентирующую клетку, точно неизвестно.

Этот вид вакцинотерапии имеет ряд достоинств [24]:

- ДНК легко получать в больших количествах,
- наличие комплементарной ДНК полной длины обеспечивает множественные потенциальные эпитопы и поэтому позволяет избегать необходимости МНС-рестрикции.

В эксперименте показано, что иммунизация мышей ксеногенной (человеческой) ДНК-вакциной, кодирующей gplOO, gp75, TRP-1 и TRP-2, приводит к защите от сингенной мышиной меланомы В16, а также сопровождается быстрой и распространенной депигментацией шерсти[29].

В клинических исследованиях при инфекционных заболеваниях ДНК-вакцинация оказалась безопасной и высокоэффективной с точки зрения развития иммунного ответа при малярии.

В настоящее время проводятся исследования, в которых больные с меланомой иммунизируются ДНК-кодированными антигенами (тирозиназа и gplOO).

Вариантом ДНК-вакцинации считается использование рекомбинантных вирусных вакцин и минигенных вакцин. Рекомбинантные вирусы (poxvirus, adenovirus) изготавливаются таким образом, что содержат разные антигены меланомных клеток. Эта методика имеет преимущества, связанные с иммуногенными свойствами вирусных векторов. Основную проблему представляют предсуществующая или генерированная иммуногенность к самому вектору. Это особенно важно при повторных иммунизациях. Выходом из положения является использование «голой» ДНК.

На предклиническом этапе изучаются также так называемые минигенные вакцины, которые содержат только ДНК, кодирующие эпитоп, представляющий иммунологический интерес. Эта стратегия считается весьма перспективной, так как использует преимущества как ДНК, так и пептидных вакцин.

### Вакцина на основе дендритных клеток

Дендритные клетки костномозгового происхождения играют ключевую роль в индукции иммунного ответа. Они характеризуются высокой экспрессией HLA и костимулирующих молекул с одновременной цитокиновой секрецией, оптимальной для активации Т-клеток.

Получение дендритных клеток в больших количествах in vitro сейчас стало возможным благодаря использованию цитокинового «коктейля», добавляемого для дифференцировки мононуклеарных клеток периферической крови. Полученные таким образом дендритные клетки могут быть нагружены антигеном в форме пептида или опухолевого лизата и реинфузированы пациенту. Возможна также нагрузка дендритных клеток опухолевой РНК. Одними из первых F. Nestle и соавт. [ 17] и B. Thurner и соавт. [26] использовали этот вид вакцинотерапии.

В первом исследовании применялись незрелые дендритные клетки, нагруженные пептидом или опухолевым лизатом, что позволило добиться объективного лечебного эффекта у 5 из 16 больных. Во втором исследовании у больных диссеминированной меланомой использовались зрелые дендритные клетки, нагруженные пептидом MAGE-3A1.

Дизайн исследования базировался на данных in vitro, показавших, что зрелые клетки лучше стимулируют ответ Т-хелперных клеток и более резистентны к иммуносупрессивному эффекту цитокинов (например, продуцируемому некоторыми опухолями интерлейкину-10). В этом исследовании отмечен клинический эффект у 6 из 11 больных, включая полное исчезновение отдельных метастазов в коже, печени, легком и лимфатических узлах. Показана также способность нагруженных пептидом зрелых дендритных клеток потенцировать цитотоксичность предшественников Т-лимфоцитов. Хотя результаты этих исследований представляются весьма обнадеживающими, их следует интерпретировать с осторожностью, так как большинство эффектов были смешанными, а число пациентов, включенных в исследование, ограничено.

Позже F. Nestle и соавт. [18] выполнили клиническое исследование у 30 больных меланомой. Больные с HLA-серотипом HLA-A1 получали лечение соответствующими пептидами, полученными из MAGE-1 и MAGE-3 антигенов; больные с серотипомНЬА-А2+ получали лечение пептидами изMe1an-A/MAPЛ"-1, gplOO и тирозиназы; больные, экспрессировавшие HLA-B44, получали лечение пептидами, полученными из MAGE-3, и тирозиназы. Объективные лечебные эффекты были зарегистрированы у 27% больных (8 из 30), включая полный регресс у 3 и частичный - у 5. Это исследование представляется наиболее важным из опубликованных по использованию дендритных клеток при меланоме.

Альтернативным методом получения и дифференцировки дендритных клеток является их экспансия in vivo. Для этого изучается ряд молекул - FLT-3L или FLT-3L. Введение больным опухолевого антигена после in vivo экспансии дендритных клеток рассматривается в качестве очень перспективного метода биотерапии.

## Рекомбинантные вирусные вакцины

Рекомбинантные вирусные вакцины (аденовирусы) могут использоваться для доставки меланомных антигенов. Эти вирусы имеют очень высокую адъювантную активность, но нейтрализующие антитела могут блокировать этот тип вакцины.

С аналогичной целью использовались также на животных моделях отдельные линии бактерий сальмонеллы и листерии. Листерия представляется наиболее перспективной для доставки антигена для HLA класса I и II (активация CD4 и CD8). Другим преимуществом этих вакцин является возможность перорального применения. Этот подход в настоящее время оценивается в клинических исследованиях по I и II фазах.

Для повышения эффективности вакцин используются различные адъюванты: BCG, C. parvum, alum, компоненты бактериальных стенок и др. Механизм их действия заключается в индуцировании местной воспалительной реакции с активацией «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток, цитокинов, Т- и В-лимфоцитов.

Очень перспективным в качестве адъюванта считается гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который обладает способностью потенцировать выживание и экспансию дендритных клеток [5].

Наблюдаемый в последнее время всплеск интереса к вакцинотерапии злокачественных опухолей не случаен. Он связан со значительными успехами в области генетики, молекулярной биологии, иммунологии, которые углубили современные представления об иммунологии опухоли, механизмах канцерогенеза и регуляции опухолевого роста и подтвердили перспективность развития активной специфической иммунотерапии.

Предклинические модели и клинические исследования показывают, что использование вакцинотерапии представляется оптимальным после максимального хирургического удаления опухолевых клеток, т.е. с адъювантной целью. Кроме того, в связи с гетерогенностью экспрессии опухолевых антигенов в меланомах у разных больных и даже в разных клетках в одном метастазе, существенного прогресса от этого метода можно ожидать после достижения иммунного ответа против нескольких антигенов одновременно. Поэтому весьма перспективно использование в первую очередь поливалентных вакцин.

Большую сложность в проведении клинических исследований по вакцинотерапии представляет определение конечных целей. Большинство пациентов в такие исследования попадают уже после проведения лечения различными методами, имея несомненные признаки иммуносупрессии. Очевидно, что иммунотерапия должна быть более эффективна у больных с небольшой опухолевой массой, например, после хирургического лечения в случае высокого риска рецидива заболевания. Выполнение таких исследований с конечной целью оценки времени до прогрессирования или выживаемости требует большого числа больных и длительного времени наблюдения. Это оправдано в том случае, если результаты лечения больных с местнораспространенными или метастатическими формами рака по II фазе показали высокую клиническую активность метода. Между тем, очевидно, что эффективность вакцинотерапии ниже у больных, обычно включаемых в исследования по II фазе. Это чрезвычайно затрудняет выбор кандидатов для III фазы, так как отсутствие эффективности при распространенных формах не означает отсутствие эффекта при применении с адъювантной целью.

Таким образом, в начале XXI века вакцинотерапия меланомы, как и 70 лет назад, по-прежнему остается очень перспективным, но по-прежнему экспериментальным методом лечения.

**Литература**

*l.Boon T.,CoulieP.G,, Van detlEynde B.* Tumor antigens recognized by Tcells // Immunol. 1997. -Vol. 18.-P. 267-268.

2. *BystrynJ., Oratz R., Henri M. etal.* Preparation and characterization of a polyvalent human melanoma antigen vaccine / / J. Biol. Res. Med. - 1986. - Vol. 5. - P. 211-224.

3. *Bystryn J., Oratz R., Shapiro R. et at.* Phase III, double-blind, trial of a shed polyvalent melanoma vaccine in stage 1ll melanoma // Proc. Amor. Soc. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 17. - P. 434a (abstr).

4. *Castellino F., Boucher P.E., Eichelberg K. et al.* Receptor-mediated uptake of antigen/ heat shock protein complexes results in major histocompatibility complex class I antigen presentation via two distinct processing pathways // J. Exp. Med. - 2000. -Vol. 191. - P. 1957-1964.

5. *Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D., BanchereauJ.* GM-CSFandTNF-alpha co-operate in the generation of dendritic Langerhans cells // Nature. - 1992. - Vol. 360. - 258 p.

6. *DranofjG.Jaffee E., Lazenby A. etal.* Vaccination with irradiated tumour cell engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumour immunity // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1993. - Vol. 90. - P. 3539-3543.

7. *Helling F., Zhang S., Shang A. et al.* GM2-KLH conjugate vaccine: increased immunogenicity in melanoma patients after administration with immunological adjuvant QS-21 / / Cancer Res. - 1995. - Vol. 55. - P. 2783-2788.

8. *Hersey P.* Evaluation of vaccinia viral lysates as therapeutic vaccines in the treatment of melanoma//Ann. NY Acad. Sci,- 1993. - Vol. 690. - P. 167.

9. *Hsueh E.C., Famatiga E., Gupta R.K. et al.* Enhancement of complement-dependent cytotoxicity by polyvalent melanoma cell vaccine (CancerVax): correlation with survival // Ann. Surg. Oncol. - 1998. - Vol. 5. - P. 595.

10. *Huang A., Golumbek P., Ahmadzadeh M. et al.* Role of bone marrow derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens / Science. - 1994. -Vol. 264. - P. 961-965.

\\.*JagerE.,RinghofferM.,AltmannsbergerM. etal.* Immunoselection in vivo: independent lossofMCH class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma // Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 71(2). - 142 p.

12. *Kawakami Y., Rosenberg S.A.* Immunobiology of human melanoma antigens MART-1 and gp 100 and their use for immuno-gene therapy / Int. Rev. Immunol. - 1997. - Vol. 14. - P. 173.

13. *Livingston P.O., Wong G.Y.C., Adluri S. et al.* Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside / / J.Clin. Oncol.- 1994.-Vol. 12.-P. 1036-1044.

14. LotzeM., DallalR.M., Kirkwood J.M., Flickinger J.C. *Cutaneous melanoma / / Cancer.* Principles & Practice of Oncology / Eds. V. DeVita, S.Hellman, S.Rosenberg. 6th Ed. -Philadelphia: Pillincott Williams & Wilkins, 2001. - P. 2012-2069.

15. *Maeurer M.J., Hard S., Martin D. et al.* Cytolytic T-cell clones define HLA-A2 restricted human cutaneous melanoma peptide epitopes-correlation with T-cell receptor usage // Cancer (Philad.). - 1995. - Vol. 2. - 162 p.

16. *Marchand M., Weynants P., Rankin E. etal.* Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3 / / Int. J. Cancer. - 1995. - Vol. 63. - 883 p.

17. *Nestle F .0.,Alijagic S., Gilliet M. et al.* Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumour lysate-pulsed dendritic cells // Nat. Med. - 1998. -Vol. 4. - P. 328-332.

18. *Nestle F.O., Burg G., Dummer R.* New perspectives on immuno-biology and immunotherapy of melanoma / / Immunol. Today. - 1999. - Vol. 20. - P. 5-7.

19. *Pardoll DM.* Cancer vaccines // Nat. Med. - 1998. - Vol. 4. - P. 525-531.

20. *Parkhurst M.R., Salgaller M.L., Southwood S., et al.* Improved induction of melanoma-reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gplOO modified at HLA-A*0201-binding residues. / / J . Immunol. - 1996. - Vol. 157. - 2539 p.

21. *Restifo N., Sznol M.* Cancer vaccines // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed. / Eds. V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg; Chapter 61. - P. 3023-3043. - Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

22. *Reynolds S.R., Celts* £., *Sette A. et al.* HLA-independent heterogeneity of CD8+ T cell responses to MAGE-3, Melan-A/MART-1, gplOO, tyrosinase, MC1R, and TRP-2 in vaccine-treated melanoma patients / / J . Immunol. - 1998.-Vol. 161. - P. 6970-6976.

23. *Rosenberg S.* Principles of cancer management: biologic therapy / / Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5th ed. / Eds. V. DeVita, S. Hellman, S. Rosenberg; Chapter 18. - P. 349-373. - Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

24. *Sato Y., Roman M., TigheH. etal.* ImmunostimulatoryDNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization // Science. - 1996. -Vol. 273. - P . 352-354.

25. *Srivastava P.K., Udono H.* Heat shock protein-peptide complexes in cancer immunotherapy // Curr. Opin. Immunol. - 1994. - Vol. 6. - P. 728-732.

26. *ThurnerB., Haendle L.Roder C. et al.* Vaccination with mage-3Al peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma / / J . Exp. Med. - 1999. - Vol. 190. - P. 1669-1678.

27. *Vile R.,Souberbielle B., DalglelshA.G.* Tumor Vaccines. P. 157-191 // Immunotherapy in cancer / Eds. M. Gore and P. Riches. - London, 1996. - 291 p.

28. *Wallack M.K., Sivanandham M., Balch CM. et al.* Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial / / J. Amer. Coll. Surg. - 1998.-Vol. 187.-P. 69.

29. *Wolchok J.D., Livingston P.O.* Vaccines for melanoma: translating basic immunology into new therapies / / The Lancet Oncology. - 2001. - Vol. 2. - P. 205-211.

30. *Zhang S., Cordon-Cardo C, Zhang H.S. et al.* Selection of tumour antigens as targets for immune attack using immunuhistochemistry: I. Focus on gangliosides // Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 73. - P. 42-49.

# Часть VIII
# РАК ШЕЙКИ МАТКИ

# Глава 1
# Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки

*К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов*

Папилломавирусы человека (human papillomaviruses, HPV) составляют своеобразную группу ДНК-содержащих вирусов, характеризующихся тропизмом к эпителию и вызывающих субклинические формы инфекции, которая, однако, может приводить к такому серьезному последствию, как рак шейки матки (РШМ) [1, 12]. Поэтому неслучайно одним из важнейших достижений в изучении этиологии рака принято считать установление факта причинной связи между HPV-инфекцией и РШМ [12]. Это открытие по своей значимости находится в одном ряду с обнаружением роли табакокурения при раке легкого, а также роли хронической вирусной инфекции при гепатитах В (HBV) и С (HCV) в этиологии первичного рака печени. Как и в отношении заболеваний, обусловленных HBV и HCV, предпринимаются серьезные усилия, направленные на поиск новых методов диагностики HPV и создание эффективных профилактических и лечебных вакцин против данной группы вирусов [14].

В настоящее время в мире ежегодно регистрируется до 500 000 новых случаев РШМ. Большинство из них приходится на развивающиеся страны, тем не менее, РШМ остается серьезной проблемой и для индустриально развитых стран. Так, например, в Англии выявляется 13,7 случаев РШМ на 100 000 женщин, причем 5 из них заканчиваются смертельным исходом. В США заболеваемость РШМ составляет 8,3 на 100 000, что составляет 14 000 новых случаев и 5 000 смертей в год [28].

Хотя вариации встречаемости РШМ могут быть частично объяснены географическими различиями и некоторыми другими факторами риска, главную роль в снижении заболеваемости в развитых странах играет внедрение скрининговых программ. Данный факт еще раз подчеркивает тесную связь РШМ с HPV-инфекцией. Сегодня имеющаяся совокупность эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет однозначно утверждать, что РШМ относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, которая передается половым путем [12]. Заметим, что при РШМ в 90-100% случаев в опухолевом материале обнаруживается ДНК HPV, в то время как инфицированность в популяции здоровых женщин не превышает 5-20% [12]. Исследования последних лет показали, что 95% неоплазм шейки матки содержат разновидности HPV, принадлежащие к так называемым типам «высокого риска» (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 и HPV45) [26].

Не вызывает сомнений, что вывод об этиологической роли HPV при РШМ имеет не только важное теоретическое, но также и непосредственное практическое значение.

Во-первых, становится актуальным формирование групп риска, в которые, прежде всего, должны попадать постоянные носительницы HPV-инфекции, а разнообразные социально-экономические факторы, которым ранее придавали ведущую роль, должны рассматриваться как второстепенные.

Во-вторых, основные превентивные меры должны быть направлены на борьбу с HPV-инфекцией, и именно в этом контексте следует рассматривать внедрение в данную область современных технологий.

Следует подчеркнуть, что несмотря на высокую потенциальную опасность, HPV являются условными патогенами. Носительство HPV свидетельствует не о злокачественном процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего. Факторы, модифицирующие патогенность HPV и, как следствие, провоцирующие опухолевый рост у инфицированных женщин, остаются неизвестными [15,39). Диагностика HPV-инфекции обладает высокой клинической значимостью, так как позволяет очертить группу онкологического риска, т.е. выявить среди здоровых женщин тех, кому в первую очередь необходимо проведение активных, комплексных мер, направленных на профилактику и раннюю диагностику РШМ.

## Классификация HPV

К настоящему времени изолировано свыше 80 различных типов HPV. Характерной особенностью папилломавирусов является высокая молекулярная гетерогенность, которая прослеживается между изолятами различных этнических групп, в пределах популяции и даже у одного и того же индивидуума [23]. Принято считать, что HPV-изолят распознается как новый или независимый тип, если нуклеотидная последовательность генов Е6, Е7 и L1 имеет менее 90% гомологии с соответствующими генами любого известного типа HPV. Различия в пределах 2-10% соответствуют подтипу, а < 2%-варианту HPV-типа [10].

Все папилломавирусы человека разделяют на «кожные» и «слизистые» [16]. К первой относится большинство типов HPV (около 20), ассоциированных с epidermodysplasia verruciformis (например, HPV-5, -8), и еще около 15 типов, которые связаны с другими кожными патологиями, в частности бородавками (например, HPV-1, -2) [18]. Среди папилломавирусов, инфицирующих слизистые оболочки, широко известны типы, индуцирующие папилломатоз ротовой полости (например, HPV-7, -2), назофарингеальные неоплазии (например, HPV-13, -30). Однако наибольший научный и практический интерес представляет группа слизистых HPV, преимущественно инфицирующих аногенитальную область (свыше 30 типов). Аногенитальные HPV принято разделять на вирусы «низкого» и «высокого» онкогенного риска. HPV «низкого риска» (например, HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44) обычно ассоциированы с доброкачественными экзофитными генитальными бородавками, тогда как HPV «высокого риска» (HPV-16, -18, -31, -33, -39, -45, -52, -56, -58) обнаруживаются в 95-100% преинвазивныхи инвазивных форм рака шейки матки (РШМ) [23, 26, 51, 55, 58].

## Структурные и функциональные особенности генома HPV

Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам и входят в семейство Papovaviridae. Геном HPV представлен кольцевой двухцепочечной ДНК протяженностью 7200-8000 пар оснований и разделен на три функционально-активных региона: LCR (longcontrol region), early (E) и late (L). Область LCR участвует в регуляции транскрипции вирусных генов. Регион Е включает гены Е1.Е2, Е4, Е5, Е6, Е7, которые кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации. Гены L1 и L2 региона L кодируют структурные белки вирусного капсида [23, 49] (рис. 8.1.1 А). Показано, что в нормальной клетке геном HPV находится в эписомальной форме, тогда как интеграция HPV-ДНК в хромосомы клетки-хозяина приводит к опухолевой прогрессии клеток цервикального эпителия (рис. 8.1.1В) [2, 58].

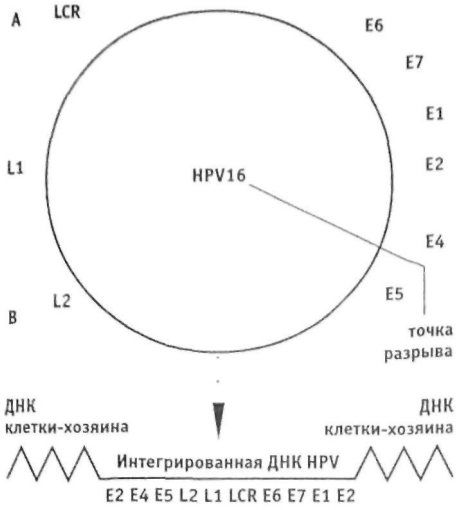



Рис. 8.1.1. Структура папилломавируса в свободной (А) и интегрированной форме.

Ведущая роль в канцерогенном цессе принадлежит белкам Е1, Е2, Е6 и Е7 [2,46]. По-видимому, процесс реализации туморогенного потенциала HPV состоит из нескольких последовательных генетических событий. Вероятно, в качестве инициирующего фактора выступают мутации в различных участках гена Е1, который в норме отвечает за эписомальный статус HPV-ДНК. В результате повреждения Е1 происходит интеграция генома HPV в хромосомы клетки-хозяина. Процесс встраивания генома HPV может сопровождаться инактивацией еще одного вирусного гена - Е2. В результате потери функциональной активности гена Е2 увеличивается экспрессия генов Е6 и Е7, которые непосредственно запускают процессы опухолевой трансформации. Онкогенные свойства продуктов Е6 и Е7 обусловлены их способностью образовывать комплексы с негативными регуляторами клеточного роста - белками р53 (для Е6) и Rb (для Е7). Существенно, что белки Е6 и Е7 разных типов HPV могут отличаться друг от друга по своим биохимическим свойствам и трансформирующему потенциалу.

Остановимся несколько более подробно на характеристике белков HPV и их роли в канцерогенном действии на клетки эпителия шейки матки [35].

Белок Е6 HPV-16 состоит из 151 аминокислоты и инициирует ряд важных процессов, способствующих клеточной иммортализации. Поскольку Е6 является одним из наиболее ранних генов, экспрессирующихся в ходе HPV-инфекции, он создает условия для более интенсивной продукции вирусных частиц в клетке. Эти изменения внутриклеточной среды включают подавление апоптоза вследствие деградации белка р53, ингибирование транскрипции ряда клеточных генов, а также удлинение продолжительности жизни клеток за счет активации теломеразы.

Белок Е7 играет наиболее важную роль в трансформации клеток. Е7 представляет собой ядерный белок, состоящий из 98 аминокислот и содержащий два казеинкиназных сайта фосфорилирования сериновых остатков (в 31 и 32 положениях). Молекула белка разделена на три домена, различающихся по степени сродства к аденовирусному белку Е1 А. Описаны различные пути взаимодействия Е7 с клеточными белками. Многие из этих белков относятся к факторам, регулирующим клеточное деление. Е7 ускоряет переход G1 —S и взаимодействует с белками семейства RB-супрессора (Rb, р 107, р 130), деацетилазами гистонов, транскрипционным фактором АР-1, циклин-зависимыми киназами и CDK-ингибиторами. Эти взаимодействия объясняют способность Е7 стимулировать пролиферацию клеток, а также вызывать их иммортализацию.

Белок Е5 HPV-16 невелик по размеру (84 аминокислоты) и представляет собой гидрофосфатную молекулу, локализованную в клеточной мембране. Белки Е5, выделенные из клеток человека и животных, отличаются по своей трансформирующей активности. Вследствие гидрофобной природы Е5 его очистка весьма затруднительна,

и это его свойство ограничивает возможности создания эффективного антигена против данного белка.

Белки Е1 и Е2 играют существенную роль в репликации вирусных частиц. Именно эти белки определяют число копий вируса в клетке хозяина. Однако механизм транскрипционного контроля синтеза самих Е1 и Е2 остается невыясненным.

Итак, биологические свойства и молекулярная структура HPV-белков изучены достаточно полно, тем не менее конкретные пути реализации канцерогенного эффекта вируса требуют еще дальнейшего уточнения.

Известно, что как канцерогенные, так и неканцерогенные типы HPV стимулируют клеточную пролиферацию, причем этот эффект осуществляется по весьма сходным, но не идентичным механизмам. Кроме того, степень сродства Е7 к Rb и Е6 в отношении p53 значительно выше у белков, выделенных из канцерогенных типов HPV. Углубленное изучение различий между двумя принципиально различными типами HPV может дать ключ к разгадке механизма канцерогенного действия вирусов данной группы, а также проблемы вирусного канцерогенеза в целом.

## Патогенез и клинические проявления генитальной HPV-инфекции

Основной путь передачи генитальной HPV-инфекции - половые контакты [47]. Попадая в организм, HPV локализуется в базальном клеточном слое эпителия, который представляет собой популяцию делящихся клеток. По мере эпителиальной дифференциации геном папилломавирусов проходит все стадии продуктивной инфекции. Этот процесс завершается в зрелых кератиноцитах. Такая форма инфекции приводит к цитопатическим эффектам, проявляющимся в форме коилоцитоза, остроконечных кондилом и т.д. [7,47, 54]. Как показывают многочисленные эпидемиологические исследования, в большинстве случаев наблюдается достаточно длительная персистенция HP V ДНК в клетках базального слоя эпителия [23]. Дальнейшая динамика HPV-инфекции может заключаться либо в ее регрессии, т.е. элиминации вирусного пула клеток, либо, наоборот, в прогрессии, сопровождающейся включением HPV-ДНК в клеточный геном и появлением характерных для злокачественной трансформации морфологических изменений эпителия.

В практической медицине принято различать клиническую, субклиническую и латентную формы генитальной HPV-инфекции [23,48,52,54]. Клиническая форма HPV-инфекции характеризуется четко выраженной картиной поражения эпителия генитального тракта и легко диагностируется при простом визуальном осмотре. К типичным морфологическим проявлениям HPV-инфекции относят злокачественные новообразования, а также остроконечные и гладкие кондиломы, расположенные в области шейки матки, вагины, вульвы или ануса [48, 55, 58]. Субклиническая HPV-инфекция, как правило, не выявляется при визуальном обследовании, однако соответствующие изменения эпителия обнаруживаются посредством цитологического и гистологического обследований [7, 21 ]. И, наконец, латентная форма HPV-инфекции выявляется только с помощью молекулярно-генетических методов [34, 57].

## Лабораторная диагностика HPV-инфекции

Длительное время единственным методом ранней диагностики папилломавирусов являлось цитологическое исследование, основанное на поиске характерных ДЛЯ

HPV-ннфекцин цитологических изменений эпителия, таких как коилоцитоз, дискератозит.д. [7, 21). Однако подобный подход зачастую дает ошибочные результаты, отличается высоким субъективным компонентом и не выявляет латентные формы HPV-инфекцпп [21, 32, 48]. В целом, диагностика HPV стала достоверной лишь с появлением методик, основанных на детекции нуклеиновых кислот - гибридизации ДНК и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

## Методы детекции HPV на основе гибридизации ДНК

В зависимости от целей и возможностей лабораторий широко применяются различные техники гибридизации, такие как Саузерн-блот, дот-блот, in situ, filter in situ и т.д. [17, 57]. Все они основаны на использовании HPV-ДНКв качестве молекулярного зонда, предварительно меченного радиоактивной или биохимической меткой.

Бесспорными преимуществами в детекции HPV обладает метод Саузерн-блот гибридизации. По сравнению с другими, этот метод характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и информативностью [57]. При осуществлении Саузерн-блота клеточная ДНК обрабатывается специфическими эндонуклеазами рестрикции, и полученные фрагменты с помощью электрофореза разделяются в агарозном геле. После денатурации ДНК переносится на мембрану, которая в дальнейшем гибридизуется с меченым HPV-зондом. При оптимальном подборе специфических зондов и условий гибридизации можно получить сведения о физическом статусе HPV-ДНК в клетке, типах HPV, филогенетической взаимосвязи папилломавирусов и т.д. [10, 30, 32, 57]. Недостатками данного метода являются трудоемкость и длительность выполнения процедуры, а также необходимость использования относительно больших количеств биологического материала для анализа. Эти факторы затрудняют использование Саузерн-блот гибридизации для рутинной диагностики и решения задач скрининга.

Гибридизация in situ позволяет установить топографическую взаимосвязь между вирусом и тканью, так как является единственным методом, который не разрушает морфологию образца. Однако в сравнении с другими техниками, гибридизация in situ обладает недостаточной чувствительностью. По данным разных авторов, при использовании такого подхода частота выявления вируса в тканях с субклиническими признаками HPV-инфекции составляет от 0 до14% [48], в то время как по результатам Саузерн-блот гибридизации этот показатель достигает 36% [57]. При выполнении техники filter in situ клеточный материал (мазок, смыв) отпечатывается на мембране, денатурируется in situ и затем гибридизуется с меченым зондом. К сожалению, данная методика также проигрывает в чувствительности и специфичности по сравнению с остальными **[17, 57].**

Следует подчеркнуть, что методики, основанные на реакции гибридизации, менее чувствительны к контаминации, чем ПЦР-диагностика. Поэтому они являются методом выбора в тех условиях, когда правильная организация ПЦР-лаборатории невозможна, или когда положительные результаты ПЦР-теста вызывают сомнения.

## Методы детекции HPV на основе ПЦР

В течение последнего десятилетия лидирующее место в клинической диагностике HPV-инфекции заняли методы, основанные на проведении реакции ПЦР, что связано с ее высокой разрешающей способностью, технической простотой и быстротой данной процедуры [8, 36].

Первоначально для ПЦР использовались типо-специфические (TS) праймеры, которые амплифицировали ДНК-последовательности строго определенного типа HPV. Более поздние разработки объединяли несколько пар праймеров в одной реакции амплификации [37]. Многочисленные результаты подтвердили высокую чувствительность данных тест-систем, особенно для «онкогенных» типов HPV [47]. Однако TS-ПЦР охватывает относительно узкий спектр разновидностей HPV, поэтому ее применение имеет определенные ограничения.

Для скрининговых и эпидемиологических исследований более эффективны ПЦР-методы, в которых используются консенсусные (или «общие») пары праймеров [34]. С помощью таких праймеров можно выявлять широкий спектр HPV-генотипов, включая новые, неидентифицированные типы. Наиболее часто используются консенсусные праймеры MY09/11, соответствующие высококонсервативному региону L1 генома HPV [34]. Они состоят из смеси 25 пар праймеров с несколькими вырожденными нуклеотидами в каждом, что позволяет обнаруживать десятки типов папилломавирусов. Праймеры GP5/6, напротив, имеют фиксированную нуклеотидную последовательность, но тем не менее выявляют не менее 27 типов HPV. Согласно данным сравнительного анализа, частоты выявления HPV-последовательностей в МУ09/11-ПЦР и GP5/6-ПЦР почти эквивалентны, но смешанные инфекции в 1,5 - 2 раза чаще диагностируются с праймерами MY 09/11 [56].

### Клиническая значимость HPV-тестов

Молекулярно-генетический скрининг HPV имеет важную клиническую значимость, так как детекция HPV помогает выделить группы женщин с высоким риском развития РШМ [11, 17, 38]. Для решения этой задачи необходимо не только само по себе выявление папилломавирусов, но и осуществление HPV-генотипирования, позволяющего дифференцировать папилломавирусы «высокого» и «низкого» риска [9, 18]. Известно, что частота возникновения РШМ у женщин, инфицированных HPV «высокого риска», возрастает в среднем в 30 раз по сравнению с незараженной HPV популяцией, поэтому данный контингент обследуемых требует особенно пристального мониторинга [18,45]. Выявление HPV «низкого риска» имеет преимущественно вспомогательное значение, так как данные типы папилломавирусов ассоциированы с кондиломатозом, папилломатозом и другими доброкачественными изменениями цервикального эпителия. При наличии у пациентки HPV «низкого риска», индуцирующих четко очерченную клиническую картину повреждения, требуется назначение соответствующего лечения. Напротив, асимптоматические микроскопические повреждения, обусловленные HPV данного типа, не нуждаются в лечении, так как в большинстве случаев они регрессируют самопроизвольно [20].

В настоящее время HPV-тестирование широко применяется в скрининговых программах по профилактике и ранней диагностике РШМ, предполагающих обязательное сочетание морфологических и генетических методов исследования. Следует заметить, что решающее значение обычно придается результатам молекулярно-биологических тестов [9, 45, 56]. Согласно проспективным исследованиям, признаки ранних предраковых изменений развиваются не менее чем у 15-50% женщин, продемонстрировавших положительный HPV-тест на фоне нормального цервикального эпителия, причем время морфологической трасформации измеряется всего несколькими годами или даже месяцами [18, 20, 52].

Одним из важнейших аспектов тестирования HPV у человека является вопрос об экономической эффективности подобного скрининга. Естественно, что ресурсы

на организацию программ любого скрининга ограниченны, поэтому исследованж жно быть организовано таким образом, чтобы обеспечить максимальную пользу для популяции в целом. Для того, чтобы убедиться в целесообразности осуществления такой программы, необходимо произвести детальный подсчет средств, затраченных как силами здравоохранения, так и женщинами, вовлеченными в исследование. Данный подход может дать более цельное представление о пользе, полученной в отношении продолжительности и качества жизни.

## Встречаемость HPV-инфекции за рубежом и в России

Согласно накопленным эпидемиологическим сведениям, встречаемость HPV в здоровых популяциях значительно варьирует в различных этнико-географических регионах и во многом определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими и гигиеническими стандартами. Как правило, локальные показатели инфицированное™ папилломавирусами тесно взаимосвязаны с таковыми для других генитальных инфекций (сифилиса, гонореи, хламидиоза, урогенитального микоплазмоза и т.д.) [3]. Согласно имеющимся эпидемиологическим сведениям, встречаемость HPV-инфекции среди женщин различных этнико-географических регионов варьирует от 5 до 40% [20, 31, 47]. Минимальная зарегистрированная частота инфицированности HPV (5%) наблюдается в Испании - стране с «низким риском» РШМ [39]. Этот показатель несколько выше на Филиппинах (9,2%). В Мексике, Бразилии, Марокко и Парагвае - странах с традиционно высокой заболеваемостью РШМ - 17,17,20,5,20% здоровых женщин соответственно являются носительницами HPV-инфекции [39, 40, 43]. В Аргентине и Гондурасе зараженность генитальными папилломавирусами достигает рекордных цифр и приближается к 40% [ 19, 53]. Несмотря на высокий социально-экономический и образовательный уровень, частота выявления HPV у здоровых женщин США составляет 26%, а у жительниц Канады - 21,8% [42]. Эти показатели в 1,5-2 раза превышают уровень HPV-инфицированности, отмечаемый в развитых европейских и азиатских странах, таких как Швеция (12,8%), Дания (15,4%) или Япония (10,7%) [22, 30, 33].

Большинство исследователей отмечают значительное разнообразие типов папилломавирусов, выявляемых в каждой отдельно взятой популяции [42]. Среди здоровых женщин, так же как и у больных РШМ, наиболее часто обнаруживается HPV-16. В 1,5-2 раза реже выявляется HPV-18. Суммарно, на долю HPV-16 и -18 приходится 45% от общего числа всех генитальных папилломавирусов. Среди прочих типов HPV, в Европе и США чаще других отмечают HPV-31, -33, -35, в совокупности составляющих около 8% от общей HPV-инфицированности, а также и HPV-6 и -11 (9%) [15]. Распределение HPV по типам подвержено определенным этнико-географическим колебаниям. Например, для стран Азии характерна относительно высокая встречаемость HPV-52 и -58 [27], в то время как на Филиппинах и в странах Латинской Америки несколько увеличена представленность HPV-45 [39]. Выявление региональных особенностей HPV-инфицированности крайне важно для оптимизации программ по диагностике и профилактике папилломавирусного носительства.

Несмотря на очевидную социальную значимость сведений о распространенности папилломавирусов, HPV-носительство в России практически не подвергалось объективным оценкам. Более того, в случае нашей страны даже приближенное прогнозирование картины HPV-эпидемиологии представляется крайне затруднительным. Действительно, с одной стороны, многие медико-социальные особенности Российской Федерации

(высокий образовательный уровень, общедоступность здравоохранения, активное планирование семьи, относительно поздний возраст первых родов и т.д.) сходны с таковыми в Европе и США. С другой стороны, хотя в отношении России абсолютно отсутствуют какие-либо научные сведения об особенностях репродуктивного поведения, косвенные факты указывают на высокий риск передачи генитальных инфекций [3]. Многочисленные газетные публикации и отдельные медицинские статьи справедливо упоминают тот факт, что обсуждение проблем сексуального воспитания долгое время считалось «неуместным» для образовательных, медицинских и научно-исследовательских сфер. Исследования, выполненные в соответствии с требованиями современной науки, стали появляться лишь совсем недавно. В частности, опросы небольших групп городских подростков показали низкий уровень знаний о репродуктивной гигиене, сочетающийся со значительным промискуитетом. Однако эти публикации не могут быть экстраполированы на все общество в целом, так как они концентрировались лишь на определенных категориях населения. Значительно более достоверными представляются выводы об игнорировании современных способов контрацепции, основанные на исключительно высокой частоте абортов в Российской Федерации [41]. Подобные факты косвенно свидетельствуют о пренебрежении к репродуктивному здоровью. Сочетание перечисленных особенностей позволяет предположить высокую встречаемость бессимптомных генитальных инфекций, включая HPV-носительство. Однако адекватные лабораторные исследования, посвященные этому вопросу, до сих пор не проводились, поэтому мы предприняли попытку оценить встречаемость HPV у здоровых женщин России на примере популяции Санкт-Петербурга. Наши исследования выявили достаточно высокую встречаемость HPV (29%), что указывает на высокую актуальность данной проблемы в отечественных условиях. Интересно, что многолетняя изоляция России практически не отразилась на распределении HPV по типам; действительно, представленность генотипов HPV у здоровых женщин Санкт-Петербурга в целом соответствует таковой в Европе [1, 6].

## Факторы риска HPV-инфекции

Зависимость генитальной HPV-инфекции от возраста описывают как «эпидемическую кривую» [47]. Быстрый подъем инфицированности папилломавирусами отмечается среди женщин 15-25 лет, т.е. в период начала половой жизни. У женщин старше 30 лет, как правило, наблюдается снижение встречаемости HPV [47]. Вероятно, молодые женщины более восприимчивы к HPV-инфекции, так как у них отсутствует специфический иммунитет; длительная персистенция вируса сопровождается формированием иммунного ответа, который обеспечивает элиминация HPV-инфицированных клеток.

Среди факторов риска HPV-инфекции наиболее часто отмечают особенности репродуктивного поведения [31, 47, 48, 55]. Несмотря на отдельные противоречия, большинство эпидемиологических исследований подтверждают наличие корреляции между числом половых партнеров и HPV-инфекцией среди молодых женщин [42]. Так, отмечено, что для шведских женщин в возрасте 19-25 лет этот показатель является единственным независимым фактором риска цервикальной HPV-инфекции [29), Подобная закономерность была также показана в выборке американских студенток. В то же время в работах, которые включали молодых женщин с низким промискуитетом, ассоциация между HPV-инфекцией и количеством половых партнеров не прослеживалась [42].

Среди других факторов, характеризующих сексуальное поведение, часто обращают внимание на возраст начала половой жизни. Ряд авторов отмечают, что женщины, которые вступали в половые контакты до 16 лет, имеют 2-кратно увеличенный риск HPV-инфекции по сравнению с теми, чей сексуальный опыт начался после 20 лет [47]. Подобная закономерность может быть отчасти связана с неполноценностью эпителия шейки матки у девочек-подростков. Однако, как и в случае с числом половых партнеров, взаимосвязь между возрастом начала половой жизни и HPV-инфекцией демонстрируется далеко не всеми авторами [29, 53|.

Существует мнение, что значимым фактором риска является временной интервал между первым половым контактом и моментом обследования. Данная зависимость была показана на примере женщин Дании. Пациентки, чей сексуальный опыт не превышал четырех лет, обнаруживали 9-кратно увеличенную встречаемость HPV по сравнению с теми, кто вел половую жизнь более 10 лет. Эти данные подтверждают гипотезу о постепенном формировании специфического иммунитета у женщин-носительниц [20,31,47).

Наши собственные исследования показывают, что HPV-инфекция часто наблюдается у женщин, анамнез которых характеризуется высоким числом контрацептивных абортов. По-видимому, подобная корреляция обусловлена взаимосвязью между злоупотреблением абортами и безответственным отношением к репродуктивному здоровью в целом [1,6].

## Лечение и профилактика HPV-инфекции и ее последствий

В настоящее время не существует эффективных методов лечения папилломавирусной инфекции как таковой. Лечебные мероприятия направлены главным образом на ликвидацию доброкачественных и предраковых образований, вызванных HPV. Однако рассмотрение этих вопросов выходит за рамки настоящего обзора. Остановимся лишь на одной из наиболее активно разрабатываемых проблем - создании вакцины против HPV. Принято обсуждать как терапевтические вакцины, направленные на излечение от уже существующей HPV-инфекции, так и профилактические вакцины, предотвращающие заражение вирусом. В модельных экспериментах, выполненных на животных, установлено, что иммунные реакции, образующиеся при естественном инфицировании клеток или при иммортализации клеток с помощью рекомбинантных капсидных белков, могут задерживать развитие вируса. При этом образуются антитела, способные специфически распознавать отдельные эпитопы белков HPV. Нейтрализующие антитела обнаружены также в сыворотке HPV-позитивных пациенток, хотя регрессия HPV-индуцированных повреждений эпителия не коррелирует с уровнем антител в крови. Все эти данные легли в основу разработки нескольких типов вакцин, которые в настоящее время проходят клинические испытания [4, 5, 14, 24, 50].

Разработанные профилактические вакцины против HPV основываются на иммунизации женщин вирусоподобными частицами (virus-like particles, VLPs) в надежде стимулировать выработку вирус-нейтрализующих антител. VLPs получают путем суперэкспрессии капсидного белка L2 или его коэкспрессии с белком L1, в результате чего образуются частицы, имитирующие инфекционный вирион. VLPs не содержат вирусной ДНК и не обладают инфекционностью или онкогенностью. Предварительные результаты I и II фаз клинических испытаний VLPs показали, что здоровые волонтеры хорошо переносят внутримышечное введение данной вакцины и отвечают выраженным повышением гуморального иммунитета на нее. Остается, однако, неясным, обна-

руживаются ли анти-VLP антитела в вагинальном секрете иммунизированных женщин, и предотвращает ли повышение титра антител вирусную инфекцию. Ответ на эти вопросы должны дать дальнейшие, более широкие испытания [14].

В случае создания терапевтических вакцин основное внимание уделяют их способности активировать клеточный иммунитет, нарушения которого, очевидно, играют важную роль в патогенезе HPV-индуцированных поражений эпителия шейки матки. Существенно, что многие иммунодефицитные состояния характеризуются увеличением частоты HPV-инфекций. Так, например, индивидуумы с генетически дефектным иммунитетом, больные СПИДом, а также пациенты, перенесшие трансплантацию органов, отличаются резко повышенным онкологическим риском в отношении HPV-ассоциированных опухолей [14].

Терапевтические вакцины применяются у HPV-положительных пациенток, для которых характерен высокий риск развития РШМ, а также у больных с уже имеющимися HPV-индуцированными поражениями эпителия шейки матки. Эти вакцины должны стимулировать иммунокомпетентные клетки к распознаванию и прямому связыванию вирусных белков, экспрессирующихся в инфицированных клетках эпителия. Инактивация вирусных белков предотвращает развитие повреждений шейки матки и способствует их излечению. Известно, что HPV-онкобелки Е6 и Е7 экспрессируются фактически во всех клетках РШМ, следовательно, они представляют удобную мишень для клеточной иммунной системы. Исходя из этого, большинство попыток создания терапевтических вакцин для лечения РШМ направлено на специфическое связывание и инактивацию белков Е6 и Е7. Не вдаваясь в детали разработки терапевтических вакцин против HPV и сравнительного анализа их эффективности, перечислим основные, наиболее перспективные пути поиска в данной области [14].

Пептидные вакцины основываются на свойстве определенных молекул (пептидов) связываться с детерминантами главного комплекса гистосовместимости (major histocopmatibility complex, MHC) и активировать Т-рецепторы $CD8^+$ Т-клеток, что повышает способность последних узнавать и инактивировать эпителиальные клетки, экспонирующие на своей поверхности белки Е6 и Е7 [44].

Белковые вакцины представляют собой очищенные вирусные белки, индуцирующие как выработку антител, так и иммунный ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. Вследствие быстрой деградации введенных иммуногенных белков для обеспечения стабильного иммунного ответа обычно необходимо использование адъюванта.

ДНК-вакцины создаются на основе так называемый «голой» плазмидной ДНК. Они характеризуются стабильностью, дешевизной и достаточно высокой эффективностью. При ДНК-вакцинировании используют внутримышечный, внутрикожный и внутривенный пути введения, причем все они ведут к захвату ДНК антиген-презентирующими клетками и увеличению экспрессии антигенов на их поверхности. Поскольку плазмидная ДНК легко модифицируется, в ее состав можно встраивать различные комбинации генов, кодирующих необходимые эпитопы, что позволяет повышать эффективность вакцины.

Кроме перечисленных выше подходов, перспективными оказались также некоторые другие варианты поиска терапевтических вакцин, такие как использование рекомбинантных вирусов, бактериальных векторов, дендритных клеток и модифицирование опухолевых клеток [13, 14]. Остановимся несколько подробнее на характеристике вакцин, приготовленных с использованием модифицированных клеток опухолей. В этом случае опухолевые клетки, полученные от пациенток, подвергают генетической модификации и возвращают тем же больным в качестве вакцины. Генетическая модификация чаще всего сводится к трансдукции опухолевых клеток генами иммуностимулиру-

юших цитокшюв (GM-CSF, интерлейкинов, $B_7$ и др.) [14,25). В условиях эксперимента, вакцинация мышей опухолевыми клетками, экепрессирующими гены интерлейкинов-2 и -12, приводила к увеличению числа специфических цитотоксических лимфоп; (ЦТЛ) и развитию противоопухолевого иммунитета. Недавно было показано, что использование в качестве вакцины Е7-экспрессирующих опухолевых клеток, трансфецированных геном GM-CSF, стимулировало активность Е7-специфичных ЦТЛ и увеличивало противоопухолевую иммунную защиту 114]. Однако сведения о лечебных эффектах генетически модифицированных опухолевых клеток пока противоречивы, поэтому данная стратегия применяется лишь в далеко зашедших случаях РШМ.

Итак, несмотря на то, что клинические испытания HPV-вакцин находятся в начальной стадии, рассмотрение совокупности результатов, накопленных в данном направлении, внушает определенный оптимизм. Создается четкое представление о том, что с углублением наших знаний о природе HPV и механизмах иммунного ответа против данного вируса, усилия по созданию вакцин в недалеком будущем позволят контролировать и успешно излечивать HPV-индуцированные повреждения и опухоли шейки матки.

Не следует забывать, что распространение HPV-инфекции подчиняется тем же закономерностям, которые характерны для других передающихся половым путем заболеваний. Отсюда следует, что многие меры профилактики HPV-инфекции носят социально-поведенческий характер. С другой стороны, сам факт HPV-инфицирования не является фатальным; рак шейки матки, даже если он возникает, развивается через довольно длительные, относительно неопасные фазы предрака и неинвазивного рака. Таким образом, тщательный мониторинг HPV-носительниц, по-видимому, позволит полностью избавиться от жизненно опасных последствий HPV-инфекции.

## Заключение

Выявление ассоциации между носительством папилломавирусов и увеличенным риском рака шейки матки является одним из самых главных практических достижений молекулярной онкологии. В настоящее время диагностика HPV внедрена в рутинную клиническую практику всех индустриально развитых стран, включая Россию. Проведение соответствующих скрининговых программ позволяет рационализировать превентивные усилия онкогинекологов. Помимо широкомасштабных мероприятий по детекции папилломавирусов, в мире проводятся клинические испытания профилактических и терапевтических HPV-вакцин. Можно надеяться, что успехи в данной области молекулярной медицины вскоре приведут к существенному снижению смертности от рака шейки матки.

Работа поддержана грантом Минпромнауки России (раздел «Медицина», тема №29 «Разработка технологий диагностики и лечения злокачественных новообразований»).

## Литература

1. *Александрова Ю.Н., ЛыщевА.А., Сафронникова Н.Р. и др.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопр. онкол. - 2000. - Т. 46, №2. - С. 175-179.

2. *Киселев Ф.Л.* Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения // Вопр. вирусол. - 1997. - Т. 42, №6. - С. 248-251.

3. *Тихонова Л.И.* Общий обзор ситуации с инфекциями, передаваемыми половым путем. Анализ заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации // Вести, дермат. венерол. - 1999. - №2. - С. 4-7.

4. Adams M., Borysiewicz L., Fiander A. et al. Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer // Vaccine. - 2001. - Vol. 19. - P. 2549-2556.

5. *Alexander K.A., Phelps W.C.* Recent advances in diagnosis and therapy of human papillomaviruses // Expert. Opin. Investig. Drugs. - 2000. - Vol. 9. - P. 1753-1765.

6. *Alexandrova Y.N., Lyshchov A.A., Safronnikova N.R. et al.* Features of HPV infection among the healthy attendants of gynecological practice in St. Petersburg, Russia / / Cancer Lett. - 1999.-Vol. 145.-P. 43-48.

7. *Barasso R.* Colposcopic diagnosis of HPV cervical lesions / / The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A (eds). - Lyon, France: IARC, 1992.-P. 67-74.

8. *Bauer H.M., Manos MM.* PCR detection of genital human papillomavirus / / Diagnostic Molecular Microbiology / D.H. Persing (Ed.) - Washington DC, 1993. - P. 407-419.

9. *Beral V., Day N.* Screening for cervical cancer: is there a place for incorporating tests for the human papillomavirus? / / The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (Eds) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 263-269.

10. *Bernard H.U., Chan S.Y., Manos MM. et al.* Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms / / J . Infect. Dis. - 1994. - Vol. 170.-P. 1077-1085.

11. *Bosch F.X., Manos MM., Munoz N. et al.* Prevalence of Human papillomavirus in cervical cancer - a worldwide perspective / / J. Nat. Cancer Inst. - 1995. - Vol. 87. - P. 796-802.

12. Bosch F.X.,Lorincz A., Munoz N. etal. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer / / J . Clin. Pathol. - 2002 - Vol. 55. - P. 244-265.

13. *Boursnell M.E., Rutherford E., Hicklln J. K. etal.* Construction and characterisation of a recombinant vaccinia virus expressing human papillomavirus proteins for immunotherapy of cervical cancer//Vaccine. - 1996.-Vol. 14.-P. 1485-1494.

14. *Da Silva DM., Eiben G.L., Fausch S.C. et al.* Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments // J. Cell. Physiol. - 2001. - Vol. 186. - P. 169-182.

15. De Sanjose S., Santamaria M., Alonso de Ruiz P. et al. HPV types in women with normal cervical cytology // The epidemiology of. cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 75-84.

16. *De Villiers EM.* Minireview: heterogeneity of the human papillomavirus group / / J . Virol. - 1989. - Vol. 63. - P. 4898-4903.

*17. De Villiers EM.* Hybridization method other then PCR: an update // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 111-119.

18. *De Villiers EM.* Human pathogenic papillomavirus types: an update // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1994. - Vol. 186. - P. 1-12.

19. *FerreraA., Velema J.P., Figueroa M. etal.* Human papillomavirus infection, cervical dysplasia and invasive cervical cancer in Honduras: a case-control study // Int. J. Cancer. - 1999. - Vol. 82. - P. 799-803.

20. *Franco E.L., Rohan T.E., Villa L.L.* Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer / / J . Nat. Cancer Inst. - 1999. - Vol. 91. - P. 506-511.

21. *Goodman A.* Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 12. - P. 11-14.

22. *Hagmar B., Kalantari M., Skyldberg B. etal.* Human papillomavirus in cell samples from Stockholm gynecologic health screening // Acta Cytologica. - 1995. - Vol. 39. - P. 741-745.

23. *Herrington C.S.* Human papillomaviruses and cervical neoplasia. 1. Classification, virology, pathology, and epidemiology / / J . Clin. Pathol. - 1994. - Vol. 47. - P. 1066-1072.

24. *HillemanM.R.* Overview of vaccinology with special reference to papillomavirus vaccines // J. Clin. Virol. - 2000. - Vol. 19. - P. 79-90.

25. *Hodi F.S., Dranoff G.* Genetically modified tumor cell vaccines // Surg. Oncol. Clin. N. Amer. - 1998. - Vol. 7. - P. 471-485.

26. *Holly E.A.* Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and IIPV / / Ann. Rev. Public. Health. - 1996. - Vol. 17. - P. 69-84.

27. *Huang S., Afonina /., Miller B.A., Beckmann A.M.* Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women // Int. J. Cancer. - 1997. - Vol. 70. - P. 408-411.

28. *Jenkins D.* Diagnosing human papillomaviruses: recent advances / / Curr. Opin. Infect. Dis.-2001.-Vol. 14.-P. 53-62.

29. *Karlsson /?., Jonsson M., Edlund K. et al.* Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study // Sex. Transrn. Dis.-1995. -Vol.22. - P. 119-127.

30. *KjaerS.K.Jensen O.M.* Comparison studies of HPV detection in areas at different risk for cervical cancer / / The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N.. Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 243-249.

31. *Koutsky L.* Epidemiology of genital human papillomavirus infection // Amer. J. Med. - 1997.-Vol. 102.-P. 3-8.

32. *LorinczA.T.* Detection of human papillomavirus DNA without amplification: prospects for clinical utility / / The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 135-145.

33. *Maehama T., Asato T., Kanazawa K.* Prevalence of HPV infection in cervical cytology-normal women in Okinawa, Japan, as determined by a polymerase chain reaction / / Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2000. - Vol. 69. - P. 175-176.

*34.ManosM.M., Ting Y., Wright D.K.etal.* Use of polymerase chain reaction for detection of genital human papillomavirus // Cancer Cells. - 1989. - Vol. 7. - P. 209-214.

35. *McMurray H.R., Nguyen D., Westbrook T.F., McAnce D.J.* Biology of human papillomaviruses // Int. J. Exp. Pathol. - 2001. - Vol. 82. - P. 15-33.

36. *Meijer C.J.L.M., van den Brule A.J.C., Shijders P.J.F. et al.* Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N.. Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 271-281.

37. *Mitranl-Rosenbaum S., Tsvieli /?., Lavie O. et al.* Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polymerase chain reaction // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol. 171.-P. 784-790.

38. *Munoz N., Bosch F.X.* HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies / / The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 251-261.

39. *Munoz N., Kato I., Bosch F.X. et al.* Risk factor for HPV DNA detection in middle-aged women // Sex. Transm. Dis. - 1996. - P. 504-510.

40. *Pao C.C., KaoS.M., Tang G.C. et al.* Prevalence of human papillomavirus DNA sequences in an area with very high incidence of cervical carcinoma / / Brit. J. Cancer. - 1994. - Vol. 70. - P. 694-696.

41. *Popov A.A.* Family planning and induced abortion in the USSR: basic health and demographic characteristics // Stud. Fam. Plann. - 1991. - Vol. 22. - P. 368-377.

42. *Richardson H., Franco E., Pintos J. et al.* Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students / / Sex. Transm. Dis. - 2000. - Vol. 27. - P. 79-86.

43. *Rolon P.A., Smith J.S., Munoz N. et al.* Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay / / Int. J. Cancer. - 2000. - Vol. 85. - P. 486-491.

44. *Rudolf M.P., Man S.,Melief C.J. et al.* Human T-cell responses to HLA-A-restricted high binding affinity peptides of human papillomavirus type 18 proteins E6 and E7 // Clin. Cancer Res. - 2001. - Vol. 7(3 Suppl). - P. 788-795.

45. *Sasieni P.D.* Human papillomavirus screening and cervical cancer prevention / / J. Amer. Med. Womens Assoc. - 2000. - Vol. 55. - P. 216-219.

46. *Scheffner M., Romanczuk H.,Munger K. et al.* Function of human papillomavirus proteins / / Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1994. - Vol. 186. - P. 83-96.

47. *Schiffman M.H.* Epidemiology of cervical human papillomavirus infection / / Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1994,-Vol. 186. - P. 55-81.

48. *Schneider A., Koutsky L.* Natural history and epidemiology features of genital HPV infection // The epidemiology of cervical and human papillomavirus / Munoz N., Bosch F.X., Shah K.V., Meheus A. (eds.) - Lyon, France: IARC, 1992. - P. 25-52.

49. *Southern S.A., Herrington C.S.* Molecular events in uterine cervical cancer // Sex. Transm. Infect. - 1998. - Vol. 74. - P. 101-109.

50. *Stern P.L., Brown M., Stacey S.N. et al.* Natural HPV immunity and vaccination strategies / / J. Clin. Virol. - 2000. - Vol. 19. - P. 57-66

51. *Syrjanen K., Syrjanen S.* Epidemiology of human papillomavirus infection and genital neoplasia // Scand. J. Infect. Dis. Suppl. - 1990. - Vol. 69. - P. 7-17.

52. *Syrjanen K.* Human papillomavirus in genital carcinogenesis // Sex. Transm. Dis. - 1994. -Vol. 21.-P. S86-S89.

53. *Tonon S.A., Plcconi M.A., Zinovich J.B. et al.* Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol. 7. - P. 237-243.

54. *Tyring S.K.* Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response / / J. Arner. Acad. Dermatol. - 2000. - Vol. 43. - P. S18-S26.

55. *Villa L.L.* Human papillomaviruses and cervical cancer // Adv. Cancer Res. - 1997. - Vol. 71.-P. 321-341.

56. *Walboomers J.MM., Melkert P. W.J., Van den Brule A.J.C et al.* The polymerase chain reaction for human papillomavirus screening in diagnostic cytopathology of the cervix / / Diagnostic Molecular Pathology. A Practical Approach. / Herrington C.S., McGee J.O.D. (eds.) - Oxford: IRLPress, 1992.-P. 153-172.

57. *Wick M.J.* Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections / / Clin. Lab. Med. - 2000.-Vol. 20.-P. 271-287.

58. *Zur Hausen H.* Papillomavirus infection - a major cause of human cancer // Biochim. Biophys. Acta. - 1996. - Vol. 1288. - P. 55-78.

# Глава 2
# Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг

*В. И. Новик*

### Заболеваемость, смертность, выживаемость

Рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место среди всех злокачественных опухолей и 3-е место среди раков у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). РШМ составляет 9,8% всех раков у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется 371 000 новых случаев РШМ и ежегодно умирают от него 190 000 женщин [24]. Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15 % от всех раков у женщин и является 2-й наиболее частой причиной смерти от рака, тогда как в развитых странах он составляет только 4,4% от новых случаев рака. Наибольшая частота цервикального рака наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. В странах Северной Америки и Европы отмечается довольно низкая степень частоты РШМ (стандартизованные показатели менее 14 на 100 000 женщин). Очень низкая частота отмечена также в Китае и странах Западной Азии (рис. 8.2.1).

Отмечается значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от РШМ не только в различных странах мира, но и в различных областях одной и той же страны [14]. Это может быть связано со многими факторами: социально-экономическими условиями, национальными традициями, образовательным уровнем населения, степенью развития системы здравоохранения, проведением программ скрининга и др.

В России в 1999 г. РШМ по заболеваемости и смертности находился на 6-м месте среди злокачественных новообразований у женщин; его удельный вес составил соответственно 5,4 и 4,8% [5]. В этом году зарегистрирован 12 201 новый случай РШМ (стандартизованный показатель на 100 000 женщин составил 11,1), и от него умерли 6322 женщины [1,5]. Отношение смертности к заболеваемости составило 52% (среднемировой показатель равен 51%) [24]. Представленные данные показывают довольно высокую смертность от РШМ.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения, периодом времени после окончания

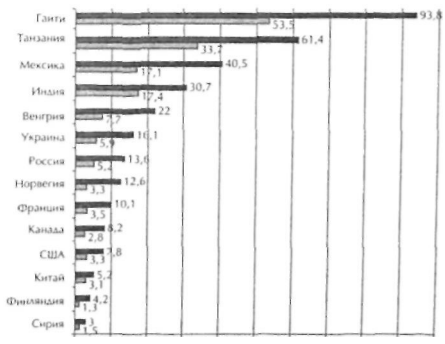



**Рис. 8.2.1. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности от РШМ в мире в 2000 г. (на 100 000 женского населения) [20].**

лечения и другими факторами. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя - 66%, 5-летняя - 62% [28]. Наименьшая 5-летняя выживаемость отмечена в Польше (51 %), наибольшая - в Исландии (84,7%).

Степень распространения опухолевого процесса имеет основное значение в определении прогноза заболевания. По данным Я.В. Бохмана [2], пятилетние результаты лечения больных дисплазией шейки матки составляют 100%, преинвазивным раком - 99,1%, микроинвазивным раком -96,8%. При инвазивном раке эти результаты существенно ниже. В 19-м томе издаваемых под эгидой FIGO в Стокгольме сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных раком шейки матки, лечившихся в 1976-1978 гг. Показатели 5-летней выживаемости составили: I стадия - 78,1 %; II - 57,0%; III - 31,0%; IV - 7,8%; все стадии - 55,0% (рис. 8.2.2).

Эти данные с большой убедительностью показывают первостепенное значение ранней диагностики и своевременного лечения больных с дисплазией и преинвазивным раком, что является реальным способом вторичной профилактики инвазивного РШМ.

## Факторы риска

Проведенные специальные эпидемиологические исследования позволили предположить следующие факторы риска развития плоскоклеточного РШМ и его предшественников: раннее начало половой жизни, сексуальная активность, частая смена половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, вирусные инфекции, среди которых наибольшее значение придают папилломавирусной инфекции (HPV), курение табака, иммунодефицит, дефицит в пище витаминов А и С, возможно, использование оральных контрацептивов и др.

Особое внимание уделяется раннему началу половой жизни, так как в возрасте 14-18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных и ко-канцерогенных агентов. Значительное повышение сексуальной активности молодежи, особенно подростков, обусловленное, главным образом, социальными мотивами, привело к широкому распространению генитальной папилломавирусной инфекции. По данным В.А.Головановой и соавт. [3], при цитологическом обследовании 425 сексуально активных девушек-подростков 13-17 лет частота выявления HPV составила 30,3%, дисплазии многослойного плоского эпителия шейки матки - 4,5%. Выявлено, что риску инфицирования HPV подвержены девушки-подростки с низким образовательным и экономическим уровнем, имеющие более трех половых партнеров, не соблюдающие правила половой гигиены, курящие более 5 сигарет в день. Факторами риска развития дисплазии эпителия

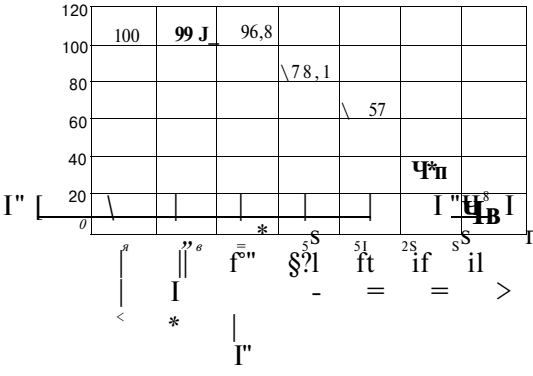



**Рис. 8.2.2. Пятилетняя выживаемость больных дисплазией и раком шейки матки (в %).**

шейки матки оказались число половых партнеров большее или равное 5, несоблюдение половым партнером-мужчиной правил гигиены, интенсивное курение - 10 и более сигарет вдень.

Факторы риска, связанные с половым партнером-мужчиной, могут быть обусловлены возможным, но не доказанным канцерогенным действием смегмы на эпителий Шейки матки у женщины. В пользу этого свидетельствуют тщательно выполненные эпидемиологические и клинико-статистические исследования, в которых установлено снижение заболеваемости раком шейки матки среди женщин, мужья которых в детстве подвергались циркумцизии [2]. Было также выявлено, что промискуитет мужа имеет примерно такое же значение, как частая смена сексуальных партнеров женщиной. Относительный риск развития РШМ достигает 7,8 в случае, если муж имел более 15 внебрачных связей по сравнению с контролем (моногамное супружество).

В ряде эпидемиологических исследований выявлена связь между курением и РШМ. Конечно, многие факторы риска могут быть связаны между собой, в частности, курение может быть связано с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, но нельзя исключить влияние интенсивного курения на снижение иммунной защиты и ко-канцерогенную роль никотина, который может способствовать реализации канцерогенного эффекта вирусной инфекции.

Длительное использование оральных и инъекционных гормональных контрацептивов связывалось с развитием РШМ. Однако их влияние может быть опосредованным. Женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны, не пользуются спермицидальными агентами и барьерными методами контрацепции и поэтому более подвержены воздействию инфекциям, передающимся половым путем.

Приведенные выше факты позволили предположить, что эпидемиология РШМ связана с этиологической ролью инфекционного агента. В 70-х годах в качестве такого канцерогенного агента подозревали вирус простого герпеса 2 серотипа (HSV-2), однако 20-летний опыт исследования роли этого вируса не позволил прийти к позитивному заключению [2]. Этот вирус, возможно в ассоциации с цитомегаловирусом, бактериями и простейшими, может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. В многочисленных работах, опубликованных в 1980 - 1990 гг., показана связь вируса папилломы человека (HPV) с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки. С помощью методов гибридизации было показано, что от 80 до 100% раков шейки матки содержат ДНК HPV [15]. Была выявлена грубая корреляция между частотой РШМ и выявляемостью HPV в популяции; так, в странах с высокой частотой РШМ выявляемость HPV-инфекции была в пределах 10-20%, тогда как в странах с низкой частотой - 5-10% [24].

Вирус папилломы человека - ДНК-содержащий вирус, в состав которого входят два структурных гена (L1 и L2) и семь функциональных генов (E1-7). Известно более 80 типов вируса папилломы человека; более 20 из них способны поражать слизистые оболочки половых органов. HPV-инфекция передается половым путем. Вирус проникает в клетки слизистой оболочки, его развитие и созревание тесно связано с процессами дифференцировки эпителиальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта. Геном вируса может находиться в пораженной клетке в эписомальной и интегрированной форме. Эписомальные формы преобладают в нормальном идиспластическом эпителии, тогда как при раке вирусная ДНК чаще всего интегрирована в геном клетки. Вирусы имеют специфические гены (E6 и E7), которые играют ключевую роль в трансформации нормальной клетки в злокачественную. Активность этих генов контролируется вирусными и клеточными факторами. Для того, чтобы

возникла моноклеточная популяция и селекция клона с неконтролируемой пролиферацией, необходима мутация клетки.

Вирус может оказывать продуктивное и трансформирующее воздействие на слизистую оболочку. Классическим проявлением продуктивного воздействия HPV являются папилломы и кондиломы, множественные папиллярные выросты, основой которых является фиброзная ткань, покрытая многослойным плоским эпителием. Кондиломы бывают остроконечными, плоскими и эндофитными (инвертирующими). Результатом трансформирующего действия HPV могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, внутриэпителиальный рак) и инвазивный рак.

Генитальная инфекция HPV может иметь разнообразные клинические проявления. Выделяют латентную, субклиническую и клинически выраженную формы HPV-инфекции. При латентных, бессимптомных формах инфекции происходит только репликация вируса в клетке. Несмотря на то, что вирус проходит полный инфекционный цикл с возможностью заражения другого человека при половом контакте, морфологические изменения в гистологических и цитологических препаратах практически не отмечаются. В большинстве наблюдений при такой «транзиторной» форме инфекции вирус исчезает в течение нескольких месяцев, возможно, вследствие хорошего иммунного ответа [30]. При субклинических формах пораженный HPV эпителий шейки матки обычно кажется неизмененным при осмотре невооруженным глазом. При кольпоскопии после обработки шейки матки уксусной кислотой плоские кондиломы видны в виде белоснежных пятен с кератинизацией, неровными краями, мозаикой, микропапиллярными разрастаниями, сателлитами. При клинически выраженных формах HPV-инфекции отчетливо определяются остроконечные кондиломы в области наружных гениталий, ануса, реже видны папилломатозные разрастания на шейке матки [2].

Морфологическими проявлениями HPV-инфекции является наличие в мазках и срезах из шейки матки койлоцитоза - клеток промежуточного и поверхностного слоев многослойного плоского эпителия с перинуклеарным просветлением цитоплазмы. Эти клетки впервые описал Ауге еще в 1949 г. В 1960 г. он ввел понятие «клетки с ореолом» для описания клеток с зоной просветления около ядра. В 1956 г. Koss и Durfee дали подробное описание этих клеток, предложили термин «койлоцитоз» и впервые отметили связь между «койлоцитотической атипией», дисплазией и раком шейки матки. Долгое время значение койлоцитоза оставалось неясным. В 1976 г. A. Meisels и M. Fortin из Канады и в 1977 г. Purola и Savia из Финляндии предположили, что койлоцитоз может быть обусловлен инфекцией HPV [21]. В дальнейшем при электронно-микроскопическом исследовании вирусные частицы были выявлены в койлоцитах в цервикальных мазках. Вирусные частицы HPV были выявлены также в ядрах койлоцитов, и было установлено, что перинуклеарные просветления цитоплазмы обусловлены некрозом цитоплазмы под действием вируса HPV. A. Meisels и соавт. [22] показали, что койлоцитоз может быть выявлен не только в нормальных клетках, но и в диспластических, и ввели термин «атипическая кондилома». По сводным данным электронно-микроскопических исследований, которые они приводят, более чем у 50% больных с дисплазией и цитологически определяемым койлоцитозом в этих клетках могут быть выявлены вирусные частицы. Прослеживание женщин с цитологически определяемыми признаками папилломавирусной инфекции показало, что у 40 % из них морфологические признаки инфекции исчезали в течение 5-летнего срока наблюдения, у 45% - оставались без изменения и у 15% развивались дисплазия или карцинома in situ [29].

Молекулярно-биологические методы исследования позволили не только с большой степенью чувствительности установить наличие вируса HPV, но и выделить различные его типы. Приоритетные исследования, выполненные в начале 80-х годов

группой доктора zur Hausen, установили, что 16-й и 18-й типы HPV обна|)уживаются при раке шейки матки, а 6-й и 11-й - при доброкачественных опухолях и лишь иногда при инвазпвпом раке. Дальнейшие исследования подтвердили эти данные, и в зависимости от типа воздействия на слизистую оболочку шейки матки выделены вирусы «высокого риска» (16,18,31,33,35,39,45,50,51,52,56,58,59,64,68,70) и «низкого риска» (3,6,11,13,32,42,43,44,72,73). Вирусы «высокого риска» чаще выявляются при выраженной дисплазии, преинвазивном и инвазивном раке. При плоскоклеточном раке чаше всего (более чем в 50% наблюдений) встречается HPV 16-го типа, тогда как HPV 18-го типа чаще ассоциирован с адеиокарциыомой и низкодифференцированным раком. Вирусы «низкого риска» выявляются при остроконечных и плоских кондиломах, слабой дисплазии и редко при инвазивном раке.

Молекулярно-биологические исследования являются прямыми методами выявления HPV-инфекции и имеют значительно более высокую чувствительность, чем косвенный метод - цитологическое исследование. При последнем виден лишь результат взаимодействия с клеткой вируса, находящегося в эписомальной форме. Латентные формы инфекции и вирусные формы, интегрированные с геномом клетки при ее малигнизации, цитологически не определяются, так же, как и нет каких-нибудь цитологических особенностей инфицирования вирусами «высокого» или «низкого риска». Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), при котором теоретическим пределом распознавания является одна геномная копия на 100 000 клеток [25].

Клинические исследования с использованием молекулярно-биологических методов детекции и типирования HPV-вируса позволили установить высокую степень его выявляемое™ у здоровых женщин. Так, последовательности HPV-вируса были выявлены у 90 (29%) из 309 здоровых женщин Санкт-Петербурга репродуктивного возраста, причем 58% образцов содержали HPV «высокого риска» [1]. Среди 415 женщин, проживающих в Томске и Томской области, HPV 16/18-инфекция была выявлена с помощью метода ПЦР у 18,3% обследованных. В группе больных с раком шейки матки инфицированность составила 27,4%, среди больных тяжелой дисплазией - 25,7%, в группе лиц с фоновыми процессами и здоровых - 12,3 и 38% соответственно. Среди женщин, у которых выявлен вирус HPV 16/18, клинически выраженная форма инфекции отмечена у 5,2%, субклиническая - у 30,3% и латентная форма - у 64,5% обследованных [6].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что HPV-инфекция является весьма важным компонентом, но не необходимым или достаточным причинным фактором для развития РШМ.

## Биологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Как известно, в большинстве случаев развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения, которые были названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и разделены на 3 степени: CINI соответствует слабой дисплазии многослойного плоского эпителия, CINII - умеренной дисплазии и CINIII - выраженной дисплазии и карциноме in situ. Прослеживание больных с дисплазией без лечения позволило установить, что у ряда больных дисплазия регрессирует, у других персистирует, т.е. остается без изменения, и у некоторых прогрессирует до более выраженной степени или до рака. В исследовании шведских авторов из 555 женщин со слабой дисплазией, прослеженных в среднем 39 мес, прогрессия

до выраженной дисплазии или карциномы in situ имела место в 16% случаев, тогда как в 62% случаев отмечена регрессия и в 22% - персистенция. В другом исследовании 894 женщины с умеренной дисплазией были прослежены 78 мес. Прогрессия до выраженной дисплазии или карциномы in situ имелась в 30% случаев, регрессия - в 54% и персистенция - в 16 %. Период времени от выявления слабой или умеренной дисплазии до установления выраженной дисплазии или карциномы in situ составил примерно 3,5-4,5 года [25].

В исследовании, выполненном в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, 212 больных с дисплазией различной степени прослежены без лечения в течение 2 - 5 лет [2]. У 65 (30,7%) больных отмечена регрессия дисплазии, у 102 (48,1 %) — она оставалась стабильной, у 24 (11,3%) - слабая или умеренная дисплазия прогрессировала в тяжелую и у 21 (9,9%) - различные формы дисплазии прогрессировали в преинвазивный (у 18) или микроинвазивный (у 3) рак. Было отмечено, что по мере увеличения степени выраженности дисплазии возрастает опасность ее прогрессирования и уменьшаются шансы на регрессию.

В большом проспективном исследовании R. Richard и B. Barron [26] сообщили что среднее время для развития карциномы in situ составляет примерно 5, 3 и 1 год для больных со слабой, умеренной или выраженной дисплазией соответственно и предпо ложили, что 66% всех дисплазии будет прогрессировать до карциномы in situ в тече ние Шлет.

Карцинома in situ также не всегда обязательно прогрессирует до инвазивного рака при отсутствии лечения. Отмечены редкие случаи спонтанной регрессии карциномы in situ. В некоторых случаях небольшие участки плоскоклеточной карциномы in situ могут быть полностью удалены при выполнении биопсии или соскоба. В других случаях механизм регрессии карциномы in situ остается неизвестным. Едва ли его можно связать с фенотипической нормализацией атипического клона клеток, скорее всего атипический клон погибает из-за «терминальной дифференциации» [25].

Средняя длительность существования карциномы in situ оценена в 10 лет. Наиболее короткий период перехода карциномы in situ в инвазивный рак составляет 3 года, однако примерно у 5% больных с карциномой in situ инвазивный рак может развиваться менее чем через 3 года.

Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки является действительным предраковым состоянием, а больные, у которых она выявляется, относятся к группе «высокого риска» развития РШМ. Эти данные также показывают, что процесс злокачественной трансформации эпителия происходит в течение довольно длительного времени. Об этом свидетельствуют также косвенные данные. Средний возраст больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией на 15,6 лет меньше, чем у больных с инвазивным раком [15]. Средний возраст больных с преинвазивным РШМ (42,1 год) на 6 лет меньше, чем у больных РШМ 1 стадии [10]. Это говорит о том, что имеется достаточный период времени для проведения соответствующих профилактических мероприятий, препятствующих развитию инвазивного РШМ.

## Скрининг

РШМ является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую фазу, длительный

период развития, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, и, наконец, существует надежный скрининг-тест - цитологическое исследование мазков, взятых из шейки матки и шеечного канала.

Теоретические обоснования цитологического скрининга РШМ просты. После классических работ Папаниколау, выполненных в 40-х годах, было показано, что цитологический метод исследования является весьма чувствительным методом диагностики предрака (дисплазий) и начального преклинического РШМ (карциномы in situ, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака). Следовательно, если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивного рака. Выявление заболевания в преклинической фазе дает возможность излечить больных «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет также и экономический эффект.

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия (с 1949 г.). Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х годах - в США, в Китае, с начала 60-х годов - в Японии. Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х годов - в Германии, Бразилии и других странах [7].

В нашей стране цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области, в системе лечебно-профилактических учреждений Октябрьской железной дороги. В 1966 г. в БССР была организована подвижная станция ранней диагностики и профилактики рака для обследования сельского населения. С 1968 г. программа цитологического скрининга начала проводиться в Латвийской республике. Широким фронтом развернулась работа по цитологическому скринингу РШМ после создания централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) на основании приказа Минздрава СССР №1253 от 30.12.76 г.

С начала введения скрининговых программ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу РШМ, изложенный во множестве публикаций. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Анализ литературы показывает, что при правильно организованном, документированном и достаточно широко проводимом цитологическом скрининге РШМ эффективность его достаточно высока.

В канадской провинции Британская Колумбия в результате проведения цитологического скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100 000 женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980-1984 гг. (снижение на 78 %); смертность снизилась на 72 %. К началу 90-х годов эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80 и 75%) [11].

Поразительные цифры приводят китайские авторы [31 ], которые анализируют материалы цитологических исследований, выполненных у 7 735 057 женщин. Они отмечают, что, поданным Шанхайского текстильного промышленного бюро, частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз (со 195,3 до 14,83 на 100 000 женщин). В результате проведения программы цитологического скрининга РШМ И-Ш стадии не был выявлен во многих областях в течение последних нескольких лет наблюдения, а в ряде регионов отмечено выраженное снижение его частоты. В 90-х годах частота РШМ в провинции Шанхай составила всего 3,3 на 100 000 женщин [14].

Об эффективности цитологического скрининга говорит сравнение скрининговых программ, проводимых в северных странах. Все северные страны: Финляндия, Швеция, Исландия, Дания, за исключением Норвегии, - ввели программы скрининга, охватывающие всю страну или, по крайней мере, значительную часть женского населения. В странах, где скрининг проводится активно, заболеваемость и смертность от РШМ существенно снизилась, в Норвегии же такое снижение не было отмечено. Особенно показательны данные об изменении смертности от РШМ в этих странах. В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29-59 лет) и охват женщин скринингом приближался к 100 %, смертность от РШМ снизилась за 20-летний период на 80 %, в Финляндии и Швеции, где охват женщин скринингом был также очень высок, - на 50 и 34 % соответственно. В Дании приблизительно 40% населения были охвачены скринингом, и смертность от РШМ снизилась на 25%. В то же время в Норвегии, где только 5 % населения подвергались скринингу, смертность от РШМ снизилась лишь на 10 % [ 12].

Выраженное различие в эффективности цитологического скрининга отмечено и в Великобритании. Лишь в одной области Шотландии (Grampian) имелось значительное уменьшение заболеваемости и смертности от РШМ (охват скринингом женского населения здесь составил 95%). Это резко контрастировало с результатами в остальной Англии, где скринингом было охвачено лишь 40% женщин [19]. В некоторых районах Англии зарегистрировано даже повышение частоты РШМ, особенно среди молодых женщин, причем особенно заметно увеличилось количество железистых раков [27].

Среди европейских стран значительное уменьшение частоты РШМ (от 15 до 30% каждые 5 лет) наблюдалось в Швейцарии, Финляндии, Швеции, Словении и других странах с хорошо организованными скрининговыми программами. В этих странах эффективность цитологического скрининга значительно выше, чем в тех странах, где он проводится спонтанно частными врачами и независимыми лабораториями, например, во Франции [23].

В США, несмотря на отсутствие общегосударственной программы цитологического скрининга, частота и смертность от РШМ значительно уменьшились в последние несколько десятилетий. Это уменьшение связывают с широким использованием цитологического метода исследования (Пап-теста). Так, в 1992 г. более 90% женщин 18 лет и старше прошли цитологическое исследование и около 2/3 (61 %) из них прошли его в течение последних 3 лет [16].

В нашей стране хорошие результаты получены в организованном и контролируемом скрининге, проводимом в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги. За 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась с 31,61 до 8,13 на 100 000 женщин (на 74,3 %); почти такое же снижение отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1 /4 в 1984 г. На некоторых отделениях железной дороги отмечено полное отсутствие инвазивного РШМ в течение нескольких лет [4].

С другой стороны, имеются сообщения о низкой эффективности цитологического скрининга РШМ, о том, что цитологический скрининг себя не оправдывает, что он не смог привести в СССР к существенному снижению заболеваемости и смертности от РШМ [9].

В России до сих пор нет программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения: ежегодные профилактические осмотры всех женщин 18 лет и старше с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 20 лет стратегия скрининга РШМ не менялась. Отсутствие программы скрининга, с разработкой всех организационных вопросов и контроля за ее

выполнением, по-видимому, является одной из основных причин недостаточной эффективности скрининга.

## Факторы эффективности цитологического скрининга

Как видно из приведенных выше данных, решающим фактором эффективности цитологического скрининга является **охват женского населения.** Этот фактор имеет значительно большее значение, чем частота проведения раундов скрининга. В условиях неорганизованного скрининга трудно подсчитать истинный процент охвата женского населения, так как некоторые женщины имеют возможность пройти обследование несколько раз в год, другие - ни разу. Анализ отчетов централизованных цитологических лабораторий Санкт-Петербурга, произведенный нами в конце 90-х годов, показал, что ежегодно «пассивный» скрининг производится примерно у 500 000 из 1,5 млн. женщин 20-60 лет, подлежащих обследованию, т.е. примерно у 1/3 [8]. Процент охвата скринингом женщин низкий (из-за повторных исследований ниже 30%). Это означает, что более 70% женщин не участвуют в проведении скрининга. В странах, где проводится организованный скрининг, в координационном центре имеются компьютерные базы данных женщин определенных возрастных групп, подлежащих обследованию, прошедших его, лиц с выявленной патологией, производится прослеживание выявленных больных. Охват скринингом женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90%. Проблему увеличения охвата скринингом женского населения решают с помощью проведения разъяснительной работы, издания популярных печатных материалов, привлечения средств массовой информации, общественных организаций и т.д. Женщинам, не прошедшим профилактический осмотр, рассылают приглашения на обследование.

Вопрос **о периодичности проведения** скрининга широко обсуждается в литературе в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. Так, в Нидерландах цитологический скрининг проводится с 6-летним интервалом, в Финляндии - с 5-летним интервалом, в Швеции - каждые 4 года, в Дании - каждые 3 года, в Исландии и Китае - каждые 2-3 года. Этот вопрос должен решаться в связи с рациональным размещением имеющихся ограниченных ресурсов, в связи с их наиболее эффективным использованием. По расчетам специалистов, эффективность скрининга РШМ примерно одинакова при интервалах между обследованиями в 1 и 2 года. Если же заменить скрининг, который проводился 1 раз в 3 года, на ежегодный скрининг той же популяции женщин, то объем работы возрастет в 3 раза, еще больше вырастут экономические затраты, а выигрыш в защите от рака составит лишь 2 % (табл. 8.2.1).

Популяция женщин, которая уже прошла скрининг, относится к «низкому риску» развития РШМ; вероятность выявления рака у этих женщин в 5 раз меньше, чем у необследованных, а смертность - в 10 раз меньше. Из этих данных следует вывод, что повышение эффективности скрининга в противораковой борьбе может быть достигнуто не за счет увеличения его частоты, а за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Как видно из табл. 8.2.2, более широкий охват скринингом женского населения более эффективен, чем повышение его частоты.

При анализе случаев инвазивного РШМ, выявленного у женщин в странах с организованным скринингом, было установлено, что в 70 % этих наблюдений рак возник у женщин, которые вообще не участвовали в скрининге или обследовались очень нерегулярно, тогда как только в 7-15 % наблюдений он был пропущен при предыдущем цитологическом исследовании [11].

*Таблица 8.2.1*

**Уменьшение кумулятивной частоты РШМ у женщин 35-64 лет при различной частоте скрининга (WH0.1986, цит. по [23])**

| Интервалы между раундами скрининга (в годах) | Снижение частоты инвазивного РШМ % | Количество цитологических исследований у 1 женщины |
|---|---|---|
| 1 | 93,3 | 30 |
| 2 | 93,3 | 15 |
| 3 | 91,4 | 10 |
| 5 | 83,9 | 6 |
| 10 | 64,2 | 3 |

*Таблица 8.2.2*

**Уменьшение кумулятивной частоты РШМ в соответствии с пропорцией обследованных женщин и частотой скрининга (возрастные группы 35-64 лет) (цит. по [23])**

| Интервалы между раундами скрининга (в годах) | Пропорция обследованных женщин,% | Уменьшение кумулятивной частоты РШМ, % | Количество цитологических исследований на 1 женщину |
|---|---|---|---|
| 1 | 20 | 19 | 6 |
| 2 | 30 | 28 | 4,5 |
| 3 | 40 | 37 | 4 |
| 5 | 50 | 42 | 3 |
| 10 | 80 | 51 | 2,4 |

Сторонники ежегодных скринингов обосновывают свою позицию низкой чувствительностью цитологических исследований в некоторых лабораториях, большим количеством ложноотрицательных ответов. Однако более рациональным представляется повышение квалификации, опыта врачей и лаборантов-цитотехников, чем необоснованная трата ресурсов и времени на повторные исследования.

Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, **а** при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах - каждые 3 года [7].

Только четкая организация всех звеньев скрининга, адекватные диагностика, прослеживание и лечение выявленных больных позволили в Финляндии при 5-летних интервалах между раундами скрининга женщин в возрасте 30-55 лет и 75% охвате этих контингентов добиться самых низких в Европе показателей частоты и смертности от РШМ.

Весьма важным фактором эффективности скрининга рака шейки является ***чувствительность цитологического исследования.*** По данным различных исследователей, она составляет от 66 до 83 %. В 70-90 % случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30 % - ошибочная интерпретация цитологических данных [17].

Наиболее часто неинформативный материал получают при взятии мазков из цервикального канала; отсутствие в мазках клеток эндоцервикального эпителия отмечается в 8-18 % случаев [18]. Вследствие этого именно железистые и железисто-плоскоклеточные РШМ наиболее часто пропускаются при скрининге [13]. Поэтому цитологический скрининг оказывает небольшое влияние на уменьшение количества желе-

ЗИСТЫХ РШМ; наоборот, относительная частота их среди других РШМ возрастает. Так, если раньше частота железистых РШМ составляла 5-10 % от всех РШМ, то в последнее время - 15-20 %. Использование специальных недорогих приспособлений (Cytobrush, Cervex-brush) позволяет значительно увеличить информативность цитологического материала.

Большое внимание в западных странах уделяют подготовке лаборантов-цитотехников и врачей-цитопатологов. Международная академия цитологии организует постоянно действующую систему подготовки специалистов с периодической сдачей экзаменов. В нашей стране, к сожалению, отсутствует специальность клиническая онкоцитология, что снижает возможности централизованного руководства цитологической службой и соответствующей подготовки специалистов.

Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является *адекватное обследование и лечение выявленных больных.* Из-за бессимптомного течения предрака и преклинического РШМ многие больные отказываются от дальнейшего обследования и лечения или связь с ними утрачивается. Требуется проведение разъяснительной работы с такими больными, чтобы все предыдущие усилия по ранней диагностике не оказались тщетными.

В заключение следует сказать, что, учитывая уникальные возможности цитологического скрининга РШМ в сохранении здоровья и жизни женщин, его относительно низкую стоимость, общество обязано обеспечить базовый уровень организованного скрининга с учетом научно обоснованных положений и финансовых возможностей. Следует рассмотреть вопрос о включении скрининга в систему обязательного медицинского страхования. Доказано, что финансовые затраты на проведение эффективного скрининга ниже, чем на лечение больных с инвазивным раком шейки матки. Базовую систему скрининга могут эффективно дополнить меры индивидуальной профилактики с использованием более частого обследования в группах повышенного риска, с привлечением более дорогих, но значительно более чувствительных молекулярно-биологических методов определения вирусов папилломы человека «высокого риска».

## Литература

1. *Александрова Ю.Н.,ЛыщевА.А., Сафронникова Н.Р. и др.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопр. онкол. - 2000,-Т. 46, №2. -С. 175-179.

2. *Бохман Я.В.,Лютра У.К.* Рак шейки матки. - Кишинев: Штиинца, 1991.

3. Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // Вопр. онкол. - 1999. - Т. 45, № 6. - С.623-626.

4. *ДеражнеА.Б., Пока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш.* Двадцатилетний опыт профилактики РШМ среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги / / Всесоюзн. симпоз. «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризация женского населения». - Л., 1985. - С. 84-85.

5. Злокачественные новообразования в России в 1999 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского.- М., 2000.

6. *Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н.* Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопр. онкол. - 2002. - Т.48, №1,-С. 43-46.

7. *Новик В.И.* Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор) // Вопр. онкол.- 1990.-Т.36, № 12.-С. 1411-1418.

8. *Новик В.И., Сафронникова Н.Р., УрманчееваА.Ф., Кутуева Ф.Р.* Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // Материалы всерос. симпоз.

вили. - СПб.,' 2001. - С.195-197.

9. *Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е.* Цитологический скрининг рака шейки матки // Вестн. ОНЦ РАМН. - 1992. - №4. - С.43-48.

10. *УрманчееваА.Ф., Мерабишвили В.М., Селькое С.А. и др.* Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акуш. и гин. - 2001. - Т. XLX. - Вып. 1. - С. 80-86.

11. *Anderson G.H., Benedet J.L., Le Riche J.C. et al.* Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A reviev of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985-1988 // Obstet. Gyn. - 1992. - Vol. 80, №1. - P. 1-4.

12. *Aytnon P.* Cervical cancer screening: some evidence coming from the north / / Cancer J. - 1987.-Vol.1.-P.342.

13. *Boon M.E., Graaf G.J.C., Kok L.P. et al.* Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma: The Dutch experience // Cancer (Philad.). - 1987. - Vol. 59. - P.862-866.

14. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII / Ed. By D.M.Parkin, S.L.Whelan, J.Ferlay et al. / IARC Sci Publ. No. 143. - Lyon, 1997.

15. Cancer: Principes and Practice of Oncology / Ed. by V.T. DeVita, S. Hellvan, S.A. Rosenberg 5th Edition, 1997.

16. Cervical cancer screening on a national level / / Cancer prevention and early detection facts and figures. - 2002. - ACS. - P.25.

17. *Chemberlain J.* Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer / / Screening for the cancer of the uterine cervix // IARC Sci.Publ. No. 76. -Lyon, 1986. -P.**161-168.**

18. *Cobb C.J.* Suggested approaches to reporting benign cervical smears that lack endocervical columnar cells / / Acta Cytol. - 1986. - Vol. 30. - P.317-318.

19. *Coleman D.V.* The dynamics of the cervical screening programme / / «Screening of cervical cancer for whom, why and how?» Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonego. - Paris: EUROGIN Sci. Publ., 1994. - P.21-25.

20. *Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.* GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0 / IARC Cancer Base No.5. - Lyon: IARCPress, 2001. (http://www-dep.iarc.fr/globocan.htm).

21. *Koss L.G.* Cytologic and Histologic Manifestation of Human Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix // Cancer Detect Prevent. - 1990. - Vol. 14, 4. - **P. 461-464.**

22. *Meisels A., Roy M., Fortier M. et al.* Human papillomavirus infection of the cervix. Th< atypical condyloma // Acta Cytol. - 1981. - Vol. 35. - P. 7-16.

23. *Monsonego J.* Spontaneous screening of cervical cancer: facts amd arguments / / «Screening of cervical cancer for whom, why and how?» Experts' Conference of 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology/ Ed. by J.Monsonego. - Paris: EUROGIN Sci. Publ, 1994. - P.32-45.

24. *Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J.* Global Cancer Statistics // Ca Cancer J. Clin. - 1999. — Vol. 49, No. 1.-P. 33-64.

25. *Ponten J.,Adami H.O., Bergstrom R. et al.* Strategies for global control of cervical cancer / / Int.J.Cancer,- 1995,- 60.- 1,- P. 1-26.

26. *Richart R.M., Barron B.A.* A follow-up study of patients with cervical dysplasya / / Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1969. - Vol. 105. - P. 386-393.

27. *Stockton D., Cooper P., Lonsdale R.N.* Changingincidence of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix in East Anglia / / J . Med. Screen. - 1997. -Vol.4, 1. - P. 40-43.

28. Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare-2 Study / Ed. F.Berrino, R.Capocaccia, J.Estiveetal. // IARC Sci Publ. No. **151.** - Lyon, 1999.

29. *Syrjanen K., Hakama M., Saarikoski S. et al.* Prevalence, incidence and estimated lifetime risk of cervical papillomavirus infection in a non-selected Finnish female population // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1989. - Vol. 68. - P. 613-617.

30. *Syrjanen K., Syrjanen S.* Papillomavirus Infections in Human Pathology. - NY: J.Wiley a. Sons-2000.-615 P.

31. *Yang Dawang.Yao Jufang, Xing Shoufu, Lin Yixian.* Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: A report of 7735057 reported cases // Acta Cytol. - 1985. - Vol.29. - P. 341-344.

# Глава 3
# Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки

*А.С. Вишневский, Н.Р. Сафронникова*

## А. Общая оценка возможностей этиотропного лечения ВПЧ-инфекции

Вирус папилломы человека (ВПЧ) - инфекция, заключающая в себе много парадоксов. Действительно, примерно 80% людей, ведущих активную половую жизнь, контактируют с ВПЧ на протяжении длительного периода своей сексуальной активности [4,10]. При этом факторами риска инфицирования ВПЧ служат - раннее начало половой жизни, промискуитет, незащищенный половой контакт и контакт с партнером, имеющим генитальные кондиломы. Полагают, что примерно 10-15% сексуально-активных людей в возрасте от 18 до 28 лет заражаются ВПЧ, хотя истинную распространенность ВПЧ-инфекции трудно оценить, поскольку данный вид инфекции не подлежит обязательной регистрации как венерическое заболевание. Примерно, у 1 % ВПЧ-инфицированных определяются генитальные кондиломы [ 1,4]. При этом развитие кондилом не обязательно следует в определенные сроки после полового контакта, они могут развиться в пределах нескольких недель, месяцев или даже лет после этого события. С другой стороны, допускается возможность отсутствия кондилом гениталий у ВПЧ-инфицированных лиц [6].

Недавние исследования показали, что у 90% молодых женщин, инфицированных неонкогенными типами ВПЧ, и 70% инфицированных онкогенными типами ВПЧ, может отмечаться спонтанное исчезновение инфекции [6,7]. Тем не менее, по распространенности ВПЧ в развитых странах последний расценивается как наиболее частый вид инфекции, передаваемый половым путем, и уровень инфицированности которым превосходит зараженность гонококком, хламидиями или дрожжевой инфекцией. В США частота выявления новых случаев ВПЧ-инфекции составляет 5,5 млн. в год (106,5 на 100 000), что составляет одну треть от общего числа инфекций, передаваемых половым путем [7,10].

Перинатальное инфицирование ВПЧ наблюдается редко. Среди подростков, начавших половую жизнь, патологические мазки с экто-эндоцервикса отмечены у 1-3% обследованных. Определение ДНК ВПЧ в этих же группах показало ее наличие у 13-38% обследованных [10].

ВПЧ - один из наиболее распространенных видов инфекции, передаваемой преимущественно половым путем. ВПЧ представлен более, чем 230 различными генотипами и инфицирует клетки плоского эпителия тканей половой системы и кожных покровов. Морфологическим проявлением ВПЧ-инфекции служит развитие плоских или остроконечных папиллом кожи, часто с преимущественной локализацией поражений в промежности, на наружных половых органах и шейке матки. На кожно-слизистых покровах гениталий ВПЧ вызывает развитие диспластических изменений многослойного плоского эпителия (МПЭ), клиническими проявлениями которых является появление различных типов кондилом.

Молекулярными методами исследования, выполненными в течение последних двух десятилетий, доказана этиологическая роль онкогенных типов ВПЧ (16 и 18 типов) в развитии дисплазии многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки, могущей прогрессировать в преинвазивный и инвазивный рак шейки матки (РШМ). Ключевыми доказательствами такой патогенетической связи явилось выделение ДНК ВПЧ из ткани генитальных кондилом, опухолевой ткани рака шейки матки и клеточной линии рака шейки матки [11]. Вместе с тем, обращает на себя внимание, что применяемые схемы лечения ВПЧ-инфекции часто не согласуются с нашим пониманием молекулярной патологии. Так, современные методы лечения преимущественно направлены на удаление физическими методами поражений, обусловленных ВПЧ, но эти воздействия часто не предусматривают системного противовирусного эффекта на внутриклеточные механизмы репликации вируса, что может обусловливать наступление рецидива заболевания в короткий срок после удаления первичного патологического очага.

Необходимость удаления первичного клинически выраженного поражения (кондиломы шейки матки) очевидна. Но то, какая должна быть тактика по отношению к скрытой или субклинической ВПЧ-инфекции, остается несколько противоречивым, что нашло отражение и в дискуссии на страницах специализированных изданий [3,4,10]. Следует отметить, что у значительного числа ВПЧ-инфицированных пациентов инфекция может регрессировать спонтанно. Но вместе с тем, серьезные последствия могут наблюдаться в меньшем числе наблюдений, где ВПЧ сохраняется нераспознанным или лечение оказалось неэффективным.

Наиболее частой патологией, обусловленной ВПЧ, являются кондиломы. Хотя этот вид ВПЧ-инфекции передается обычно половым путем, описаны случаи передачи инфекции и заболевания от матери к ребенку, когда развивались папилломы гортани у маленьких детей. Определенные генотипы ВПЧ, относимые к высокому онкогенному риску (16,18 типы) вызывают предопухолевые и опухолевые изменения в плоском эпителии (CIN 2-3), могущие прогрессировать в инвазивный рак [5].

Полагают, что цикл развития ВПЧ в организме инфицированного человека может быть представлен двумя относительно независимыми вариантами исхода инфекции: 1) репликация ВПЧ и 2) злокачественная трансформация инфицированной клетки. С учетом этого, максимальная задача лечения состоит в том, чтобы повлиять на эти циклы таким образом, чтобы добиться излечения ВПЧ-инфекции и предупредить развитие рецидива заболевания. ВПЧ инфицирует только многослойный плоский эпителий. Развитие инфекции начинается в базальном слое эпителия, где ВПЧ внедряется в клетку. Внутри клетки геномы ВПЧ реплицируются как нуклеарные эписомы одновременно с репликацией хромосом клетки-хозяина. *Сохранение ВПЧ-инфекции внутри клетки требует ее полного цикла деления. Координированная репликация вирусной и клеточной ДНК в процессе пролиферации клеток поддерживает относительно постоянное число вирусных геномов в каждой инфицированной клетке и создает клеточный пул, продуцирующий вирусные частицы.* Это состояние определяется как латентная инфекция, когда ВПЧ и клиническая выраженная патология еще не регистрируются [4,11 ]. На этой стадии латентной инфекции два вирусных белка Е6 и Е7 угнетают активность гена р53 клетки хозяина, подавляющего развитие опухоли, способствуя таким путем опухолевой трансформации клетки, в которой реплицируются вирусные геномы. Прогрессия генитальной кондиломы в злокачественную опухоль обычно сопровождается интеграцией вирусной ДНК с геном клетки-хозяина и продолжающейся экспрессией белков Е6 и Е7. Образование ВПЧ (продуктивная фаза инфекции) наблюдается только в процессе дифференцировки инфицированных эпителиальных клеток. И только в зрелых эпителиальных пластах происходит репли-

нация ДНК ВПЧ в больших количествах и образование вирионов. Эти новые ВПЧ мо-
лем инициировать новую инфекцию, когда инфицированные эпителиальные клетки или выделяемые ими вирионы приходят в контакт с восприимчивыми к ВПЧ-инфекции тканями. Таким путем ВПЧ распространяется из первичного очага инфекции на соседние клетки и ткани или в более отдаленные места генитального тракта или передается другому индивидууму.

Не все типы ВПЧ одинаковы, так что инфицирование одним типом вируса может иметь более серьезные последствия, чем заражение другим типом. Степень отличий в последовательности нуклеотидов ДНК одного типа ВПЧ от другого типа вируса лежит в основе их разделения по генотипам. В случае генитальной инфекции, тип локального поражения, его анатомическая локализация и предрасположенность к озлокачествлению- все эти свойства в большой степени определяются генотипом ВПЧ (табл. 8.3.1).

Преобладающее число остроконечных кондилом содержат ВПЧ 6 или 11 генотипа, редко выявляемого в опухолевой ткани рака шейки матки. Генотипы ВПЧ 31,33,35,51 и 52 представляют собой промежуточный риск злокачественной трансформации клетки, и все они выявляются при различных степенях CIN. В противоположность этому, в преобладающем числе наблюдений CIN низкой степени дифференцировки и рака шейки матки определяются 16,18,45 и 56 генотипы ВПЧ. При этом ВПЧ 18 типа, который выявляется приблизительно в 20% случаев рака шейки матки и вульвы, достоверно чаще, чем ВПЧ 16 типа, ассоциируется с быстрой прогрессией опухоли. Следует отметить, что этот ряд генотипов ВПЧ продолжает пополняться новыми типами вируса с патогенным потенциалом.

Комплексная диагностика ВПЧ-инфекции применительно к патологии шейки матки хорошо разработана и предполагает использование трех методов. 1. Поскольку клинически выраженные маркеры ВПЧ-инфекции в виде кондилом не всегда присутствуют у ВПЧ-инфицированных пациенток, существенное значение в распознавании инфекции имеет *цитологический метод,* позволяющий выявить специфические клетки, характерные для ВПЧ-инфекции (койлоциты) на субклинической стадии заболевания, равно как и при развернутой клинической картине поражения. 2. *Расширенная кольпоскопия* после обработки слизистой оболочки влагалищной порции шейки матки раствором уксусной кислоты позволяет выявить типичную и атипичную зоны превращения, шиловидные выросты эпителия, мозаику, пунктацию, немые йод-негативные участки, атипические сосуды. Одним из признаков плоских кондилом можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя беловатым после обработки уксусом участком эпителия. 3. Разработка молекулярных методов определения ДНК ВПЧ в клетках и тканях полового тракта *(полимеразная цепная реакция, Hybrid Capture)* существенно повысила точность диагностики ВПЧ-инфекции, особенно при скрытом ее течении, а при клинически выраженных поражениях помогла провести типирование генетических вариантов ВПЧ.

*Таблица S3.1*

Виды поражений генитального тракта ВПЧ в зависимости от генотипа вируса

| Тип поражения | Генотип ВПЧ |
|---|---|
| 1. Кондиломы остроконечные и плоские (по частоте озлокачествления): | |
| - редкая | 6, 11, 34,39,41-44, 51-55 |
| - средняя | 30, 31, 33, 35, 45, 56 |
| - высокая | 16,18 |
| 2). Плоскоклеточные интраэпителиальные неоплазии (CIN): | |
| -G1-2 | 6, 11, 42, 43, 44 |
| -G3 | **16,18** |

Применяемые методы лечения ВПЧ-инфекции в настоящее время нельзя признать вполне удовлетворительными. Действительно, основная группа лечебных воздействий направлена на разрушение патологической ткани (кондилом, CIN), но эти методы часто не избавляют пациентку от ВПЧ. Значительное число поражений мультифокальны и всегда имеют скрытый компонент. Рецидивы заболевания в разные сроки после завершения лечения - частое явление (в пределах 25% независимо от применяемого метода) [3]. Отсутствуют веские доказательства, что лечение снижает вероятность передачи инфекции здоровому партнеру. Существует значительный разброс мнений по поводу лечебной тактики в отношении ВПЧ-инфекции, и нет единого стандарта лечения [1,5,8].

Лечебные подходы к лечению ВПЧ-инфекции в зависимости от типа лечебного учреждения значительно разнятся. Например, в обычной женской консультации лечение может быть проведено по простой схеме, когда после получения цитологического заключения, исключающего клеточную атипию, проводится воздействие трихлоруксусной кислотой или методом криотерапии, ограниченным шейкой матки. В другой, коммерческой и хорошо оснащенной клинике, помимо цитологического и кольпоскопического обследования, проводится молекулярная диагностика наличия ДНК ВПЧ, обязательная биопсия слизистой оболочки шейки матки с последующим лазерным воздействием на все очаги мультифокусного поражения, в условиях кольпоскопического контроля.

Существенное влияние на выбор схемы лечения имеет и локализация ВПЧ-инфекции. Наиболее частая локализация ВПЧ-инфекции - шейка матки, но одновременно с ней в процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки влагалища и вульвы.

На практике все виды лечения ВПЧ-инфекции можно условно разделить на две категории воздействий, применяемых у двух групп пациенток: 1) лечение, назначаемое при клинически выраженных проявлениях ВПЧ-инфекции (кондиломы шейки матки) и 2) лечение, проводимое у пациенток с выявленной ВПЧ-инфекцией в виде клеточной атипии (дисплазии) шейки матки в ходе цитологического скрининга.

## Б. Лечение плоских и остроконечных кондилом

Локализация кондилом и степень их распространения - главные факторы, позволяющие прогнозировать эффективность лечения. В целом процедура, направленная на разрушение или удаление патологических образований, обеспечивает излечение примерно в 75% наблюдений, и в 25% случаев отмечаются рецидивы. Пациентов следует предупредить, что ВПЧ-инфекция передается половым путем, поэтому лечение проводится обоим партнерам, и на период лечения и в течение 3 мес после его завершения необходимо прибегать к барьерной контрацепции с использованием презерватива.

Все виды локального лечения направлены на удаление кондилом и инфицированного эпителия шейки матки. Для этих целей используются различные виды химических соединений, вызывающих коагуляцию белка, цитостатики и физио-хирургические методы (крио-, электро- и лазерное воздействия). Полагают, что, несмотря на большой выбор методов лечения, частота рецидивов ВПЧ остается высокой. Появление «рецидива» кондилом, т.е. 3 мес спустя после окончания лечения, не всегда является следствием недостаточной терапии, а часто это признаки реинфекции. Заболевание, диагностированное спустя 3-6 мес после лечения, можно рассматривать как вновь возникшее [3,4].

В кратком изложении, при лечении кондилом шейки матки применяются следующие лечебные воздействия:

## I. Лекарственная терапия

*[.Аппликации подофиллина.* Подофиллин останавливает митозы, тем самым прекращая деление клетки и пролиферацию тканей. Препарат применяется местно на кондиломы, в виде 25% раствора и смывается тщательно спустя 1-4 ч после аппликации. Лечение повторяется еженедельно, до 6 нед, Лечебный эффект *различных* партий препарата может существенно отличаться и колеблется в пределах 55-75% излечений. Частота рецидивов до 25%.

2. *Подофилокс (или кондилин),* один из главных биологически активных производных подофиллина, применяется в виде аппликации 0,5% раствора, специальной петлей, строго на кондилому, 2 раза вдень, в течение 3 дней. Пропустив один день, проводят второй цикл лечения. На курс - 4-6 циклов. Применяют также 20% мазь. Эффективность данного метода составляет 70%.

*З.Трихлоруксусная кислота* вызывает химическую коагуляцию поражений. Применяемые растворы (10-20%) непосредственно апплицируются на кондиломы. Эффективность лечения составляет 70%.

4. *5-Фторурацил,* антагонист пиримидина, нарушающий синтез и клеточной, и вирусной ДНК. Для лечения кондилом применяется в виде 5% крема, один раз в день на ночь в течение одной недели или один раз в неделю в течение 10 нед. Эффективность лечения составляет 33-90%. Рекомендуется применять в качестве адъювантного лечения после криотерапии для послеоперационной профилактики рецидива кондилом (2 раза в неделю на ночь в течение 6 мес).

5. *Местное введение интерферонов (альфа- или бета- интерфероны),* внутрь кондилом. С этой целью предложен интрон-А фирмы «Шеринг-Плау», по 5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 нед. Интерфероны рекомендуют использовать как в качестве монотерапии, так и после крио- или лазеротерапии. Ректальное введение виферона (рекомбинантный человеческий альфа-интерферон) также полностью соответствует этой цели. Препарат вводится в дозе 1-1,5 млн. ЕД в сутки, в течение 7-10 дней.

Интересно отметить, что по проблеме лекарственного и комбинированного лечения ВПЧ-инфекции мы не встретили ни одной работы (ознакомившись по сети Интернет с 550 рефератами статей, посвященных этой теме), в которой бы упоминались препараты - аналоги пуриновых оснований (нуклеаналоги), таких как ацикловир и другие, которые широко применяются при герпетической инфекции. По-видимому, эти соединения при ВПЧ-инфекции не эффективны.

## II. Хирургические методы лечения кондилом

1. *Криотерапия жидким азотом* - рекомендуется использовать наконечник, который по площади на 2-3 мм больше, чем участок повреждения. 1-2 аппликации.

2. *Лазеротерапия* позволяет разрушать любые образования локально, под контролем кольпоскопа. Минимальное число рецидивов.

3. *Электрохирургическое иссечение* кондилом. Рецидивы 5-20%.

## III. Применение лечебных и профилактических вакцин против ВПЧ

1. *Лечебная рекомбинантная вакцина против ВПЧ* разработана на основе использования неструктурных белков ВПЧ, а именно, Е6 и Е7 в качестве антигенов.

Нейтрализация этих белков антителами, вырабатываемыми Т-, В-клетками иммунной системы организма при введении антигена, приводит к подавлению репликации ВПЧ и торможению неконтролируемой пролиферации опухолевого клеточного пула. Доказана клиническая эффективность такой вакцинации: у больных с генитальными кондиломами в половине наблюдений достигалось излечение после одной вакцинации, причем не отмечено наступление рецидива заболевания {4].

2. *Применение профилактической вакцины против ВПЧ* основано на использовании структурных белков капсиды ВПЧ, которые вводятся в качестве антигена. Введение такого антигена безопасно, так как эти вирусные частицы не содержат геном вируса и потому не являются инфекционным фактором. Полученные на этот антиген *нейтрализующие антитела* в ходе иммунизации, в эксперименте, защищали животных от инфицирования ВПЧ. С учетом возможности инфицирования разными генотипами ВПЧ профилактическая вакцина должна быть поливалентной и содержать структурные белки разных типов ВПЧ, наиболее часто встречаемых и несущих высокий онкологический риск. В перспективе, должна применяться для иммунизации контингентов, относимых к группе высокого риска инфицирования ВПЧ [4].

## В. ВПЧ-инфекция и фоновые заболевания шейки матки

В 1976 г. Я.В. Бохман предложил клинико-морфологическую классификацию патологических процессов шейки матки, в которой выделялись: 1) фоновые процессы (псевдоэрозия, лейкоплакия, полип, плоские кондиломы); 2) предраковый процесс - дисплазия: слабая, умеренная, тяжелая; 3) преинвазивный рак и 4) инвазивный рак шейки матки. Как видно из этой классификации, фоновые заболевания шейки матки, в преобладающем числе случаев развивающиеся в зоне трансформации шейки матки, по своей низкой степени онкологического риска противопоставлены истинно предраковому процессу дисплазии, имеющей четкие цитологические и морфологические критерии.

Эта классификация, сохраняющая свою актуальность и поныне, на основе морфологических критериев четко выделила понятие «предрак» из большого числа патологических состояний шейки матки, часто не связанных строго с онкопатологией и не имевших патогномоничной цитологической или морфологической характеристик, свойственных дисплазии.

За прошедшие почти три десятилетия эта классификация сыграла существенную роль в совершенствовании ранней диагностики рака шейки матки, ориентируя патологов и врачей на точные морфологические критерии дисплазии. Вместе с тем, результаты исследований молекулярной онкологии, выполненные в последние десятилетия и подтвердившие этиологическую роль ВПЧ в развитии предрака и рака шейки матки, позволяют расширить понятие «предрак», включив в него в качестве молекулярного маркера наличие ДНК ВПЧ онкогенного типа, определяемой в материале мазков, взятых из зоны трансформации шейки матки.

Следуя этой логике, можно полагать, что обнаружение клеток - койлоцнтов с ДНК ВПЧ онкогенных типов в эпителии зоны трансформации шейки матки дает основание рассматривать эту ситуацию как ассоциированную с высоким риском развития опухоли еще до развития признаков дисплазии.

При ретроспективном морфологическом анализе материала конусовидной эксцизии шейки матки было выявлено, что наиболее уязвимой для ВПЧ является зона трансформации - участок замещения цилиндрического эпителия плоским. По-видимому,

такая «тропность» ВПЧ к клеткам, претерпевающим метаплазию, связана с их повышенной чувствительностью к ВПЧ-инфекции [4,9].

С учетом этих особенностей, у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки при доказанных цитологических и молекулярных данных о наличии ВПЧ-инфекции 16 и 18 генотипа показано выполнение деструкции этих патологических процессов методами крио- или лазеровоздействий с последующим цитологическим и лабораторным контролем (ДНК ВПЧ) на протяжении 6 мес, на фоне проведения системной противовирусной терапии.

## Г. Лечение ВПЧ-инфекции и ассоциированной с ней дисплазии шейки матки

ВПЧ-инфекция вызывает нарушение процессов дифференцировки в метапластическом эпителии зоны трансформации и многослойном плоском эпителии шейки матки, обозначаемое как дисплазия. Дисплазия характеризуется интенсивной пролиферацией атипических клеток с нарушением нормального расположения слоев эпителия шейки матки, но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. Не будучи излеченной и в условиях ослабленного противовирусного иммунитета, дисплазия может прогрессировать в преинвазивный рак (распространение атипической пролиферации на всю толщину эпителиального пласта, с вовлечением в процесс поверхностного слоя) или со временем с прорастанием атипических клеток в строму, что означает начало микроинвазии. На этой стадии развития событий ДНК ВПЧ уже полностью интегрируется в геном клетки-хозяина, и начинается экспрессия онкобелков ВПЧ - Е6 и Е7, запускающая весь процесс опухолевой трансформации эпителиальных клеток зоны трансформации.

Применяемый комплекс диагностических средств в виде цитологического исследования мазков, кольпоскопии и прицельной биопсии позволяет оценить степень выраженности дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии - CIN) и прогрессирование ее в пре- и инвазивный рак шейки матки.

Дисплазия слабой степени может регрессировать, сохраняться длительное время в неизменном виде или прогрессировать в умеренно выраженную или тяжелую дисплазию. При *дисплазии легкой степени* обычно проводится наблюдение, тщательный цитологический контроль и системное противовирусное лечение. При *дисплазии умеренной и тяжелой степени,* часто ассоциирующихся с ВПЧ онкогенного типа (16,18), показано выполнение конусовидной электро- или лазерной эксцизии шейки матки и морфологическое исследование удаленного конуса для уточнения диагноза в отношении возможно имеющегося пре- или микроинвазивного рака шейки матки. Здесь важно отметить, что преобладающее число инвазивных карцином шейки матки (до 95%) развиваются в метапластическом плоском эпителии зоны трансформации шейки матки. Поэтому полное удаление зоны трансформации (границы определяются при предварительном кольпоскопическом исследовании) с диспластическим эпителием надежно устраняет локализованный очаг ВПЧ-инфекции, что может рассматриваться как профилактика рака шейки матки. По последним данным, электроконизация шейки матки позволяет добиться полного излечения локальной ВПЧ-инфекции в 94% случаев [8]. С другой стороны, если ВПЧ-инфекция продолжает сохраняться после этого лечения, то имеется весьма высокий риск рецидива дисплазии (8,6%) [9]. В этом плане важно проведение дополнительной системной противовирусной лекарственной терапии, лечебный эффект которой доказывается отрицательными данными в отноше-

нии содержания вирусной ДНК, полученными методами молекулярного анализа (ПЦР) при исследовании материала мазков и соскобов со слизистой оболочки влагалищной порции шейки матки.

Несмотря на то, что большинство современных методов лечения ВПЧ-инфекции направлено на удаление ее первичного очага и морфологических маркеров инфекции (кондиломы, дисплазия многослойного плоского эпителия), эти локальные лечебные воздействия не останавливают экспрессию вируса в окружающих тканях или элиминацию скрытой вирусной инфекции.

Значительное число современных подходов к решению проблемы ВПЧ-инфекции ставит себе целью выработать методы торможения экспрессии вирусного генома на различных стадиях развития. Полагают, что такие системные подходы, независимо от того, первичное это лечение или дополнительное (адъювантное), эффективно способствуют излечению ВПЧ-инфекции или предупреждают ее рецидивы. В этом плане заслуживает внимания введение препаратов интерферонов: виферона, ректально, по 1,5-2 млн. ЕД в день в течение 7-10 дней, или интерферон-альфа-2Ь, интерферон-бета в индивидуальных схемах, с учетом массы тела. Доказана эффективность введения индукторов образования эндогенных интерферонов, в частности неовира, по 250 мг, внутримышечно, через день, 5-7 инъекций на курс. Проводится 3-5 курсов с интервалом в две недели [2].

В последнее время уделяется большое внимание диете пациенток с ВПЧ-инфекцией. В этом плане важно указать на индольное соединение (индол-3-карбинол - ИЗК), обнаруженное в овощах семейства крестоцветных (капуста брокколи, брюссельская капуста, цветная капуста). Это соединение обладает антиэстрогенными, противоопухолевыми свойствами, а также способностью подавлять клеточную пролиферацию и способствовать апоптозу. Антиэстрогенная активность ИЗК делает это соединение перспективным для включения в схемы лечения ВПЧ-инфекции, если учесть, что преобладающее число патологических изменений МПЭ при этой инфекции определяется в зоне трансформации шейки матки, наиболее чувствительной к эстрогенному влиянию [4].

Существование пермиссивной связи между влиянием эстрогенов и развитием патоморфологических изменений шейки матки, обусловленных ВПЧ, подтверждается наблюдениями, что значительное число мужчин не имеют клинических проявлений ВПЧ-инфекции, хотя у них, как и у женщин, этот вид инфекции в настоящее время может рассматриваться как превалирующий (по данным определения ДНК ВПЧ в тканях гениталий). ИЗК и продукт его конденсации - дииндолметан - используются для лечения папиллом гортани, для профилактики рака молочной железы и некоторых видов эстрогензависимых опухолей [4].

Подытоживая, следует отметить, что проблема ВПЧ-инфекции в гинекологии еще далека от своего решения, и многие вопросы составляют предмет проводимых в настоящее время исследований. Сложность проблемы проистекает, главным образом, из-за значительной распространенности инфекции, появления новых генотипов ВПЧ и существенных различий в их злокачественной потенции, изменений напряженности противовирусного иммунитета организма пациентки, который, в конечном счете, определяет стабильность излечения или время наступления рецидива. Имея определенное представление о механизме вирусного канцерогенеза в развитии дисплазии и рака шейки матки, мы не имеем пока средств «точечных» противовирусных воздействий, которые могли бы обладать свойствами этиопатогенетического лечения.

В этом состоит парадокс проблемы ВПЧ-инфекции, который, будем надеяться, найдет свое разрешение в ближайшее время.

**Литература**

I. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. - Л.: Медицина, - 1989. - С. 195-199.

' *Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др.* Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопр. онкол. -2000.- Т.46(3). - С.340-343.

3. *Прилепская В.Н. (ред).* Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. - М: Мед. Пресс, 2000. -С.240-253.

4. *Auborn K.J.* Treatment of HPV-infection //Clinics in Lab. Med.. - 2000. - Vol. 20(2).- P. 407-421.

5. *Baker C.C., Phelps W.C., Lingren V. et at.* Structural and transcriptional analysis of HPV type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines // J.Virol. - 1987. - Vol. 61. - P.962-968.

6. *Bauer H.M.* Genital HPV-infection in female university students as determined by a PCR-based method // JAMA. - 1991. -Vol.265. - P.472.

7. *Kaufman R.H., Adam E., Vonka.* HPV-infection and cervical carcinoma //Clin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 43(2). - P.363-380.

8. *Kucera E., Sluitz G., Czervenka K.* Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? //Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2001. - Vol. 100(1). - P.72-76.

9. *Nagai Y., Maehama T.,Asato T. et al.* Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3. Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3 // Gynecol. Oncol. - 2000. - Vol.79(2). - P.294-299.

10. *Perez L.A.* Genital HPV: Links to Cervical Cancer, Treatment and Prevention // Clinical. Lab. Sci. - 2001. - Vol.14(3). - P. 183-186.

II. *zur Hausen H.* Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis //J.Nat. Cancer Inst. - 2000. - Vol.92 (9). - P.690-698.

# Глава 4
# Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки

*Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова, И.Б. Антонова*

В современной онкологии рак шейки матки является, пожалуй, единственной локализацией, где сконцентрированы одновременно и успехи (в этиологии, патогенезе, ранней диагностике, лечении и профилактике), и множество сомнений. Особенно это касается принципов лечения начальных форм опухолевого процесса — преинвазивного и микроинвазивного рака. Накопленный более чем 30-летний опыт в лечении этих вариантов рака шейки матки, тем не менее, не позволяет говорить о четко детерминированных стандартах. Чаще всего принципы терапии определяются профилем учреждения, его научной тематикой, а также уровнем профессиональной подготовки персонала и качеством медицинского оборудования. Парадоксальность ситуации заключена в том, что практически все авторы свидетельствуют о стабильно высоких показателях 5-летнего излечения, достигающих 95-98%. По образному высказыванию Я.В.Бохмана (1985), при начальном раке шейки матки «важнее не то, какой из методов выбран для лечения, а как он осуществляется с точки зрения врачебного искусства».

В целом необходимо отметить, что проблема лечения начальных форм рака шейки матки на протяжении всей истории развития и изучения этой тематики достаточно хорошо освещена и представлена в научной литературе. Сегодня же наибольшую актуальность приобретает обозначение тех основных принципов, по которым формируется стратегия выбора той или иной методики лечения этой формы заболевания. В проблеме одномоментно сплетена необходимость поиска четких морфологических критериев, учета конкретной клинической ситуации, стремление к оптимистическому прогнозу (радикальное лечение) и вместе с тем широкое использование щадящих вариантов терапии. Несомненно, что принятие наиболее оптимального решения при многофакторных исходных данных должно опираться на четко детерминированные принципы.

## Основные принципы

Итак, для любого специалиста, занимающегося лечением начальных форм рака шейки матки, необходимо следовать четырем основным принципам:

***1) располагать качественной и точной (по целому ряду морфологических параметров) диагностикой;***

***2) владеть различными методами адекватного и радикального лечения;***

***3) широко использовать органосохраняющие и щадящие варианты лечения у пациенток молодого возраста;***

***4) включить в систему мер медицинской реабилитации патогенетическую профилактику рака шейки матки.***

Поскольку диагностические и терапевтические проблемы при начальных формах рака шейки матки тесно взаимосвязаны и взаимозависимы, необходимо наиболее

полно обозначить методы и основные морфологические критерии, от которых зависит правильный выбор варианта лечения.

В современной медицине сформировалась концепция трехэтапного диагностического процесса: I этап - скрининг (или синдромная диагностика), II этап - нозологическая диагностика и **III** этап - внутринозологическая (или заключительная) диагностика. В онкологии чаще всего имеет место принцип двухэтапного диагностического процесса, где первый этап (скрининг) реализуется на уровне первичной медико-санитарной помощи, а второй этап (нозологическая и внутринозологическая диагностика) - в специализированной онкологической клинике. Не углубляясь в положительные и отрицательные аспекты подобного варианта диагностического процесса, следует отметить, что модель рака шейки матки - одна из немногих локализаций, где отработаны и нашли практическое воплощение принципы популяционного скрининга. Цитологический скрининг рака шейки матки стал одним из важных и глобальных достижений медицины и здравоохранения XX века. Именно с внедрением цитологического скрининга возникла и сформировалась проблема ранней онкологической патологии шейки матки. Следующий этап - нозологическая и внутринозологическая диагностика, по сути, в рамках ранней онкологической патологии шейки матки должен стать единым процессом. В основе этого этапа диагностики лежит установление основных гистологических критериев злокачественного процесса, которое строится на основе изучения материала прицельной биопсии или конизации шейки матки. Один из важных принципов при этом заключен в том, что ***недопустимы многократные биопсии шейки матки, а также категорически нельзя производить биопсию конхотомом.*** Биопсия должна быть максимально прицельной под эндоскопическим контролем (кольпоскопия) с выскабливанием эндоцервикса. Отдельно необходимо высказаться о месте кольпоскопии в диагностике рака шейки матки. Кольпоскопическая семиотика различных патологических процессов шейки матки многократно и подробно описана в монографиях и атласах. Естественно, что 15-кратное увеличение дает возможность более дифференцированно судить о вариантах патологического процесса на шейке матки, являясь надежным ориентиром для прицельной биопсии. Кольпоскопия как бы фиксирует этап тканевой перестройки поверхностного эпителия шейки матки. Из этого следует, что ***кольпоскопия не может рассматриваться в качестве метода скрининга рака шейки матки.*** Необходимость возвращения в дискуссию этого вопроса связана с тем, что, до настоящего времени ряд гинекологов ассоциируют скрининг рака шейки матки с широким внедрением кольпоскопии, что подкреплено финансированием ряда целевых программ на уровне Минздрава России. С этим, естественно, трудно согласиться.

Некоторые усовершенствования кольпоскопии (световая и люминесцентная кольпоцервикоскопия, кольпомикроскопия), хоть и расширяют диагностические возможности метода, однако, неприменимы в качестве скрининга, сохраняя высокий процент ложноположительных (специфичность) и ложноотрицательных (чувствительность) заключений при дифференцировании некоторых доброкачественных патологических процессов, дисплазии и рака шейки матки. С позиций диагностической значимости и целесообразности кольпоскопия может рассматриваться в двух аспектах:

***— как достаточно точный и обязательный метод при выполнении прицельной биопсии;***

***— как метод динамического наблюдения в ходе консервативного лечения доброкачественных процессов и некоторых вариантов дисплазии (CINI и CINII) на фоне воспалительных процессов.***

Следующий важный момент в рамках диагностики начального рака шейки матки ~ это многолетняя дискуссия по вопросу о целесообразности прицельной биопсии или

конусовидной эксцизии шейки матки. На наш взгляд, в этой проблеме наиболее предпочтителен опыт немецкой онкогинекологической школы, в основе которой сформирован следующий принцип. ***При цитологических признаках плоскоклеточного рака икольпоскопической семиотике начального этапа злокачественного процесса у пациенток репродуктивного периода целесообразно предпринять выскабливание слизистой оболочки цервикального канала с одномоментной или конусовидной лазерной эксцизией или ножевой ампутацией шейки матки, или электроконизацией*** **[2-6].** Ряд исследователей даже считают, что конизация шейки матки является единственно полноценным методом диагностики при плоскоклеточном раке шейки матки в диапазоне Ca in situ - la стадия [8]. У пациенток ***постменопаузального периода из-за атрофии шейки матки, сглаженности влагалищных сводов*** отсутствует реальная возможность выполнения полноценного конуса. В этих случаях важное значение имеет получение ***полноценного соскоба из цервикального канала и прицельная клиновидная (уходящая вглубь цервикального канала) биопсия шейки матки.***

Основная логика этих рассуждений сводится к тому, что при диагностике начального этапа злокачественного процесса очень важно подвергнуть тщательному гистологическому исследованию все зоны патологической трансформации, захватывая часть здоровых тканей, так как на фоне диспластических изменений или преинвазивного рака нередко уже имеются очаги инвазивного роста. Для пациенток репродуктивного периода подобный вариант диагностического пособия может оказаться вполне адекватным с точки зрения лечения не только преинвазивной, но даже и микроинвазивной карциномы (при определенных условиях). Здесь, как нигде лучше, выражена идея диапевтического подхода, когда в одной процедуре одномоментно реализовано решение диагностических и лечебных задач.

Для пациенток постменопаузального периода подобный путь лишен смысла вследствие того, что при любых вариантах начального рака шейки матки следует предпочесть экстирпацию матки с придатками.

В целом необходимо отметить, что проблема преинвазивного и микроинвазивного плоскоклеточного рака шейки матки «...остается сложной и трудно разрешимой проблемой до той поры, пока отсутствует четкий и убедительный гистологический диагноз» [7]. Процесс его формирования всецело зависим от двух специалистов: врача, выполняющего биопсию, и патологоанатома. Гистологическая картина преинвазивного рака достаточно хорошо отработана и включает в себя дифференцирование диспластических изменений эпителиального пласта шейки матки. В морфофункциональном аспекте под термином «дисплазия» следует понимать процесс нарушения созревания и дифференцировки многослойного плоского эпителия без каких-либо структурных изменений стромы. Различают три варианта дисплазии плоского эпителия шейки матки: легкая, средняя и тяжелая. На II Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (1975) для обозначения понятия дисплазия принят термин «цервикальная интра-эпителиальная неоплазия» (CIN). При CINI - соответствующей легкой дисплазии - отмечается анаплазия базальных клеток нижней трети эпителиального пласта. В мазках нарастает число клеток (20-25%) базального-парабазального слоя с явлениями дискариоза, гиперхромией ядер, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. При CIN II - умеренная дисплазия - изменения уже затрагивают 1/2 толщины эпителия, количество митозов нарастает по направлению к базальной мембране. При CIN III - тяжелая дисплазия и преинвазивный рак - анаплазия захватывает большую часть эпителиального пласта за исключением поверхностного слоя при тяжелой дисплазии. Резко возрастает митотическая активность. Весь эпителиальный

пласт представлен анапластическими клеточными элементами, полностью потеряна комплексность и полярность слоев.

Преинвазивная форма рака является промежуточным звеном в развитии следующего этапа - микроинвазивного рака шейки матки. Выделение микроинвазивного варианта на этапах эволюции злокачественного процесса является значительным достижением в онкологии, осмыслением того, где и когда происходит качественный скачек, определяющий этап перехода опухолевого процесса из локального состояния в состояние начальной генерализации (регионарное метастазирование). Потребовались десятилетия с того времени, когда впервые G.Mestwerdt (1947) предложил термин и высказал идею о микроинвазивном раке шейки матки, целенаправленные усилия многих и многих исследователей для научного обоснования и доказательства параметров этого варианта рака шейки матки. Сама по себе история этого вопроса весьма поучительна и интересна. В ней, как в человеческих судьбах, нашли свое отражение робость первых результатов, сомнения и уверенность, радость и разочарование, надежда и упорный ежедневный труд. Вся сложность проблемы заключалась в одном - по каким основным параметрам следует формировать критерии микроинвазивного рака, при которых частота регионарного метастазирования была бы минимальной. Сегодня вполне определенно можно указать два критерия, рекомендованные Всемирной ассоциацией гинекологов онкологов (SGO, 1996) [9,10], по которым строится гистологическая концепция микроинвазивного рака шейки матки:

***- стромальная инвазия на глубину до 3 мм (при объеме опухоли не более 100 мм$^3$);***

***- отсутствие комплекса опухолевых клеток в лимфатических сосудах шейки матки (LVI — )*** .

Таким образом, приступая к лечению начальных форм рака шейки матки, необходимо иметь четкий убедительный гистологический диагноз. Наряду с этим, крайне важно получить максимально полную информацию о гинекологическом и наследственном анамнезе, знать планы пациентки в отношении репродукции. Все это в совокупности предопределяет основной принцип, по которому должна формироваться программа лечения при начальном раке шейки матки - **оптимально-радикальное, но максимально функционально-щадящее лечение.**

## Варианты лечения при преинвазивном раке шейки матки

***Репродуктивный период: конусовидная электроэксцизия, ножевая ампутация, криодеструкция, лазерная деструкция, лазерная конусовидная эксцизия, ультразвуковая ампутация шейки матки.***

При небольшой зоне поражения или укороченной шейке матки, а также при вариантах, когда патологический процесс частично переходит на слизистую оболочку влагалища, возможна диатермокоагуляция или лазерная коагуляция.

В определенных клинических ситуациях у молодых пациенток приходится выполнять экстирпацию матки:

- при обширном поражении сводов влагалища (экстирпация матки с верхней третью влагалища);
- при резком укорочении шейки матки;
- когда имеется морфологически доказанный факт распространения злокачественного процесса на эндоцервикс;

- при сопутствующих гинекологических заболеваниях (миома матки, выраженный наружный и внутренний эндометриоз, опухоли яичников);
- при нерадикальной органосохраняющей операции (рак по линии разреза).

*В постменопаузальном периоде всем пациенткам желательно выполнить экстирпацию матки с придатками.*

## Варианты лечения при микроинвазивном раке шейки матки

*Самым распространенным и надежным методом лечения является экстирпация матки без придатков у пациенток репродуктивного периода и с* ***придатками у пациенток старше 50 лет.*** Наряду с этим допустимы варианты органосохраняющего лечения (удаление только шейки матки) у молодых пациенток, желающих сохранить генеративную функцию. Однако подобный подход требует особо тщательного и точного выяснения параметров заболевания, внимательного изучения операционного препарата по линии разреза и упорных мероприятий по патогенетической профилактике в послеоперационном периоде. Такие пациентки требуют строгого динамического наблюдения с обязательным цитологическим контролем.

За последние годы, благодаря интенсивному развитию и внедрению лапароскопии в гинекологическую и онкогинекологическую практику, при микроинвазивном раке могут рассматриваться варианты сочетания ножевой (лазерной, ультразвуковой) ампутации шейки матки и лапароскопической лимфаденэктомии (при **LVI+).**

При всей очевидной спорности подобных подходов в лечении микроинвазивного рака шейки матки безусловно одно: в гинекологической практике развиваются и формируются новые технологические приемы, реализация которых в онкогинекологии - это дело времени.

Один из важных моментов в оценке результатов лечения начальных форм рака шейки матки - это критерий излечения, который должен рассматриваться с онкогинекологических и гинекологических позиций.

Онкогинекологические принципы включают в себя:

*— тщательное изучение послеоперационного препарата, особенно зоны края разреза;*

*— обязательную характеристику состояния лимфатических сосудов удаленного органа;*

*— длительное динамическое наблюдение (не менее 5 лет) с цитологическим контролем.*

Что касается гинекологических принципов, то они формируются из концепции о роли инфекционных агентов в этиологии рака шейки матки. Общеизвестны данные, касающиеся роли вирусной инфекции, особенно вируса папилломы человека, в возникновении рака шейки матки. ДНК вируса папилломы человека **(16,18,31** и 45 серотипы) выявляется практически у всех больных с дисплазиями и раком шейки матки. Несмотря на то, что генитальный штамм (тип 2) вируса простого герпеса является довольно распространенным, передающимся половым путем инфекционным агентом, а также на ряд исследований, указывающих на содержание его в клетках при интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки, этиологическая роль генитального герпеса в процессе канцерогенеза остается все еще недостаточно ясной. Нам кажется, **что** проблема вирусного канцерогенеза при раке шейки матки сегодня несколько упрощена, она лишь верхушка айсберга. Большая часть проблемы заключена в оценке влагалища как сложной экосистемы, имеющей определенные химические, физические

И биологические параметры. Причем, многие из составляющих эти параметры (особенно микрофлора влагалища, иммунная и гормональная системы) претерпевают изменения не только на протяжении жизни женщины, но и в течение всего менструального цикла. Л такой раздел этой проблемы, как микробиология влагалища, дополнился за последние годы целым рядом сведений, в корне меняющих наше представление об инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовых органов. Иными словами, сегодня необходимо говорить о сложном комплексном характере изменений во влагалищной среде, предшествующих вирусному канцерогенезу плоскоклеточного рака шейки матки. Исходя из этой концепции, лечение дисплазии и начального рака шейки матки следует разделить на этапы:

**J этап** — ***устранение вероятного этиологического агента и иммуномодулирующая терапия;***

***Пэтап —радикальная терапия;***

***III этап —динамический мониторинг и коррекция влагалищного микробиоценоза;***

***IV этап — контроль чистоты влагалища.***

Таким образом, своевременная коррекция экосистемы влагалища является не только патогенетически обоснованным фактором профилактики рака шейки матки, но «обязательным компонентом программы лечения дисплазии и начального рака шейки матки.

## Литература

**1.** *Бохман Я.В.* Лекции по онкогинекологии. -Ташкент: Медицина, 1985. - С. 303.

2. *Benedet J., Anderson G., Boyes D.* Colposcopic accuracy ,«in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix» // Obstet. Gynecol. - 1985. - Vol. 65. - 557 p.

3. *Burghardt E.* Microinvasive carcinoma in gynaecological pathology // Clin. Obstet. Gynaecol. - **1984.** - Vol. **11(1).** - 239 p.

4. *Burghardt E.* Pathology of early invasive squamous and glandular carcinoma of cervix (FIGO Stage la) // Gynecologic Oncology / Ed. M. Coppleson. - Edinburgh: Sec. Ed. Churchill Livingstone, 1992. -609 p.

5. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions and staging // Brit. J. Obstet. Gynaecol. - 1996 - Vol. 103. - 405 c

6. *Hoffman M., Collins E., Roberts W. et at.* Cervical conization with frozen section before planned hysterectomy // Obstet. Gynecol. - 1993. - Vol. 82. - P. 394.

7. *Mestwerdt 0.* Die Fruhdiagnose des Kollumkarzinom // Zentralb Gynakol. - 1947. - Bd. 69. -198 s.

8. *Samlall R.A.K., J. van der Velden, M.S. Schilthuls et al.* Influence of diagnostic conization on surgical morbidity and survival in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and HA cervical carcinoma // Europ. J. Gynaecol. Oncol. - 1997. - Vol. XVIII, n.6. - P. 478-482.

9. *Lecu.ru F., Nejl K., Robin F. et al.* Microinvasive carcinoma of the cervix. Rationale for conservative treatment in early squamous cell carcinoma // Europ. J. Gynaecol. Oncol. - 1997. - Vol.XVIII, n.6.-P. 465-470.

10. SGO Clinical Practice Guidelines. Management of gynecologic cancer // Soc. Gynecol. Oncol.-Vol. I, n.1.-P. 5-11.

# Глава 5
# Хирургия инвазивного рака шейки матки

*В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов, А.Н. Грицай*

История хирургического лечения инвазивного рака шейки матки (РШМ) насчитывает более 100 лет. Первые операции по поводу РШМ были выполнены в Европе и России во второй половине XIX века. Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при РШМ, безусловно, принадлежит австрийскому врачу-гинекологу Вертгейму (Wertheim) и датируется 1902 г. В монографии Вертгейма 1911 г. «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» описаны результаты 500 расширенных гистерэктомии. Позднее ряд выдающихся отечественных и зарубежных гинекологов многие годы своих исследований посвятили усовершенствованию техники расширенных операций и повышению их радикальности. Усилиями А.Т. Губарева, И.Л. Брауде, Л.Л. Окинчица, Н.Н. Никольского, А.И. Сереброва, В.П. Тобилевича, Л.А. Новиковой, Я.В. Бохмана, В.П. Козаченко техника расширенной гистерэктомии при РШМ прочно укоренилась в отечественной онкогинекологии, а ее широкое внедрение позволило излечить десятки тысяч женщин, страдающих РШМ. Весомый вклад в разработку отдельных этапов операции Вертгейма внесли зарубежные исследователи (Okabayashi, 1921; Meigs, 1944, 1951; Werner, Zederl, 1960; Mitra, 1961;Magara, 1967, и др.).

Самой начальной формой инвазивного РШМ является микроинвазивный рак. Первыми морфологическими признаками микроинвазии опухоли в строму шейки матки служит микроскопическое обнаружение патологических выступов на границе эпителия и стромы. При прогрессировании болезни эти изменения определяются уже в строме. Чрезвычайно важными критериями, которые позволяют сталировать микроинвазивный РШМ, являются глубина и распространенность микроинвазии. Таким образом, диагноз микроинвазивного РШМ устанавливается только на основании гистологического исследования, и выполнения только биопсии, как правило, бывает недостаточно. Адекватным минимальным хирургическим вмешательством, позволяющим диагностировать микроинвазию опухоли в строму шейки матки, является конизация шейки матки.

Становление понятия «микроинвазивный» РШМ продолжалось несколько десятилетий. В 1995 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) утвердила определение микроинвазивного РШМ, которое формулируется следующим образом: «Микроинвазивным считается РШМ, проникающий в строму на глубину не более 3 мм от базальной мембраны, при отсутствии раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах». Эта категория больных не нуждается в радикальном хирургическом вмешательстве. Вместе с тем, следует отметить, что группа больных микроинвазивным РШМ является прогностически неоднородной. Фактором, который обусловливает прогностическую неоднородность, служит обнаружение микроэмболов опухоли в лимфатических и кровеносных сосудах, что увеличивает риск лимфогенного метастазирования.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при микроинвазивном РШМ является экстрафасциальная экстирпация матки без придатков у женщин до 40 лет

и с придатками - у больных старше указанного возраста. Объем хирургического вмешательства при микроинвазивном РШМ может быть ограничен конизацией шейки матки только у женщин детородного возраста при настойчивом желании пациентки иметь детей. В таких случаях необходимо интраоперационное гистологическое исследование удаленного конуса тканей, края которого не должны содержать клеток опухоли.

Техника выполнения конизации шейки матки хорошо известна и описана во многих хирургических руководствах. Конизация шейки матки может быть выполнена при помощи скальпеля, электрохирургическим способом и посредством луча лазера. Ножевая конизация дает возможность получить наиболее полную и неизменную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки и должна применяться при всех спорных морфологических заключениях, находящихся в диапазоне дисплазия - микроинвазивный РШМ.

У женщин, находящихся в пре- или постменопаузе, перед конизацией необходимо выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала; у пациенток репродуктивного периода жизни - слизистой оболочки оставшейся части цервикального канала. Гистологическое исследование соскобов и удаленной части шейки матки позволяет установить окончательный диагноз.

В случаях, когда при глубине инвазии опухоли в строму до 3 мм обнаруживаются микроэмболы опухолевых клеток в кровеносных или лимфатических сосудах и возрастает риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, больной следует выполнить модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков). Прямые показания к выполнению модифицированной расширенной экстирпации матки появляются при глубине инвазии опухоли в строму шейки матки от 3 до 5 мм (более 3 мм), иначе говоря, при IA2 стадии. Строго говоря, модифицированная расширенная экстирпация матки разработана и предложена Я.В. Бохманом (1964) для рака тела матки, но именно эта операция является адекватным хирургическим вмешательством для части больных микроинвазивный РШМ с IA1 стадией (при обнаружении микроэмболов в лимфатических и кровеносных сосудах) и для всех больных с IA2 стадией заболевания.

В настоящее время наиболее распространенной и часто применяемой во всем мире операцией для лечения инвазивного РШМ IB—ПА стадий является расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная повсеместно как операция Вертгейма. Безусловно, за столетие, прошедшее с момента ее выполнения Вертгеймом, эта операция претерпела значительные технические изменения, но приоритет ее разработки, несомненно, принадлежит этому выдающемуся австрийскому гинекологу.

Основным хирургическим вмешательством при инвазивном РШМ является расширенная экстирпация матки по методу Вертгейма.

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, классифицированы по пяти типам (Piver M., Ratledge F., Smith J., 1974). Экстрафасциальная экстирпация матки обозначена как операция I типа. Модифицированная радикальная экстирпация матки (II тип) включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок. Радикальная экстирпация матки (III тип), описанная Meigs (1944, 1951), предусматривает удаление большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза. В США при инвазивном РШМ чаще всего выполняется именно эта операция (Kenneth D., Hatch, Yao S. Fu, 1996). При расширенной радикальной экстирпации матки IV типа удаляются периуретральные ткани, резецируется верхняя пузырная артерия и три четверти

влагалища. Операция V типа, которая обозначается как частичная экзентерация, предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря и выполняется при прорастании опухоли в мочевой пузырь.

В отечественной литературе прекрасное описание усовершенствованной операции Вертгейма представлено Я.В. Бохманом в 1989 г. в его фундаментальном клиническом труде «Руководство по онкогинекологии». Нам остается лишь обозначить основные этапы этой в значительной степени авторской операции и отметить наиболее важные технические моменты и хирургические приемы ее выполнения.

При подготовке больной к усовершенствованной операции Вертгейма хирург должен максимально точно знать распространенность опухолевого процесса, состояние смежных органов и объективно представлять резервные возможности больной.

С этой целью после осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального ректо-вагинального исследования выполняются:

- ультразвуковая эхография внутренних гениталий и других органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- цистоскопия;
- ректороманоскопия;
- при необходимости - компьютерная томография, экскреторная урография, радиоизотопное исследование функции почек, ирригоскопия, лапароскопия, пункция лимфатических узлов.

Хирург должен владеть не только техническими приемами выполнения самой операции, но и уметь устранить любые осложнения, возникшие по ходу операции Вертгейма, т.е. иметь навыки сосудистого хирурга, уролога, проктолога.

Любые очаги острой или хронической инфекции перед операцией должны быть излечены. Предварительная подготовка желудочно-кишечного тракта обеспечивает необходимые условия для выполнения обширного хирургического вмешательства и спокойного течения послеоперационного периода. Профилактика тромботических осложнений при необходимости может быть начата до операции.

Непосредственно перед операцией влагалище больной туго тампонируется марлевым тампоном, в мочевой пузырь устанавливается катетер Фолея, при необходимости производится катетеризация мочеточников. Операция может выполняться под общим наркозом, перидуральной анестезией или применяются их различные комбинации. На операционном столе больная находится в положении Тренделенбурга. Операционный разрез должен обеспечивать свободный доступ для выполнения хирургических манипуляций в глубине таза, брюшной полости и забрюшинных пространствах. Подавляющее большинство больных оперируется из срединного лапаротомного разреза. У больных, страдающих избыточной массой тела, при наличии кожно-жирового фартука, нами применяется широкий поперечный разрез по Черни, который мы дополняем иссечением кожно-жирового фартука передней брюшной стенки с последующей пластикой. Далее проводится тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинных пространств. Операция в запланированном объеме теряет смысл при интраоперационном выявлении экстрагенитальных органных метастазов, неудалимых конгломератов метастатически измененных поясничных лимфатических узлов и опухолевых инфильтратов в параметральных пространствах с прорастанием опухоли в крупные сосуды. Транстуморальное оперирование при РШМ недопустимо. Операция на этом этапе прекращается и по завершении послеоперационного периода больной проводится лучевая терапия или химиолучевое лечение.

Локальное прорастание опухоли шейки матки в мочевой пузырь или прямую кишку является показанием к расширению объема операции. В подобных случаях выполняется тот или иной тип экзентерации органов малого таза. При операбельной ситуации вдоль ребер матки с каждой стороны накладываются прямые зажимы Вертгейма или Кохера, которыми клеммируются медиальные части маточных труб, мезосальпингс, круглые связки и собственные связки яичников. На следующем этапе операции производится клеммирование, пересечение и лигирование круглых маточных (lig. teres uteri) и воронко-тазовых (подвешивающих яичник, lig. suspensorium ovarii) связок непосредственно у стенок таза. Далее острым путем рассекается пузырно-маточная складка (plica vesicouterina) и выполняется отсепаровка мочевого пузыря. На следующем этапе операции широко раскрывают забрюшинные пространства. Рассечение париетальной брюшины вверх в проекции общей подвздошной артерии (a. iliaca communis) справа позволяет обнажить брюшной отдел аорты и нижней полой вены, вниз в проекции наружной подвздошной артерии открывает доступ к запирательной ямке и параметральному пространству.

При стандартном объеме лимфаденэктомии, которая производится только острым путем, выполняется одноблочное удаление общих, наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлов (nodi lymphatici iliaci communes, externi, interni et obturatorii) с окружающей клетчаткой таза. При метастатическом поражении общих подвздошных лимфатических узлов обязательна лимфаденэктомия паракавальных и парааортальных лимфатических коллекторов. Проксимальной границей лимфаденэктомии является узел Клоке-Розенмюллера-Пирогова, который локализуется в бедренном канале. При необходимости удаляются латеральные крестцовые, верхние и нижние ягодичные лимфатические узлы. При формировании блока жировой клетчатки с включенными в нее лимфатическими узлами следует избегать пересечения верхней пузырной артерии (a. vesicalis superior), что в послеоперационном периоде ведет к длительной атонии мочевого пузыря. Маточные сосуды (a. et v. uterinae) клеммируют, пересекают и лигируют латеральнее мочеточника. На следующем этапе операции хирург должен выделить устья мочеточников. С этой целью следует клеммировать, пересечь и лигировать латеральную часть пузырно-маточной связки (lig. vesicouterinum) и острым путем произвести отсепаровку нижней трети мочеточника до места впадения последнего в мочевой пузырь. Следует избегать полной отсепаровки мочеточника от кардинальной связки у его устья, так как это увеличивает риск возникновения мочеточниковых свищей. Далее матка отводится к лону, рассекается задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепаровывается передняя стенка прямой кишки. После выполнения этого технического приема хорошо визуализируется параректальное пространство, которое с латеральных сторон ограничено крестцово-маточными связками (lig. uterosacrales). Последние клеммируются, пересекаются и лигируются непосредственно у места прикрепления к крестцу. Хирургическую обработку кардинальных связок (lig. cardinals) Вертгейм называл основным пунктом (punctum fixum) всей операции. В кардинальных связках проходят основные лимфатические сосуды, которые обеспечивают отток лимфы от шейки матки. Отсюда клеммирование, пересечение и лигирование этих связок должно выполняться непосредственно у стенок таза.

После отсечения кардинальных связок препарат удерживается только на влагалищной трубке. Вдоль влагалища по направлению сверху вниз, несколько отступя латерально, чтобы на удаляемом препарате осталась паравагинальная клетчатка, поэтапно справа и слева накладываются зажимы Вертгейма. Таким образом, решается и вторая важная хирургическая задача - клеммирование, пересечение и лигирование вагинальных ветвей маточных сосудов. Влагалище может быть резецировано на любом уровне или удалено полностью, например, в случае перехода опухоли на нижнюю

треть влагалища. Верхняя треть влагалища при выполнении усовершенствованной операции Вертгейма удаляется обязательно. После удаления препарата боковые отделы культи влагалища прошивают узловыми швами, а передняя и задняя стенки - Z-образными швами. Производится тщательный гемостаз всей раневой поверхности. Задний листок широкой маточной связки подшивается к задней стенке влагалища, брюшина мочевого пузыря - к передней.

В забрюшинные пространства по ходу подвздошных сосудов или в запирательную ямку помещаются дренажные трубки, которые выводятся через культю влагалища. По нашему мнению, вакуум-дренирование необязательно в связи с тем, что сплошную перитонизацию забрюшинных пространств и малого таза проводить не следует. По нашим наблюдениям, отказ от сплошной перитонизации забрюшинных пространств и малого таза резко снизил частоту образования ложных лимфатических кист, нагноение которых является грозным осложнением операции Вертгейма. После туалета брюшной полости переднюю брюшную стенку ушивают послойно наглухо.

Наиболее частыми интраоперационными осложнениями при выполнении расширенной гистерэктомии являются ранение мочевого пузыря, мочеточников и крупных сосудов, которые устраняются во время операции.

В раннем послеоперационном периоде самые грозные осложнения - кровотечения, эмболия легочной артерии и спаечная кишечная непроходимость.

Характерными отсроченными осложнениями операции Вертгейма являются образование мочеточниково-влагалищных и пузырно-влагалищных свищей (1-2%), гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников с развитием восходящей инфекции (30-50%) и образование ложных забрюшинных лимфатических кист (5-10%). В нашей клинике за период с 1980 по 1995 г. частота развития мочеполовых свищей после выполнения расширенных гистерэктомии составила 0,7%, гипо- и атония мочевого пузыря и мочеточников - 11,8%, лимфатических кист - 3,5%.

В структуре различных послеоперационных осложнений у больных РШМ после расширенных хирургических вмешательств преобладают раневые инфекции и инфекции мочевыводящих путей, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 46 до 77,5%. Внедрение рациональной антибиотикопрофилактики позволило нам снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений до 15,6%.

Отдаленные результаты хирургического лечения микроинвазивного РШМ составляют 97-98%. Выживаемость больных РШМ 1в стадии без метастазов в регионарные лимфатические узлы при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85-90%, а по данным некоторых авторов, достигает 95%. Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ 1в-Па стадий является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Частота 5-летних излечений снижается на 50% при поражении лимфатических узлов таза и не превышает 25% при метастазах в поясничные лимфатические узлы. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1-3 метастазами, локализованными в лимфатических узлах таза с одной стороны. При размерах первичной опухоли менее 2 см частота 5-летних излечений составляет 90%, от 2 до 4 см - только 40% (Kenneth D., Hatch Yao S. Fu, 1996).

По нашим данным, общая 5-летняя выживаемость больных РШМ 1в стадии после комбинированного лечения составила 89,5±2,1%, безрецидивная 5-летняя выживаемость - 89,3 ± 2,1 %, показатели 10-летней выживаемости оказались соответственно равны 87,8±2,3% и 86,8±2,4%. Выявлена статистически значимая зависимость отдаленных результатов комбинированного лечения РШМ 1в стадии от наибольшего размера первичной опухоли. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных РШМ

lbl стадии (опухоль до 4 см) составила соответственно 94,8± 1,8 и 93,6± 1,9%, lв2 стадии (опухоль более 4см) - 86,2±6,4 и 85,7±6,6%. Лимфогенные метастазы в регионарных лимфатических узлах таза верифицированы у 12,7±2,3% больных РШМ lbl стадии п v 34,0±6,9% больных lв2 стадии. По нашим данным, общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при pTlbNOMO составила 93,5±1,8%, а при pTIbNIMO - 70,0±7,6% (p<0,05). 5-летняя выживаемость больных РШМ, у которых глубина инвазии опухоли в строму не превышает 1 см, достигает 90%, при более глубокой - находится в диапазоне 60-80%. У больных с опухолевой инфильтрацией параметральной клетчатки и метастазами в лимфатические узлы таза возможность рецидива заболевания возрастает до 60%.

У больных РШМ с перечисленными факторами, отягощающими прогноз заболевания, обязательна послеоперационная лучевая терапия или химиолучевое лечение.

Выбор метода лечения больных РШМ Ив стадии составляет предмет многолетних дискуссий между онкологами-гинекологами, лучевыми терапевтами и хирургами. В последние два десятилетия прошлого века ведущие онкологические центры мира активно накапливают клинический опыт химиолучевого лечения первично неоперабельных больных РШМ.

Мы располагаем опытом комплексного лечения 35 первичных больных верифицированным РШМ Ив стадии.

На I этапе всем больным данной группы проведено химиолучевое лечение, которое начиналось с лекарственной терапии (цисплатин 100 мг/м$^2$ капельно в 1 -й день с предварительной гипергидратацией, блеомицин 15 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни, 5-фторурацил 450 мг/м$^2$ в/в в 1-й и 8-й дни, циклофосфан 400 мг в/в в 1,3,5, 8-й дни), 2 курса с трехнедельным перерывом; на II этапе (через 3-4 нед после окончания химиотерапии) - дистанционная лучевая терапия, суммарная очаговая доза на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования - 30-40 Гр; на III этапе выполнялась расширенная экстирпация матки с придатками и, при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I—lll степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах) проводилась лучевая терапия до индивидуально запланированных терапевтических доз.

Степень лечебного патоморфоза опухоли оценена у всех больных на основании гистологического исследования операционных препаратов. Полная регрессия первичной опухоли (патоморфоз IV степени) установлен у 30,3% больных РШМ, подвергнутых химиолучевому лечению; регрессия более 50% (патоморфоз III степени) - у 45,5% и регрессия менее 50% (патоморфоз l—II степени) - у 24,2% больных. Нами установлено, что включение неоадъювантной химиотерапии в схему комбинированного лечения местнораспространенных форм РШМ (pTlbN0-1M0) позволяет добиться резектабельности у 34,3% больных. Анализ отдаленных результатов лечения позволит уточнить показания к неоадъювантной химиотерапии, химиолучевому лечению и расширенным операциям у этой крайне сложной категории больных РШМ.

## Литература

1. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. -Л.: Медицина., 1989.
2. *Вернер П., Зедерль Ю.* Радикальная операция Вертгейма при раке шейки матки. - М.: Медицина., 1960.
3. *Kenneth D., Hatch Yao S.Fu.* Cancer cervical and vaginal / / In: Novak editor. Gynecology. 12" edition. - New York: Williams&Wilkins, 1996. - P.l 111-1144.

# Глава 6
# Рак шейки матки и беременность

*А.Ф. Урманчеева*

Рак является второй причиной смерти среди женщин репродуктивного возраста и в 0,02-0,1 % сочетается с беременностью [29]. Наиболее часто встречаемыми опухолями в сочетании с беременностью являются рак шейки матки, рак молочной железы, лимфомы и меланомы. В будущем эти сочетания могут выявляться чаще в связи с откладыванием деторождения на более поздний возраст в цивилизованных странах. Ни одна ситуация в практической медицине не является столь сложной и эмоциональной как выявление у беременной женщины злокачественной опухоли. Диагноз рака ставит перед трудным выбором женщину, ее семью и медицинский персонал. Пропасть между радостью рождения новой жизни и ужасом диагноза злокачественной опухоли создает множество психологических и этических проблем.

Рак шейки матки занимает первое место среди опухолей, ассоциированных с беременностью, и выявляется, по данным различных авторов [10, 23, 26], от 1 до 13 случаев на 10 000 беременностей, включая послеродовый период, и 1 на 1 000-2 500 родов. Рак шейки матки, обнаруженный в течение 6 мес после прерывания беременности и 12-18 мес после родов, может быть отнесен к опухолям, ассоциированным с беременностью, так как клинические и морфологические проявления опухолевого процесса присутствуют уже во время беременности. Среди больных раком шейки матки частота сочетания с беременностью составляет 1-3%, т.е. каждый 50-й случай. Средний возраст больных раком шейки матки - 50 лет, отмечается два пика: в возрастной группе 35-39 лет и 60-64 года. Поэтому среди пациенток моложе 35 лет данное сочетание возможно в 30% случаев [6], а до 45 лет - в 23 % [1]. Средний возраст больных раком шейки матки в сочетании с беременностью - 30 лет.

## Диагностика

Эпидемиологические факторы риска развития рака шейки матки во время беременности те же, что и среди небеременных женщин. Наиболее значимым фактором является HPV-инфекция с относительным риском развития рака шейки матки от 4 до 10. Исследования последних лет выявили пропорциональное увеличение частоты HPV во время беременности (28-31%) по сравнению с небеременными (12,5—18,6%)[ 18,43]. R.Rando и соавт. [39] отметили увеличение HPV-позитивных пациенток с I триместра (20,9%) до III триместра беременности (46%) и значительное снижение после родов (17,5%). Во время беременности активизируются процессы метаплазии цервикального эпителия, а, как известно, цервикальный эпителий наиболее чувствителен к HPV-инфекции в период метаплазии. Другим объяснением высокой частоты обнаружения HPV во время беременности могут быть гормональные изменения, которые играют роль в стимуляции репликации HPV и делают более доступным определение вируса во время беременности. Интересно, что значительное увеличение процента HPV среди акушерских пациенток не сопровождается столь значительным увеличением цитологической атипии.

### Ранняя диагностика, цитологический скрининг

В дополнение к HPV-инфекции, отсутствие регулярного цитологического скрининга является важным фактором в риске развития инвазивного рака шейки матки. Молодые женщины, как вне беременности, так и во время беременности, должны подвергаться рутинному цитологическому скринингу. По данным J.Lurain, D.Gallup [31 ], в среднем у 1,3-2,2% акушерских пациенток выявляется цитологическая атипия. Хотя при обследовании беременных, необходимо отметить, увеличивается число как ложноположительных, так и ложноотрицательных цитологических результатов [7, 12, 21]. Во время беременности под воздействием гормональных факторов на слизистую оболочку шейки матки кольпоскопическая, цитологическая и гистологические картины несколько меняются. Шейка матки у беременных в I триместре отличается синюшностью. При кольпоскопии определяются белесоватые точечные возвышения в связи с очаговой физиологической гипертрофией эпителия, обширная сеть сосудов. Во II и III триместрах наблюдаются отечные гипертрофированные сосочки слизистой оболочки цервикального канала (физиологическая эктопия призматического эпителия), при расширенной кольпоскопии определяются белые пятна метаплазированного эпителия на фоне выраженного сосудистого рисунка, из расширенных протоков функционирующих желез выделяется вязкая слизь. При цитологическом исследовании определяется активный цитолиз клеток с наличием большого количества «голых ядер». При гистологическом исследовании, как правило, наблюдаются повышенная васкуляризация, отек, лимфоцитарная инфильтрация, децидуоподобная реакция стромы. Часто определяется смещение сквамозно-призматического стыка эпителия в направлении эктоцервикса. Многослойный сквамозный эпителий нередко гиперплазирован с нарушением дифференциации клеток, в эпителии могут быть обнаружены дополнительные кровеносные капилляры. Характерны перемещения расширенных желез на влагалищную часть шейки матки, процессы метаплазии призматического эпителия, усиление процессов секреции [2]. Вышеперечисленные физиологические изменения во время беременности, регрессирующие в течение 2-4 мес после родов, могут привести к заблуждениям в постановке диагноза при кольпоскопическом и цитологическом обследовании беременной женщины. Помимо возможной гипердиагностики злокачественных процессов на шейке матки у беременных при цитологическом скрининге, не менее опасным может быть гиподиагностика в связи со скептическим отношением клиницистов и морфологов к возможным малигнизированным внутриэпителиальным изменениям у беременных. Долгое время существовало мнение, что выявленный Ca in situ во время беременности не является истинным, так как часто регрессирует после родов и абортов, и, следовательно, пролиферативные изменения во время беременности симулируют малигнизированный процесс. Работы, выполненные в 50-е годы [20, 32], убедительно продемонстрировали, что малигнизированные внутриэпителиальные изменения совершенно не связаны с пролиферативными процессами, возникающими во время беременности. В настоящее время факт выявления Ca in situ при беременности не вызывает сомнений. Частота выявления Ca in situ среди беременных составляет 3:10 000 [27], т.е. такая же, как среди небеременных, по данным J.Wanless [49] - 0,025%, в то время как N.Hacker и соавт.[23] на основании реанализа 14 исследований приводит сводную цифру 0,13%.

С целью уточнения диагноза при подозрении на опухолевый процесс во время проведения цитологического скрининга необходимо выполнение гистологического исследования на этапе углубленной диагностики. До настоящего времени дискутируется вопрос о методе получения материала для гистологического исследования во время беременности: прицельная биопсия под контролем кольпоскопии, множественная квадрантная биопсия или конизация шейки матки. Большинство клиницистов рекомендуют ограничи-

ваться множественной пункционной биопсией, почти не связанной с возможностью возникновения осложнений. Однако при такой технике биопсии отмечается значительная частота ошибочных заключений - от 6 до 25%. Учитывая столь большое число ошибок при простой биопсии, другая группа исследователей придерживается мнения о целесообразности конизации, но не в классическом варианте. При беременности переходная зона шеечного эпителия обычно смещается к влагалищной части, поэтому достаточна глубина конуса от 1,5 до 2 см, вместо 3-3,5 см. Но конусовидная биопсия во время беременности, особенно на раннем сроке и после 34 нед беременности, может сопровождаться тяжелыми осложнениями: значительным кровотечением, выкидышами, преждевременными родами (от 5 до 25%). По материалам НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, из 11 беременных, которым на ранних сроках беременности по поводу Ca in situ была выполнена конизация шейки матки, у одной произошел выкидыш, у второй - массивное кровотечение, потребовавшее экстренных гемостатических мероприятий. У 9 больных беременность протекала благополучно: 5 - родоразрешились в срок per vias naturales; одной пациентке производилось кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности; остальные 4 решили прервать беременность на раннем сроке. Дилемма, возникшая в ранней диагностике рака шейки матки во время беременности (биопсия или конизация?), привела к появлению работ, сравнивавших результаты множественной биопсии с последующей конизацией. Проведенные исследования показали, что прицельная биопсия под контролем кольпоскопии является адекватной процедурой для выявления рака шейки матки у беременных [4].

С целью оценки эффективности цитологического скрининга среди беременных в 1980 г. нами было проведено исследование среди 4 230 женщин, обращавшихся в женские консультации одного из районов Ленинграда по поводу беременности для ее прерывания или сохранения. Цитологическое исследование экто- и эндоцервикса проводилось независимо от того, имелись визуальные изменения на шейке матки или нет. При выявлении мазков III, IV, V классов по Папаниколау осуществлялось углубленное обследование, включавшее кольпоскопию и прицельную биопсию. В результате обследования 4 230 беременных у 22 (0,52%) была выявлена атипия. В 8 случаях процесс был расценен как CIN1, и после проведенного противовоспалительного лечения данного рода изменения при повторном цитологическом исследовании не определялись. Более детальному обследованию были подвергнуты 14 беременных, у которых цитологически были диагностированы CIN2, CIN3. У 7 из этих 14 женщин в мазках, взятых после прерывания беременности или родоразрешения и проведения противовоспалительного лечения, ранее выявленные изменения отсутствовали. С одной стороны, предыдущие результаты можно было бы расценивать как ложноположительные, с другой стороны, возможно вследствие травмы после аборта или родов произошел регресс умеренной или тяжелой дисплазии, что не исключается и вне беременности, когда регресс CIN2, CIN3 регистрируется у 30% пациенток [37]. Однако у остальных 7 из 14 женщин после окончания беременности цитологические изменения сохранялись или же признаки атипии нарастали. При углубленной диагностике (кольпоскопии и прицельной биопсии) у 6 был обнаружен Ca in situ , а у одной - микроинвазивный рак. За этот же период времени параллельно был проведен цитологический скрининг на профилактических осмотрах среди 10 723 небеременных женщин. При сопоставлении двух цитологических скринингов (табл. 8.6.1) можно отметить, что в обеих обследуемых группах с одинаковой частотой были выявлены злокачественные новообразования шейки матки: среди беременных - в 0,17%, среди небеременных - в 0,18% случаев. Вместе с тем, среди раков, выявленных у беременных женщин, превалировали преинвазивные формы (0,15%), только в одном случае был диагностирован инвазивный рак (0,02%), причем IA1 стадии, что в 5 раз реже, чем среди небеременных. При этом средний возраст беременных с выявленной онкологической

*Табли* |

**Результаты цитологического скрининга среди беременных женщин одного из районов Ленинграда в 1980 г.**

| Группы обследованных женщин | Число обследованных | Мазки III, IV, V классов по Папаниколау | Рак (подтвержденный гистологически) | Процент |
|---|---|---|---|---|
| Беременные (от 17 до 45 **лет)** | **4 230** | **22** | **7(1*)** | 0,17 **(0,02')** |
| Небеременные (от 30 до 60 лет) | **10** 723 | **99** | **19(11")** | 0,18 **(0,1*)** |

патологией составил 29,3 года, во второй группе обследованных женщин -50,2 года.

Все вместе взятое позволяет считать, что массовые профилактические осмотры беременных женщин с проведением у них цитологического скрининга - реальная основа для профилактики и раннего выявления рака шейки матки у женщин молодого возраста, что позволит рассчитывать в дальнейшем на снижение показателей заболеваемости и смертности среди женщин старших возрастных групп. На схеме представлен план, на наш взгляд, рационального обследования беременных женщин с целью ранней диагностики рака шейки матки. При обследовании беременных женщин сохраняется принцип двухэтапности диагностики ранних форм рака шейки матки. Основным методом первичного выявления преклинического рака шейки матки является цитологическое исследование (I этап). При сомнительных и позитивных цитологических данных применяется комплекс диагностических методов (кольпоскопия, повторное цитологическое исследование и прицельная биопсия) как во время беременности, так и после беременности (II этап). В некоторых случаях (при позитивных цитологических и негативных гистологических данных биоптата, а также при дифференциальной диагностике преинвазивного и инвазивного рака) диагноз уточняется после конизации шейки матки с последующим гистологическим исследованием серийно-ступенчатых срезов конуса. Показания к конизации и время ее выполнения указаны на схеме, предпочтение отдается выполнению конизации шейки матки через 4-8 нед после окончания беременности (после медицинского аборта или родов). Как исключение, при подозрении инвазивного роста опухоли при нежелании женщины прервать беременность возможно выполнение атипичной конизации (меньшего объема) или клиновидной биопсии во время беременности.

Таким образом, особенностью ранней диагностики рака шейки матки у беременных является тщательная дифференциация с пролиферативными процессами, имеющимися при беременности, а также «деликатность» в проведении диагностических процедур.

## Симптомы инвазивного рака шейки матки, стадия заболевания

Симптомы и клиническая картина инвазивного рака шейки матки при беременности не имеют существенных отличий от опухолей у небеременных женщин. По материалам НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, за период с 1968 по 1980 г. наиболее частым первым симптомом рака шейки матки у беременных (324 больных: у 65 - диагноз установлен во время беременности, у 100 - после родов, у 105 - после аборта) являлось влагалищное кровотечение (в 68,2% случаев), только 14,5% пациенток к моменту уточнения диагноза не предъявляли жалоб, 10,2% больных беспокоила лейкорея, а 7,1% -боли. Экзофитная форма роста опухоли была у 53,6%, эндофитная -у 25,7%, смешанная - у 20,7% женщин. В большинстве случаев рак шейки матки во время беременности выявляется случайно, несмотря на имеющиеся признаки заболевания, которые трактуются ошибочно из-за отсутствия онкологической настороженности среди аку-

**Схема ранней диагностики рака шейки матки у беременных.**

шеров и гинекологов. В I триместре беременности симптомы маточного кровотечения расцениваются как угрожающий выкидыш, во II и III триместрах - как акушерская патология: предлежание или преждевременная отслойка плаценты, после родов - как осложнения послеродового периода - с проведением необоснованных мероприятий. В связи с этим время установления диагноза рака шейки матки колеблется от 1 до 12 мес и более от первых симптомов заболевания у беременных женщин; у каждой третьей больной длительность симптомов заболевания превышала 4-6 мес. Из 324 больных раком шейки матки в сочетании с беременностью только у 33 (10,9%) злокачественная опухоль была заподозрена и установлена на ранних сроках беременности.

Гистологическое строение злокачественных опухолей шейки матки у беременных преимущественно представлено плоскоклеточным раком (72,4%), значительно реже, чем у небеременных, - железистым раком (4,0%), и в 23,6% случаев диагностируются низкодифференцированные формы. Анализ литературных данных с 60-х по 80-е годы [1, 23] не выявил существенных различий в распределении по стадиям заболевания между больными раком шейки матки в сочетании с беременностью и без (IB - 42%, II - 33%, III.IV - 25%). В публикациях 90-х годов [25, 50] отмечено увеличение числа случаев IB стадии (около70%), что может быть объяснено улучшением пренатальной помощи.

Для уточнения степени распространения опухолевого процесса в клиническое онкологии широко используются методы лучевой и эндоскопической диагностики. При обследовании больных, решивших сохранять беременность или еще окончательно не принявших решение, должны быть исключены диагностические методы с высокой лучевой нагрузкой (пиелография, компьютерная томография). Предпочтение отдается ультразвуковой диагностике, в редких случаях - магнитно-ядерному резонансу. Цистоскопия и колоноскопия могут быть исключены из комплекса обследования у больных раком шейки матки I, II стадии при сочетании с беременностью. В некоторых клиниках для определения наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах у

больных с клинически I и II стадией рака шейки матки с целью выбора лечебной тактики выполняется эндоскопическая биопсия подвздошных лимфатических узлов. Частота выявления лимфогенных метастазов рака шейки матки Т1 -2 в сочетании с беременностью достаточно велика. По материалам НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, из 144 больных раком шейки матки Т1-2 в сочетании с беременностью, оперированных в объеме радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией, у 23 (15,6%) были выявлены лимфогенные метастазы: в I триместре беременности - у 7 из 21; во II триместре - у 4 из 11; в III - у 3 из 8; после родов - у 9 из 38, после аборта - у 5 из 66, что было в 3 раза чаще, чем в контрольной группе больных раком шейки матки Т1-2 репродуктивного возраста без беременностей (5,2%). Учитывая, что прогноз заболевания у больных раком шейки матки I стадии у беременных не хуже, чем результаты лечения небеременных больных, а также не отмечено ухудшения при пролонгировании беременности до родоразрешения, по некоторым литературным данным [17, 23, 25,30,46, 50], возможно у пациентки возникнет желание отсрочить лечение на послеродовый период. Для исключения III стадии (метастатической) заболевания эксклюзивно может быть выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия. В 2001 г. H. Hertel и соавт. [24] описали клинический случай, когда больной 39 лет, решившей сохранять беременность при выявленном инвазивном раке шейки матки Т1В1, при сроке 16 нед была выполнена лапароскопическая биопсия лимфатических узлов, определившая наличие метастаза в одном из внутренних подвздошных узлов. Это заставило изменить лечебную тактику - была выполнена радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией по методу Вертгейма-Мейгса.

## Лечение

С момента установления диагноза рака шейки матки выбор метода лечения определяется стадией заболевания, сроком беременности и решением матери в отношении сохранения беременности. До настоящего времени не существует единого мнения относительно лечения рака шейки матки во время беременности. Это во многом связано с неоднозначностью в ответах на следующие вопросы:

1. Каков возможный эффект беременности на биологическое поведение рака шейки матки?
2. Возможна ли отсрочка в лечении рака шейки матки до момента жизнеспособности плода?
3. Каков возможный эффект вида родовспоможения на опухолевый процесс?
4. Каков возможный эффект рака шейки матки на развитие беременности и плода?

Результаты экспериментальных работ 40-70-х годов по изучению влияния беременности на опухолевый рост крайне противоречивы. Клинические исследования до 80-х годов свидетельствовали об ухудшении прогноза заболевания в сочетании с беременностью [1, 22, 48]. Объяснение этому факту находили в значительном изменении гормонального статуса во время беременности, что отражается на иммунном состоянии материнского организма. Другим объяснением может быть длительность симптомов заболевания и его поздняя диагностика, нередко на стадиях метастатического поражения (см. раздел «Диагностики»), В работах 1990-2000 гг. при сопоставлении пятилетней выживаемости больных раком шейки матки ранних стадий в сочетании с беременностью не было выявлено различий с небеременными пациентками [25, 34, 45, 47, 50]. Рак шейки матки, выявленный в III триместре беременности или после родов, чаще всего имеет большее распространение процесса вследствие поздней диагностики. Число больных с распространенным опухолевым процессом в сочетании с беремен-

ностью невелико, и выводы имеющихся исследований разноречивы, но в большинстве из них зарегистрированы низкие результаты лечения [1, 5, 35, 47].

В 1965 г. было опубликовано первое сообщение о значительной отсрочке в лечении до родоразрешения (на 11-17 нед) у 5 больных инвазивным раком шейки матки со сроками беременности более 20 нед. Все 5 больных были здоровы на протяжении прослеживания более 3-5 лет. С тех пор несколько исследований были сфокусированы на возможности отсрочки в лечении рака шейки матки в случаях сочетания с беременностью [17, 23, 25, 30, 46, 50]. В этих работах сообщается о 82 пациентках, преимущественно I стадии заболевания, которые приняли решение отложить лечение на 1-32 нед до момента жизнеспособности плода. Хотя длительность отсрочки в лечении была различной, только у 3 пациенток было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. Несмотря на то, что не было отмечено различий в выживаемости больных от вида родоразрешения [23, 28], из-за возможного кровотечения и диссеминации опухоли предпочтение отдавалось абдоминальным родам. У нескольких больных зарегистрированы после влагалищных родов рецидивы в области эпизиотомии [9, 44].

Обзор литературных данных указывает на отсутствие сведений о метастазировании рака шейки матки в плод, только в одном наблюдении был выявлен метастаз плоскоклеточного рака шейки матки в плаценту [16]. Дети, родившиеся при доношенных сроках беременности у больных раком шейки матки ранних стадий, не имели существенных отличий, оцениваемых по шкале Апгар. При распространенном раке шейки матки из-за опухолевой интоксикации нередки спонтанные выкидыши или преждевременные роды.

## Лечение интраэпителиального рака шейки матки (0 стадия)

По существующему в настоящее время мнению, выявление CIN3 в период беременности не требует немедленного активного вмешательства. L.Johnson и соавт. [26] проследили судьбу 20 женщин с диагнозом Ca in situ, обнаруженным во время беременности, которым лечение было отсрочено на послеродовый период. Ни в одном случае не отмечено прогрессии в инвазивный рак, все матери живы. Из 12 больных, прослеженных в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, у которых также лечение Ca in situ было отложено после родов, через 2-6 мес, у 8 из них в удаленном конусе шейки матки был выявлен Ca in situ, у остальных 4 - эндоцервикоз. Следовательно, конизация шейки матки может быть выполнена через 6-8 нед после завершения беременности, а именно, срочных влагалищных родов.

Однако одной из проблем при выявлении CIN3 во время беременности, как уже отмечалось в разделе «диагностика», является дифференциация с инвазивным раком, что возможно только при гистологическом исследовании серийно-ступенчатых срезов удаленного конуса шейки матки. Однако в связи с возможными осложнениями конизация во время беременности нежелательна, о чем больная должна быть поставлена в известность. Поэтому в некоторых случаях, когда по данным прицельной биопсии нельзя полностью исключить инвазивный рост, больной лучше рекомендовать прервать беременность на ранних сроках с дальнейшим выполнением конизации шейки матки через 4-8 нед. В табл. 8.6.2 представлена, по нашему мнению, рациональная лечебная тактика при Ca in situ во время беременности.

## Лечение микроинвазивного рака шейки матки (IA1 и IA2)

Как уже упоминалось ранее, диагноз микроинвазивного рака шейки матки может быть установлен только при тщательном гистологическом исследовании биопсий-

ного материала, полученного при ионизации или широком иссечении, что крайне затруднительно при беременности. Однако, если во время беременности выявлен рак шейки матки IA1 и женщина хочет сохранить беременность, лечение может быть отложено до окончания беременности. Если больная хочет в дальнейшем сохранить детородную функцию, то после родов (влагалищных или абдоминальных) через 4-8 нед выполняется широкая конизация шейки матки. Если больная в дальнейшем не планирует сохранить фертильность, то одновременно с кесаревым сечением выполняется простая гистерэктомия. Лечение беременных с диагнозом рака шейки матки IA2 проводится по плану лечения рака шейки матки IB стадии (табл. 8.6.2).

## Лечение рака шейки матки IB и II стадий

Альтернативными методами лечения рака шейки матки IB и II стадий являются хирургический и лучевой методы лечения, а также их комбинации. У больных молодого возраста предпочтение отдается хирургическому лечению в сочетании с лучевой, а в последние годы и химиотерапией. При сочетании с беременностью операция является первым этапом лечения, даже при ПВ стадии. Лучевой компонент лечения на предоперационном этапе исключается ввиду возможного тератогенного эффекта даже на больших сроках беременности.

На ранних сроках беременности при раке шейки матки IB и II стадий рекомендуется выполнение радикальной гистерэктомии (удаление матки с плодом in situ) с подвздошной лимфаденэктомией. При выявлении рака шейки матки IB и II стадий во II и III триместрах с пациенткой обсуждаются сроки начала лечения, ввиду появившихся в последние годы сообщений об отсутствии ухудшения прогноза рака шейки матки I стадии у беременных больных и возможности пролонгирования беременности до жизнеспособности плода. Однако необходимо помнить, что определение только клиническими методами обследования степени распространения опухолевого процесса у беременной не позволяет исключить наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (III стадия), что, по нашим результатам исследования, выявляется в 3 раза чаще, чем вне беременности [1]. Выполнение же лапароскопической биопсии лимфатических узлов не является рутинным даже у небеременных пациенток, а во время беременности может спровоцировать акушерские осложнения. Поэтому, по нашему мнению, если срок беременности не достиг 20 нед, лучше рекомендовать пациентке согласиться на радикальную гистерэктомию (удаление матки с плодом in situ) с подвздошной лимфаденэктомией. Если срок беременности более 20 нед, возможно пролонгировать беременность до 28 нед, когда шансы на жизнеспособность у плода достигают 75% или до 32 нед (с шансами для плода - более 90%). В последние годы в акушерстве для определения жизнеспособности плода используются тесты на определение зрелости легочной ткани по пунктату амниотической жидкости. В ситуации сочетания беременности с раком шейки матки интрацервикальная пункция амниотической жидкости нецелесообразна из-за возможной диссеминации или инфицирования околоплодных вод. Откладывание лечения в этих жизненных ситуациях, желательно, не должно превышать 4-8 нед, так как каждый отсроченный месяц в лечении как у беременной, так и у небеременной женщины может ухудшать прогноз заболевания. При решении пациентки сохранять беременность наблюдение за состоянием опухолевого процесса на шейке матки должно проводиться каждые 2 нед. Родоразрешение осуществляется абдоминальным доступом с последующим одномоментным выполнением радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией. Во время выполнения такого рода операций может возникнуть опасность кровотечения из ломких варикозно-расширенных вен пузырно-шеечного и прямокишечного сплетений. Кроме того, после кесарева сечения

*Таблица 8.6.2*
**Лечение** рака **шейки матки во** время беременности

| | |
|---|---|
| **Внутриэпителиальный рак (CIN3)** | |
| I триместр | 1. При нежелании сохранить беременность: медицинский аборт, через 4-8 нед, конизация шейки матки<br>2. При желании сохранить беременность: сохранение беременности, через 4-8 нед после влагалищных родов конизация шейки матки<br>3. При подозрении на инвазивный рост: медицинский аборт, через 4-8 нед конизация шейки матки; при настойчивом желании сохранить беременность - атипичная конизация иди клиновидная биопсия, через 6-8 нед после влагалищных родов конизация шейки матки |
| II, III триместры | Сохранение беременности, после влагалищных родов через 6-8 нед конизация шейки матки |
| **Микроинвазивный рак IA1** | |
| I триместр | 1. При нежелании сохранить беременность, но при желании сохранить фертильность: медицинский аборт, через 4-8 нед конизация шейки матки<br>2. При нежелании сохранить беременность и при решении завершить деторождение: простая гистерэктомия<br>3. При желании сохранить беременность и фертильность: сохранение беременности, через 6-8 нед после срочных родов (абдоминальных или влагалищных ) конизация шейки матки<br>4. При желании сохранить беременность, но с завершением затем деторождения: кесарево сечение в срок с одномоментной простой гистерэктомией |
| II, III триместры | пп.2, 3, 4 |
| **Микроинвазивный рак IA2** | |
| I триместр | 1. Модифицированная радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией |
| II, III триместры | 1. При сроке до 20 нед: модифицированная радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией<br>2. При сроке более 20 нед: возможно пролонгирование беременности не более 4-8 нед при мониторинге каждые 2 нед, после достижения жизнеспособности плода ( в 28-32 нед) выполнение кесарева сечения с одномоментной модифицированной радикальной гистерэктомией с подвздошной лимфаденэктомией |
| **Рак шейки матки IB, II** | |
| I триместр | 1. Радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией + через 2-3 нед адъювантная лучевая терапия |
| II, III триместры | 1. При сроке до 20 нед: радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией + через 2-3 нед адъювантная лучевая терапия<br>2. При сроке более 20 нед: возможно пролонгирование беременности не более 4-8 нед при мониторинге каждые 2 нед, после достижения жизнеспособности плода (в 28-32 нед) выполнение кесарева сечения с одномоментной радикальной гистерэктомией с подвздошной лимфаденэктомией + через 2-3 нед адъювантная лучевая терапия |
| **Рак шейки матки III, IV** | |
| I триместр | Наружное облучение, после спонтанного аборта (при 4000 сГр) продолжение сочетанной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией |
| И, III триместры | 1. До 20 нед: наружное облучение, после спонтанного выкидыша (при 4000 сГр) химиолучевая терапия<br>2. Более 20 нед: кесарево сечение с субтотальной гистерэктомией + химиолучевая терапия |

и ушивания матки возможно атоничное маточное кровотечение за время дальнейшего выполнения радикальной гистерэктомии, продолжающейся в среднем до 2 ч. В связи с этим, целесообразно после кесарева сечения осуществление субтотальной гистерэктомии с дальнейшим выполнением радикальной операции на культе шейки матки. С целью профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен таза может возникнуть необходимость в перевязке гипогастральных артерий. Свои особенности имеет и анестезиологическое пособие на первом этапе операции - кесаревом сечении с учетом беременности. В послеоперационном периоде лактация не рекомендуется (тугое бин-

тование, назначение бромкриптина) ввиду значительной хирургической травмы и кровопотери, а также планируемого после операции облучения в большинстве случаев. Рациональная лечебная тактика рака шейки матки 1В и II стадий в сочетании с беременностью представлена в табл. 8.6.2.

### Лечение рака шейки матки III и IV стадий

Стандартом лечения больных с местнораспространенным раком шейки матки является сочетанная лучевая терапия, в последние годы в комбинации с химиотерапией. Учитывая неблагоприятный прогноз при распространенном раке шейки матки, лечение необходимо начинать незамедлительно. Если плод жизнеспособен, то выполняется кесарево сечение и через 2-3 нед назначается лучевая терапия. В I и II триместрах беременности наружное облучение начинают без предварительного прерывания беременности. Обычно при дозе 4000 сГр (в среднем через 30-40 дней) происходит спонтанное прерывание беременности, однако у 27% пациенток могут потребоваться дополнительные хирургические вмешательства [11, 38]. Из 15 больных раком шейки матки И, III стадий, подвергавшихся лучевой терапии во время беременности в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, живы 5 лет и более лишь 4 больных раком шейки матки II стадии, причем у всех срок беременности не превышал 14 нед (у 3 - 8 нед). Из 15 больных раком шейки матки III стадии, выявленном во время беременности или после родов и абортов, были живы в ближайшие годы после лечения только двое. Лечебная тактика при раке III и IV стадий в сочетании с беременностью представлена в табл. 8.6.2.

Таким образом, в лечении инвазивного рака шейки матки в сочетании с беременностью создается парадоксальная ситуация: в интересах матери диагностика и лечение рака шейки матки желательны на ранних сроках беременности, тогда повышаются ее шансы на жизнь; в интересах жизни плода - более позднее установление диагноза и лечения.

### Фертильность после лечения рака шейки матки, заместительная гормональная терапия

Возможность сохранения фертильности у пациенток раком шейки матки рассматривалась ранее только для больных с малигнизированными внутриэпителиальными изменениями после сберегательных вмешательств в объеме конизации шейки матки. Однако в конце 90-х годов тенденции к расширению показаний к органосохраняющим операциям в онкологии и успехи репродуктивной медицины позволяют сегодня некоторым больным инвазивным раком шейки матки рассчитывать на возможность иметь детей после лечения. Во-первых, это касается больных микроинвазивным раком шейки матки IA1, которым лечение может быть ограничено широкой конизацией шейки матки, и при отсутствии рецидива беременность допускается через 2-3 года после лечения. Во-вторых, некоторые клиники [8, 13, 14, 42] начали выполнять радикальные влагалищные и абдоминальные трахелэктомии с лапароскопической подвздошной лимфаденэктомией при раке шейки матки IA2 и IB1 стадий. Уже появились первые сообщения об успешных родоразрешениях доношенных беременностей после данных операций [ 15, 33, 40], зарегистрировано более 20 родившихся детей. Даже после перенесенной радикальной гистерэктомии в комбинации с лучевой и химиотерапией, но с оставлением яичников, у больных раком шейки маткиT1B-2M0-1M0 есть шанс стать матерью. В данных ситуациях рассматривается вариант экстракорпорального оплодотворения - имплантация суррогатной матери оплодотворенной яйцеклеткой пациент-

ки. Такого рода клиническое наблюдение с рождением двойни приводят P.Giacalone и соавт. [19] у больной раком шейки матки T1B2N1M0, 29 лет, через 2 года после радикальной гистерэктомии с подвздошной лимфаденэктомией и правосторонней транспозицией яичника.

У всех пациенток раком шейки матки, подвергшихся радикальной гистерэктомии с овариэктомией, и у 20-70% пациенток с оставленными яичниками с/без последующей лучевой и химиотерапии, в дальнейшем развиваются явления преждевременной менопаузы, которые выражаются в ранних психоэмоциональных и вегетососудистых, средневременныхдерматоурологических и поздних остеопоротических, когнитивных, кардиологических нарушениях [3]. Коррекция гипоэстрогенных явлений, связанных с преждевременной менопаузой у молодых пациенток раком шейки матки после радикального хирургического и комбинированного лечения, требует обязательного назначения эстрогенной заместительной терапии (дивигель, климара, прогинова, эстрофем) или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов (индивина, климодиен, ливиал). Противопоказанием к назначению заместительной гормонотерапии является выраженная печеночная патология, эпизоды венозных тромбозов, а также семейный наследственный анамнез рака молочной железы. В этих случаях назначается альтернативная гормональным препаратам терапия (седативные препараты, фитопрепараты, препараты кальция и др.).

## Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки, в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев рака шейки матки среди молодых, что может усугубляться сочетанием с беременностью. Частота данного сочетания заболевания с беременностью в популяции остается невысокой. Хотя в практической медицине такого рода ситуации нельзя, к сожалению, еще полностью исключить, особенно учитывая тот факт, что современные женщины нередко откладывают рождение детей на более поздний возраст, когда вероятность онкологического заболевания выше. Прогноз заболевания при ранних формах рака шейки матки (CIN3, IA, IB1) во время беременности не отличается от небеременных. Предсказать биологическое поведение опухоли шейки матки при большом распространении процесса во время беременности крайне затруднительно. Выбор лечебной тактики зависит не только от стадии заболевания и срока беременности, но и от решения самой больной в отношении беременности и метода лечения. Клиницист стоит перед трудной задачей как в информировании пациентки о прогнозе заболевания и беременности, так и в непосредственном осуществлении лечения, беря на себя ответственность нередко за две жизни.

## Литература

1. *Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Декстер Л.И.* Рак шейки матки и беременность// Злокачественные опухоли и беременность / Под ред. Н.П.Напалкова, Я.В.Бохмана, Р.И.Вагнера.-Л., 1981.-С.91-105.

2. *Коханевич Е.В., Ганина К.И., Суменко В.В.* Кольпоцервикоскопия (атлас). - Киев: Виша школа, 1997. - С.49.

3. *Урманчеева А.Ф., Берштейн Л.М., Бурнина ММ. и др.* Гормональная реабилитация больных раком шейки матки после радикального хирургического лечения // Акуш. и гин. - 2001. - №1. -С.18-22.

4. *Abitol M.M.. Benjamin F., Castillo N.* Management of the abnormal cervical smear and carcinoma in situ of the cervix during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1973. - Vol. 117. - P. 904-908.

5. *Bosch A. and Martial V.A.* Carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy / / Amer. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. - 1966. - Vol. 96. - 92-99.

6. BristowR.E., Montz F.J. Cervical cancer and pregnancy // Cancer obstetrics and gynecology / Ed. by E.L. Trimble, C.L. Trimble. - 1998. - C157-175.

7. *Carter P.M., Coburn T.C., Luszczak M.* Cost effectiveness of cervical cytologic examination during pregnancy / / J . Amer. Board. Fam. Pract. - 1993. - Vol.6, -P.537-545.

8. *Childers J.M., Hatch K., Surwit E.A.* The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. - 1992. - Vol.47. - P.38-43.

9. *Cliby W.A., Dodson M.J.C., Podratz K.C.* Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery // Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol.84. - P.179-182.

10. *Creasman W.T.* Cancer and Pregnancy // Ann. New York Acad. Sciences. - 2001. - Vol.943.-P.281-286.

11. *Creasman W.T., Ruttedge F.N., Fletcher G.H.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy//Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1970. - Vol.36.-P.495-501.

12. *Cronje H.S., Van Rensburg E., Niemand I. et al.* Screening for cervical neoplasia during pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. 2000. - Vol.68. - P. 19-23.

13. *Dargent D., Burn J.L., Roy M., Remi I.* Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer [abstract! // Gynecol. Oncol. - 1994. - Vol.52. - P. 105.

14. *Dargent D.* Using radical trachelectomy to preserve fertility in early invasive cervical cancer / / Contemporary OB/GYN - 2000. - May. - P. 23-49.

15. *Dargent D.* Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer // Bull. Acad. Nat. Med. - 2001. - Vol.185 (7). - P.1295-304; discussion 1305-1306.

16. *Dildy G.A, Moise K.J., Carpenter R.J. et al.* Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review // Obstet. Gynecol. Surg. - 1989. - Vol.44. - P.535-540.

17. *Dudan R.C., YonJ.L.,FordJ.H.,AveretteH.E.* Carcinoma of the cervix and pregnancy / / Gynecol. Oncol. - 1973. - Vol.1. - P.283-289.

18. *Fife K.H., Katz B.P., Roush J. et al.* Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy / / Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1996. - Vol.174. - P.1487-1493.

19. *Giacalone P.L., Laffargue F., Benos P. et al.* Successful in vitro fertilization-surrogate pregnancy in a patient with ovarian transposition who had undergone chemotherapy and pelvic irradiation // Fertil. Steril. - 2001. - Vol.76(2). - P.388-957.

20. *Green T.H.* Surgical management of carcinoma of the cervix in pregnancy // Obstet. Gynecol. - 1975. - Vol.6. - P.607-626.

21. *Guerra B., DeSimone P., Gabrielli S. et al.* Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy / / J . Reprod. Med. - 1998. -Vol.43. - P.647-653.

22. *Gustafsson D.E., Kottmeir H.L.* Carcinoma of the cervix assotiated with pregnancy// Acta Obstet. Gynec. Scand. - 1962. - Vol.1. - 21p.

23. *Hacker N.F., Berek, J.S. Lagasse L.D. et al.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy// Obstet. Gynecol. - 1982. - Vol.59. - P.735-746.

24. *Hertel H., Possouer M., Kuhne-Heid R., Schneider A.* Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report / / Amer. Surg. Endoscop. - 2001. - Vol.l5(3).-P.324.

25. *Hopkins M.P. and Morley G.W.* The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy // Obstet.Gynecol. - 1992. - Vol.80. -P.9-13.

26. *Johnson L.D., Hertig A.T., Hinman C.H., Easterday C. L.* Preinvasive cervical lesions in obstetric patients // Obstet. Gynecol. 1960. - Vol.16. - P.1333.

27. *Jones F.G., Schwinn CP., Bullock E. R. et al.* Cancer detecting during pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1968. - Vol.101. - P.298-307.

28. *Jones W.B., Singleton H.M., Russell A. et al.* Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care, study of the American College of Surgeons / / Cancer (Philad.). - 1996. - Vol.77.-P. 1479-1488.

29. *Kennedy S., Yudkn P., Greenall M.* Cancer in pregnancy // Europ. J. Surg. Oncol. - 1993. -Vol.19. -P.405-407.

30. *Lee R.B., Neglia W., Park R.C.* Cervical carcinoma in pregnancy // Obstet. Gynecol. - 1981. - Vol.58.-P.584-589.

31. *Lurain J.R., Gallup D.G.* Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy / / Obstet. Gynecol. - 1979. - Vol.53. - P. 484-488.

32. Marsch N., Fitzerald P.J. Carcinoma in situ of the human uterine cervix in pregnancy, prevalence and postpregnancy persistence // Cancer (Philad.). - 1956. - Vol.9. - P.l 195-1207.

33. *MartinXJ., GolfierF., Romestaing P., Raudrant D.* First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation / / Gynecol. Oncol. - 1999. - Vol.74(2). - P. 286-287.

34. *Method M. W., Brest, B.C.* Management of cervical cancer in pregnancy / / Semin. Surg. Oncol. - 1999. - Vol.16. - P.251-260.

35. *Nevin J., Soeters R., Dehaeck K. et al.* Cervical carcinoma associated with pregnancy / / Obstet. Gynecol. Surv. - 1995. - Vol.50. - P.228-239.

36. *Norstorm A., Jansson L., Andersson H.* Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992 / / Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 1997. - Vol.76. - P.583-589.

37. *OsterA.G.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review // Int. J. Gynecol. Pathol. - 1993. - Vol. 12. - P. 186-19246.

38. *Prem K.A., Makowski E.X., McKelvey J.L.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1965. - Vol.95. - P.99-108.

39. *Rando R.F., Lindheim S., Hasty L. et al.* Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy / / Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1989. -Vol.161. - P. 50-55.

40. *Rodriguez M., Guimares 0., Rose G.* Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol.185(2). - P.370-374.

41. *Roy M.,PlanteM.,Renaud M.C., TetuB.* Vaginal radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer // Gynecol. Oncol. - 1996. - Vol.62.-P.336-339.

42. *Roy M., Plante M.* Pregnancies following vaginal radical trachelectomy for early stage cervical cancer // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1998. - Vol.179. - P.1491-1496.

43. *Schneider A., Hotz M., Gissman L.* Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women // Int. J. Cancer. - 1987. -Vol.40. — P. 198—201.

44. *Sivanesaratnam V., Jayalakshmi P., Loo C.* Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy / / Gynecol. Oncol. - 1993. - Vol.48. - P.68-75.

45. *SoodA.K., Sorosky J.I.,Mayr N. et al.* Radiotherapeutic management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study // Gynecol. Oncol. - 1997. - Vo.63. - P.294-298.

46. *Thompson J.D., Caputo T.A., Franklin E. W.* The surgical management of invasive cancer of the cervix in pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1975. - Vol.121. - P.853-863.

47. *Vander Vange N., Weverimg J., Ketting B.W. et al.* The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy, a matched cohort study // Obstet. Gynecol. 1995. - Vol.85. - P.1022-1026.

48. *Waldrop GM., Palmer LP.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1963. - Vol.86. - P.202.

49. *WanlessJ.F.* Carcinoma of the cervix in pregnancy// Amer. J. Obstet. Gynecol. - 1971. -Vol.110. - P . 173-177.

50. *Zemlickis D., Lischner M., Degendorfer P. et al.* Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy / / J . Clin. Oncol. - 1991. - Vol.9. - P.1956-1961.

# Глава 7
# Лучевая терапия рака шейки матки

*Л. И. Крикунова*

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода или как компонент комбинированного лечения используется более чем у 90% больных раком шейки матки.

Несомненно, в определении тактики лечения рака шейки матки решающее значение имеет стадия заболевания. В настоящее время сформировались определенные приоритеты в выборе метода лечения больных раком шейки матки в зависимости от распространенности заболевания. Если сочетанная лучевая терапия при клинически локализованных процессах (1-Па стадии) наряду с комбинированным лечением является методом выбора, то для большинства больных с местнораспространенными формами заболевания (НЬ-Ш стадии) сочетанная лучевая терапия - не только основной, но чаще и единственно возможный метод лечения [1,4, 14].

При проведении лучевой терапии при I стадии рака шейки матки 5-летний срок переживают от 76 до 97,5% больных, при II стадии - 48-75% пациенток, при III стадии - от 17-27% до 42-62%; IV стадия является противопоказанием для радикального лечения рака шейки матки, показатели 5-летней выживаемости после паллиативного лучевого лечения этих больных колеблются от 0 до 9-12% [3,4].

Несмотря на проведенное лечение, от 30 до 45% больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования основного заболевания, включая развитие регионарных и отдаленных метастазов [1, 3, 7, 11, 12, 30]. В связи с этим прогнозирование результатов сочетанной лучевой терапии представляет важную в практическом отношении задачу, от решения которой зависит повышение эффективности лечения. К числу основных факторов, определяющих прогноз больных раком шейки матки, относятся характер и степень распространения опухолевого процесса, а также морфологическое строение.

При экзофитных формах частота метастазирования наименьшая - 34,4%. При смешанных и эндофитных формах отмечается тенденция к увеличению частоты лимфогенного метастазирования - соответственно 48,6 и 55,8%. Влагалищный вариант распространения характеризуется наиболее низким метастазированием - в 20% случаев против 41,3 и 66,9% при параметральном и параметрально-влагалищном вариантах [1, 3, 6, 11, **14].**

Пятилетняя выживаемость больных аденокарциномой ниже, чем пациенток с плоскоклеточным раком (ороговевающим или неороговевающим): при II стадии - соответственно 64,2 и 81,7%; при III стадии - 34,6 и 45,8%. При этом степень дифференциации аденокарциномы не оказывает влияния на результаты лечения. Для железистого рака характерно раннее метастазирование и рецидивирование (до 12 мес), а для плоскоклеточного неороговевающего рака - возможность генерализации на протяжении 36 мес [3, 5, 29, 31 ].

Результаты лучевой терапии злокачественных новообразований значительно зависят от объема опухолевого процесса. В пределах одной и той же стадии в зависимости от распространения процесса объемы поражения могут быть различными, что и предопределяет результаты лечения. При разных подстадиях заболевания процент 5-летней выживаемости существенно меняется: при На - 77,2%; при lib — 63,1 %; при Ша - 44,5%;

при ШЬ - 31,5%. По мере увеличения объема опухоли повышается и частота регионарных метастазов [ 1 ]. Так, у больных раком шейки матки II стадии метастазирование отмечено в 23,3-45,0% случаев, а при III стадии - в 32,5-60,0% [3, 6, 14].

При многофакторном анализе, в общей сложности, выделены 43 фактора, которые обладают заметным влиянием на прогноз течения рака шейки матки; 23 из них ассоциируются с неблагоприятным исходом, в их числе - отягощенный наследственный анамнез, форма роста и локализация опухоли, вариант распространения, глубина инвазии в строму, морфологическая структура, методы лечения и т.д. [19]. Оценка совокупности различных факторов определяет прогноз заболевания и служит основой рационального планирования лучевой терапии.

Со времени первого применения радия для облучения рака матки в 1908 г. к началу 50-х годов XX столетия сформировалось несколько классических систем, представляющих свои методики лучевой терапии: это парижская, стокгольмская и манчестерская.

Наибольшего развития и распространения в клинической практике получила ***манчестерская методика,*** которая послужила основой для усовершенствования и развития используемых в настоящее время различных типов аппликаторов для контактной терапии рака матки. Особенностями этой методики является новый подход к разработке дозиметрического обоснования лучевого лечения с расчетом дозы в критических точках А (зона парацервикального треугольника) и В (стенка таза).

Проведение внутриполостной гамма-терапии по классическому методу предполагало использование источников излучения стандартной низкой активности ($^{226}$Ra, а в последующем $^{60}$Co и $^{137}$Cs) с применением практически только одного протяженного способа облучения и различающихся по длительности сеансов облучения (22-120 ч), их числу (1-5) и уровню поглощенных доз (50-100 Гр) [25, 29].

При использовании различных модификаций классических систем внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки показана возможность радикального излечения больных как начальных стадий, так и запущенных форм [30].

Вместе с тем, внутриполостная лучевая терапия в традиционных вариантах имела ряд существенных недостатков, ограничивающих возможность индивидуального подхода к лечению больных.

Существенные изменения в принципах и способах внутриполостного облучения связаны с разработкой методов последовательного введения аппликаторов (afterloading) и источников ионизирующего излучения. Методика simple afterloading основана на ручном последовательном введении эндостатов и источников низкой активности; методика автоматизированного введения осуществляется с использованием источников высокой активности (remote afterloading). К числу основных преимуществ метода afterloading относятся:

- обеспечение дифференцированного подхода к выбору способа внутриполостного облучения;
- более высокая степень комфортности и воспроизводимости лечения за счет сокращения длительности сеанса облучения до нескольких минут;
- обеспечение возможности формирования индивидуальных дозовых распределений принципиально любой формы и протяженности;
- возможность разработки новых подходов к проблеме фракционирования дозы излучения.

В настоящее время существует большое количество шланговых аппаратов для контактной терапии на основе источников $^{60}$Co, $^{137}$Cs, $^{252}$Cf, $^{192}$Ir, имеющих различные физико-технические характеристики и мощности дозы излучения.

В России наибольшее распространение получили отечественные шланговые аппараты типа «АГАТ», оснащенные источниками высокой активности $^{60}Co$ [3, 4, 7, 14, 17].

Использование различных аппаратов и источников излучения для внутриполостного облучения рака шейки матки обусловили необходимость оптимального дозиметрического планирования и расчета поглощенных доз в мишени. Поскольку ни одна система не разработана настолько, чтобы удовлетворить всем критериям задания дозы, наиболее часто используются три системы в различных формах и комбинациях.

Одна из старейших систем задания дозы для внутриполостного облучения шейки матки - это миллиграмм-часы, т.е. произведение количества радионуклида (в мг-экв) на продолжительность имплантации. Однако эта система не учитывает информацию об устройстве источника, положении метростата относительно овоидов, фиксации аппликаторов, размера опухоли и анатомии больного [26].

Наиболее широко используется манчестерская система, характеризующаяся определением доз в четырех точках: в точке А, точке В, в точках на мочевом пузыре и прямой кишке. Длительность облучения рассчитывается по мощности дозы в точке А, хотя при планировании облучения принимаются во внимание дозы и в других точках. При компьютерном планировании облучения большинство пользователей манчестерской системы, помимо получения дозы в четырех обозначенных точках, исследуют изодозные распределения во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Точка А по-прежнему остается точкой дозирования, и первоначально она была определена как точка, лежащая на 2 см выше бокового свода влагалища и на 2 см в сторону от цервикального канала. Позднее она была переопределена как точка, которая должна лежать на 2 см выше наружного конца цервикального маточного эндостата и на 2 см в сторону от цервикального канала. Точка В находится сбоку от точки А на расстоянии 3 см [30, 34].

Идеально точка А находится на месте пересечения маточных сосудов с мочеточником. Предполагается, что возможная степень облучения этих структур является главным ограничивающим фактором при облучении шейки матки. Однако в зависимости от размеров шейки матки точка А может лежать внутри или вне опухоли, что может привести к риску занижения дозы в случае больших очагов и к передозировке в случае малых опухолей [25, 34, 37, 38].

Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) рекомендует систему задания дозы, связанную с распределением дозы в объеме мишени, вместо дозы в определенной точке [34]. Предписанная доза задается на изодозную поверхность, совпадающую с поверхностью объема мишени (рис. 8.7.1).

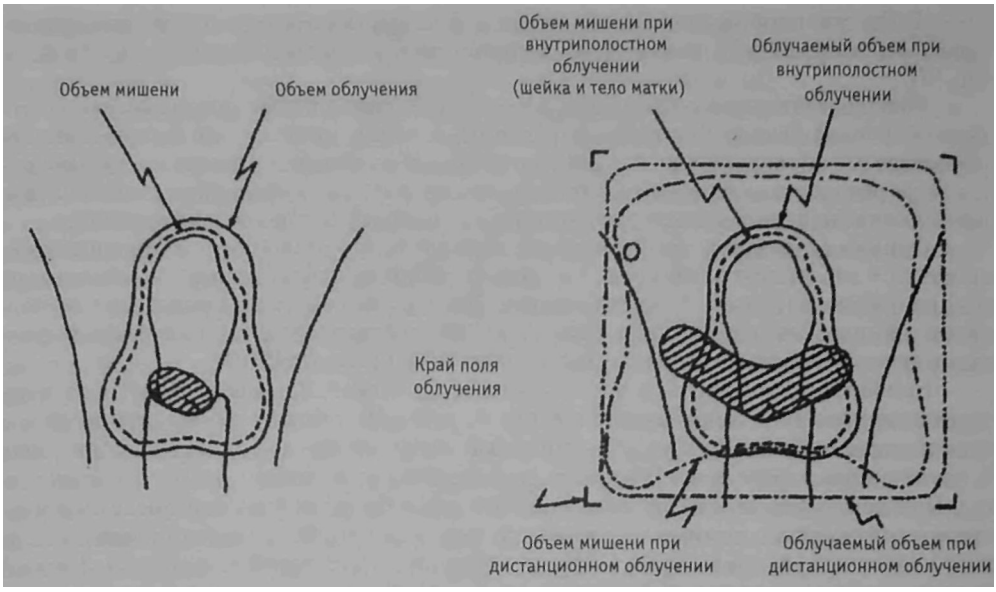
Важнейшей задачей клинического использования метода последовательного введения эндостатов и источников излучения является применение оптимальных режимов фракционирования изоэффективных классическим режимам облучения.

Проблема дозно-временного распределения при использовании источников высокой активности была решена на основании расчета эквивалентных доз с учетом концепции номинальной стандартной дозы (НСД), кумулятивного радиационного эффекта (КРЭ) и фактора «время-доза-фракционирование» (ВДФ) [5, 14, 16, 20, 23, 25, 31, 35, 36]. При сочетанной лучевой терапии рака шейки матки указанная концепция стала применяться в следующих направлениях:

1) для перехода от режима низкой мощности дозы к высокой мощности дозы;

2) для сравнения различных схем фракционирования;

3) для оценки результатов лучевого лечения и определения связи между радикальной дозой и лучевыми осложнениями.




**А. Внутриполостное облучение** **Б. Комбинация внутриполостного и дистанционного обучения**

**Рис. 8.7.1. Определение объема мишени и облучаемого объема для контактного и дистанционного облучения. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No.38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.**

Результатом многочисленных исследований явилось определение средних значений факторов ВДФ, обеспечивающих эффективность лучевого лечения рака шейки матки: в области первичного очага (точка А) - 141-143, в зоне параметрального и лимфогенного метастазирования (точка В) - 85-88. Оценка толерантности критических органов показала, что для прямой кишки ВДФ составляет 70, для мочевого пузыря-68 [14, 21].

Исследования последних десятилетий отражают широкое применение источников высокой активности $^{60}$Со в лечении рака шейки матки с использованием следующих режимов фракционирования, основанных на расчетах изоэффективных доз [2-5,7, 14,28]:

1) фракционирование в разовой дозе 10 Гр, ритм облучения 1 раз в неделю, число фракций 4-5;

2) фракционирование в разовой дозе 7 Гр, ритм облучения 1-2 раза в неделю, число фракций 6-7;

3) фракционирование в разовой дозе 5 Гр, ритм облучения 2 раза в неделю, число фракций 8-10.

Наиболее благоприятные результаты лечения и низкий процент лучевых осложнений при всех стадиях рака шейки матки обеспечивает облучение в разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю с числом фракций, равным 8-10. Укрупнения разовых доз в диапазоне 7-10 Гр целесообразны при II—III стадиях заболевания, аденогенной структуре опухоли при отсутствии сопутствующей патологии со стороны смежных органов. Суммарные очаговые дозы в зависимости от стадии заболевания составляют в точке А - 70-75 Гр, в точке В - 40-55 Гр [2, 4, 6, 14, 28].

Наряду с широким применением источников высокой активности при внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки пользуются успехом и источники более низких удельных активностей таких, как *г,7С$,*.

Анализ результатов лечения рака шейки матки на аппарате «Selectron-MDR» позволяет считать, что внутриполостное облучение источниками $^{137}$Cs по эффективности не уступает облучению источниками $^{60}$Co [6, 8, 10-13, 27, 33).

Однако схемы фракционирования, используемые при лечении рака шейки матки на аппарате «Selectron-MDR», отличаются большим разнообразием. В отечественной практике используются разовые очаговые дозы от 5 до 10-12 Гр 1 раз в неделю с подведением суммарных очаговых доз 40-58 Гр [6, 8, 10-13].

По данным зарубежной литературы, разовая очаговая доза при внутриполостном облучении на аппарате «Selectron-MDR» широко варьирует в пределах от 2-5 Гр до 16-30 Гр с числом фракций соответственно от 7-10 до 2-3 [27, 33, 38].

В настоящее время в России накоплен большой опыт по использованию $^{252}$Cf для контактной лучевой терапии опухолей различной локализации, в том числе и рака шейки матки. Разовая очаговая доза в точке А 10,0 Гр (ОБЭ - 3) при ритме облучения 1 раз в неделю, количество фракций - 4-5 [8, 9].

В табл. 8.7.1 представлены сравнительные данные МРНЦ РАМН и РОНЦ РАМН о 5-летней выживаемости больных с учетом стадии заболевания и использованных источников излучения при внутриполостном облучении. Наиболее высокие 5-летние результаты лечения больных раком шейки матки I стадии получены при использовании источников $^{60}$Co - 92,6±4,2%. При местнораспространенных формах заболевания большая эффективность наблюдается при использовании источников $^{137}$Cs MDR $^{252}$Cf, 5-летняя выживаемость при II стадии составила соответственно 77,7±5,0% и 76,8±3,2%, при III стадии - 67,2±5,5% и 70,9±5,4%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком шейки матки независимо от стадии заболевания составляет при использовании источников $^{60}$Co 69,2±3,34%; $^{137}$Cs - 70,6± 1,93% и $^{2S2}$Cf - 67,8 + 3,54% (табл. 8.7.1).

Современные принципы лучевой терапии предусматривают необходимость сочетанного воздействия внутриполостного и дистанционного компонентов. Методики дистанционной терапии рака шейки матки предполагают на I этапе облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования, а на II этапе - латеральных отделов параметральной клетчатки и лимфатических узлов.

Целесообразность проведения дистанционного облучения малого таза в дозе 16,0-20,0 Гр до контактной терапии поддерживают как отечественные, так и зарубежные радиологи.

Клинический опыт дистанционной лучевой терапии опухолей шейки матки показывает, что наиболее распространенным методом является статический с 2 и с 4 противолежащих полей размерами 16х15-18 см и 6х15-18 см. Однако в последние

***Таблица 8.7.1***

**Общая пятилетняя выживаемость больных раком шейки матки в зависимости от стадии заболевания и источников излучения при внутриполостном облучении**

| Группы больных | I стадия | II стадия | III стадия | P |
|---|---|---|---|---|
| 1. °Co (n-133) | 92,6±4,2% | 69,3±2,1% | 52,8±1,7% | <0,05 |
| 2. "'Cs (n-124) | 82,6±5,1% | 77,7±5,0% | 67,2±5,5% | *<0,05* |
| 3.'"Cf(n-115) | 87,8±1,2% | 76,8±3,2% | 70,9±5,4% | <0,05 |

десятилетия получило распространение ротационное 2-осевое и 4-секторное облучение с расстоянием между центрами вращения 6-10 см и углами вращения 60-80 или 120-200 градусов [5, 8, 23]. Наряду с традиционными вариантами статической и ротационной гамма-терапии широко применяется тормозное излучение высоких энергий (25 МэВ), позволяющее концентрировать максимум дозы на заданной глубине с резким снижением вне очага поражения, что способствует уменьшению частоты лучевых осложнений [3, 18].

Таким образом, с позиции индивидуализации клинических показаний имеются реальные возможности повышения эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки за счет использования различных по физико-техническим параметрам источников излучения при контактном облучении.

## Литература


1. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. - Л.: Медицина, 1989. - 463 с.
2. *Васильченко М.В.* Оптимизация внутриполостного облучения при лучевой терапии больных раком шейки матки: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - СПб., 1995. - 24 с.
3. *Вишневская Е.Е.* Рак шейки матки. - Минск, 1987.- 236 с.
4. *Жаринов Г.М.* Лучевая терапия больных раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. -Л., 1993. -20 с.
5. *Жолкивер К.И.* Значение величины фракции дозы и фактора времени в лучевой терапии // Мед. радиол. - 1986. - № 3. - С.2-9.
6. *Канаев СВ., Туркевич В,Г., Аввакумова В,В.* Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Материалы научной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». Тез. докл. - СПб., 1998. - С. 271.
7. *Крауз В.С., Крику нова Л.И., Корякина Л.П. и др.* Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Мед. радиол. - 1988. - № 4. - С. 50-53.
8. *Киселева М.В.* Оптимизация внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки: Дис... д-ра мед. наук. - Обнинск, 2001.
9. *Марьина Л.А., Чехонадский В.Н.* Радиобиологическое планирование внутриполостного фракционного облучения источниками $^{252}$Cf высокой активности // Стандартизация методов лучевой терапии. -Л., 1991. - С. 6-7.
10. *Марьина Л.А., Андросов И.С, Киселева В.Н. и др.* Использование аппарата «Селектрон» в лучевом лечении больных раком матки // Мед. радиол. - 1986. - №7. -С. 23-27.
11. *Мардынский Ю.С., Крику нова Л.И., Киселева М.В., СидоркинаЛ.С.* Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки на аппарате «SELECTRON» с использованием источников $^{137}$Cs средней активности // Рос. онкол. журн. - 1999. - №5. - С. 4-7.
12. *Мкртчян Л.С.* Сочетанная лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук. - Обнинск, 2001.
13. *Нонко В.Д., Каттуф Х., Горелина Г.Л. и др.* Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с использованием гамма-терапевтической установки «Селектрон»// Мед. радиол 1990.-№9. -С. 57.
14. *Павлов А.С, Костромина К.Н.* Рак шейки матки. -М.: Медицина, 1983. - 160 с.
15. *Рамараджапалли М.Л.* Аденокарцинома шейки матки (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1992. - С. 27.
16. *Станкевич А.А., Фролова З.В.* Расчет эквивалентных режимов сочетанного лучевого лечения больных раком шейки матки на основе дозно-временных факторов / Метод, реком. - Л., 1980.- 17 с.
17. *Титова В.А.* Внутриполостная гамма-терапия рака шейки матки по принципу последовательного введения аппликаторов и источников излучения: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1971.-23 с.

18. *Титова ВА., Милштейн Р.С.* Лечение рака матки тормозным излучением (25 МэВ,) // Мед. радиол. - 1986. - № 7. - С. 27-31.

19. *Умарова С.Г.* Изучение процессов генерализации рака шейки матки после прове;; го лечения с использованием математических методов исследования на ЭВМ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 1992. - С. 17.

20. *Фадеева М.А.* Дозиметрическое обоснование внутриполостной лучевой терапии гинекологического рака // Мед. радиол. - 1996. -Т.41, №2. - С.53-58.

21. *Холин В.В., Бартова В.Ф.* Значения объема опухоли в исходе лучевого лечения рака разных локализаций // Мед. радиол. - 1988. - № 4. - С. 25-27.

22. *Boon M.E., BeckS., Wijsman-Grootendorst A.* Evaluation of screening for cervix carcinoma // Ned. Tijdschr. Geneskd. - 1995. - P. 265-266.

23. *Deehan C, DonogyueJ.A.* Biological Equivalence of LDR and HDRBrachytherapy // In Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. by R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A.Martinez, B.L. Spaiser. - 1994.-P. 19-37.

24. *Dinshaw K.A., Shrivastava S.K., Muckaden M.A. et al.* Factors Influencing Treatment Strategies UsingMDR Brachytherapy for Cervical Cancer: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. By R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser. - The Netherlands, 1994. - P. 67-78.

25. *Dods D., Symonds R.P., Deehan C et al.* Comparison of CRE & LQ Models in Gynaecological Brachytherapy // 8th Int. Brachyther. Conf. - Nice, 1995. - P. 144.

26. *Fletcher G.И.* Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. // Textbook of radiotherapy. 3rded./ G.H. Fletcher, ed. - Philadelphia: Lea & Febiger, 1980. - P. 720.

27. *Forss M., Lehtovirta P., Nieminen U.* Experience with Selectron MDR in Stage II and HI cancer of the cervix: Proceedings of the 5th Int. SELECTRON Users Meeting 1988. - Hague, Netherlands, 1989 - P. 309-312.

28. *Hall E.J.* Dose rate considerations: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. R.F. Mould, J.J.Battermann, A.A.Martinez, B.L. Spaiser. - Netherlands, 1994. - P. 9-19.

29. *Hunter R.D.* Dose rate correction in LDR intracavitary therapy: Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. R.F. Mould, J.J. Battermann, A.A. Martinez, B.L. Spaiser. - The Netherlands, 1994.-P. 55-59.

30. *Morita S.* Summary of the recommendation of the treatment for cancer of the uterine cervix: Proceedings of the IAEA Regional training course on Brachytherapy of the uterine cancer using manual and remote after-loading techniques. - Venue, 1986. - P. 32-40.

31. *Moild R.F.* Historical introduction // 8th International Brachytherapy Conference. - Nice 1995. -P.XLVII-LIIL.

32. *Orton C.G., SeyedsadrM., Somnay A.* Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1991.-№21.-p. 1425-1434.

33. *Paul B., Mlshra S.P., Ghosh R.* Early experience with the Selectron LDR in Allahabad: Proceedings of the 5th Int. SELECTRON Users Meeting 1988. - Hague, Netherlands, 1989. - P. 245-248.

34. *Plerquln B., Wilson J.F., Chassagne D. et al.* Modern brachtherapy. - New York: Masson, 1987.

35. *Rodrigus P., Winter K., Venselaar J.L.M., Leers W.H.* Evaluation of late morbidity in patients with carcinoma of the uterine cervix following a dose rate change // Radiother. Oncol. - 1997. - Vol.42, №2. - P.137-143.

36. *Sinistrero G., Sismondi P., Rumore O. V.* Analysis of complications of Cervix Carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary // Radioth. Oncol. - 1993. - Vol.26. - P. 203-211.

37. *Tod M.C.Meredith W.J.* A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. //Brit. J.Radiol.- 1938. - Vol.11. - P.809.

38. *Schwaz G.* An evaluation of the Manchester system of treatment of carcinoma of the cervix // Amer. J. Roentgenol. - 1969. - Vol.105. - P.579.

39. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in Gynecology. ICRU Report No.38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.

# Глава 8
# Комбинированное лечение рака шейки матки

*С.Я.Максимов, К.Д.Гусейнов*

Рак шейки матки (РШМ) занимает в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [51 ]. Поданным ВОЗ, ежегодно в мире выявляют около 370 000 новых случаев заболевания. Каждый год 190 000 женщин умирают от рака шейки матки [46]. По данным мировой статистики, 1 /3 всех опухолей у женщин и 16% от общего количества опухолей обоих полов составляют рак молочной железы и рак шейки матки. В России, в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14-20%, из них рак шейки матки занимает 2-е место: удельный вес рака тела матки, рака шейки матки и рака яичников составляет соответственно 6,2; 5,8 и 5,2%. При этом стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки на 100 000 россиянок составляет 5,2 [20]. Рак шейки матки - ведущая опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости в странах Азии, Африки и Латинской Америки (78% всех новых случаев заболевания) и важная медицинская проблема во всех экономически развитых странах. Так, в США в 2001 г. выявлено всего 13 000 новых случаев заболевания, однако, в этом же году 4100 женщин умерли от инвазивного рака шейки матки [34].

На протяжении почти 20 лет в Российской Федерации, в соответствии с общей тенденцией развитых индустриальных стран, отмечено постепенное снижение заболеваемости раком шейки матки (стандартизованный показатель - 10,8). В силу этого, в структуре общей онкологической патологии у женщин в 90-х годах рак шейки матки занимает 4-е место, в то время как в 1975 г. он занимал 3-е место, а в 60-х годах - 1-е [27].

С начала 90-х годов в России скрининг РШМ, направленный на активное выявление фоновых и предраковых процессов и обеспечивающий заметное снижение уровня заболеваемости инвазивными формами рака шейки матки, практически бездействует по целому ряду экономических и социальных причин. В 1996 г. в России, по официальным данным, только 8,4% злокачественных новообразований шейки матки были выявлены в смотровых кабинетах (в 1985 - 11,8%; в 1990 - 9,7%) [20,26].

Изменившаяся социально-экономическая обстановка в России обусловила новые тенденции в структуре заболеваемости раком шейки матки. Оценивая современное состояние и перспективы онкогинекологической заболеваемости, многие онкологи страны отмечают существенный рост показателей запущенности. Удельный вес больных раком шейки матки III-IV стадий в 1990 г. составил 34,2%, в 1992-37,1%, в 1995 г. - 38,8% [16,20]. В некоторых регионах России отмечено превышение этих показателей.

Максимальные уровни заболеваемости раком шейки матки фиксируются в группе женщин 45-55 лет. В то же время анализ повозрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных младших возрастных групп [20,28].

Неуклонный рост запущенности рака шейки матки, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения.

По принятой Международной классификации ВОЗ, стадия злокачественного поражения шейки матки клинически определяется, в основном, по степени вовлечения в

процесс вагинальной и параметральной клетчатки, предполагающей поражение регионарного лимфатического бассейна.

Регионарными для шейки матки являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, подчревные (обтураторные, внутренние подвздошные), наружные и общие подвздошные, прекрестцовые и боковые крестцовые. Лимфатические цепочки имеют сходящееся к центру таза направление. Метастатическое поражение лимфатических узлов установлено при I стадии рака шейки матки в 6-17% случаях, при II - в 18-34%, а при III стадии метастазы выявляются у 50 - 58% больных [2].

Частота регионарного метастазирования коррелирует с прорастанием кровеносных и/или лимфатических сосудов, объемом первичной опухоли и степенью ее злокачественности [17].

P. Fioretti, A.Gadducci, S.Moda и соавт. [32] показали, что при размере опухоли до 4 см («малая опухоль») метастазы оказались у 6% больных, соответственно, при размере более 4 см («большая опухоль») в 35,1% случаев. Несмотря на отсутствие клинических симптомов, тело матки вовлекается в процесс примерно в 48% случаев. Примерно у 4,4% больных распространенным раком шейки матки определяются метастазы в кости, скрыто текущие солитарные метастазы в легких, селезенке, мозге (251.

Уже при I стадии рака шейки матки J.Trelford и соавт. [50] у 7 из 157 больных при цитологическом исследовании смывов с брюшины выявили метастатические клетки при отсутствии клинической симптоматики. При урологическом обследовании у 42% больных III стадией процесса была выявлена инфильтрация и буллезный отек стенки мочевого пузыря, развитие гидронефроза за счет обструкции и стеноза мочеточников [24].

Вопрос о лечении рака шейки матки в зависимости от стадии в настоящее время не вызывает существенных разногласий среди исследователей и клиницистов в различных клиниках. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака, остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая более автономное и агрессивное течение по сравнению с гормонозависимыми опухолями, необходимо максимально радикальное лечение. В отчете Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO)[46[ приведены данные о 32052 больных инвазивным РШМ, проходивших лечение в 125 ведущих мировых гинекологических и онкологических клиниках. При этом на I клиническую стадию приходилось 37,9% больных, на I I - 32,1%, III стадия составила 25,6% и IV стадия - 4,3% от общего числа больных РШМ.

Использовались три основных метода лечения: хирургический, комбинированный и сочетанная лучевая терапия. При I стадии 39,4% больных лечились только хирургически; 37,7% - получали комбинированное лечение и 22,9% - сочетанное лучевое. При II стадии РШМ 69,5% приходилось на долю сочетанной лучевой терапии, 4,8% больных получали только хирургическое лечение и 25,7% - комбинированное. При III стадии 96,2% больных получили сочетанную лучевую терапию и лишь 0,6% подвергались хирургическому, 3,2% - комбинированному лечению. При IV стадии преобладающим также было сочетанное лучевое лечение.

Показания к хирургическому лечению РШМ претерпели значительную эволюцию. Если в начале столетия это был единственный шанс на излечение, то в 30-60-е годы этот метод, в значительной мере, уступил свое место лучевой терапии. В последние десятилетия показания к операции вновь стали ставиться намного чаще. Это объясняется улучшением раннего выявления РШМ, что создало реальные возможности применения органосохраняющих и щадящих операций. С другой стороны, у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны,

в то время как применение различных вариантов комбинированного лечения значительно улучшает прогноз.

При распространенных инвазивных формах применяется расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма-Мейгса, критериями радикальности которой являются: одноблочное иссечение тазовой клетчатки с заключенными в ней регионарными лимфатическими узлами, пересечение крестцово-маточных и кардинальных связок непосредственно у стенок таза и удаление матки с придатками с не менее 1 / 3 влагалищной трубки [21.

В настоящее время в некоторых зарубежных клиниках накоплен опыт такого обширного оперативного вмешательства, как экзентерация таза (задняя, передняя, тотальная). Однако в настоящее время имеет место тенденция отказа от ультрарадикальных операций в связи с их малой эффективностью, неизменно большой послеоперационной летальностью и высокой частотой тяжелых осложнений [36,44]. Лучевая терапия является ведущим методом лечения рака шейки матки и практически единственно возможным при III стадии этого заболевания [7,37].

Определенные успехи достигнуты и в оптимизации лучевого лечения рака шейки матки. С учетом анатомо-топографических особенностей распространенных опухолей шейки матки традиционной считается методика дистанционной гамма-терапии с двух противолежащих полей, имеющих усеченные верхние и нижние углы, с использованием расщепляющих центральных блоков. Наряду с дистанционной гамма-терапией в статических режимах, используются и подвижные способы наружного облучения: двух- и четырехсекторное маятниковое качание, одноосевое двухсекторное облучение боковых поверхностей таза с осью качания, проходящей горизонтально через область внутреннего зева шейки матки и другие варианты.

Классический (конвенциальный) вариант фракционирования дозы предполагает подведение разовой очаговой дозы в 2 Гр.

Совершенствование внутриполостного облучения произошло за счет разработки специального методического приема (afterloading). Эта методика способствует безопасности способов подведения радиоактивных источников высокой активности, применению изоэффективных режимов фракционирования в условиях широкого диапазона мощности дозы излучения, сокращению времени внутриполостного облучения в 10-15 раз.

Анализируя историю развития физико-технического обеспечения лучевой терапии, М.Ш.Вайнберг (1994) замечает, что «роста эффективности лучевой терапии пропорционально совершенствованию ее физико-технической базы не наблюдается. В последнее время отмечено, что темпы его роста снижаются, все более отставая от прогноза, связанного с использованием в лучевой терапии новых многообещающих методик, технических и технологических средств (индивидуализация, оптимизация, автоматизация, компьютеризация)» [3].

Подтверждением этой мысли служит представленный В.И. Чиссовым, В.В. Старинским и др. (1995) анализ: «за период с 1989 по 1993 г. выявлено снижение показателей смертности от рака шейки матки на 2%, но это, скорее всего, связано со снижением общей заболеваемости этой патологией. Если рассматривать стандартизованные показатели с 1989 по 1993 г., очевидна их стабильность: 5,1; 5,0; 4,9; 5,0; 5,0 соответственно по годам, что говорит о том, что ничего революционного в плане лечения рака шейки матки не произошло». В 1999 г. стандартизованный показатель смертности от рака шейки матки на 100 000 женщин России составил 5,2 [26].

Наряду с этим, имеются сведения о крайне низких цифрах отдаленной выживаемости больных раком шейки матки III стадии на уровне 18-27% [36], или, напротив, более высоких - 71,4% [12].

Несостоятельность сочетанного лучевого лечения рака шейки матки проявляется в виде локально-регионарного рецидива в параметральной клетчатке, тазовых лимфатических узлах и /или как местный рецидив, с наибольшей вероятностью клинической манифестации в первые 2 года после лечения.

На основании ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у 240 из 915 больных раком шейки матки Т.Ф. Девятченко и соавт. [9] показали, что рецидивы заболевания в 36,2% случаев локализовались в параметральной клетчатке; у 23% больных - в области первичной опухоли; переход на тело матки - 11%, отдаленное органное метастазирование наблюдалось в 21,4% случаях и в регионарные лимфатические узлы - в 8,7%.

Значительная частота возникновения рецидивов именно в регионарных лимфатических узлах является следствием относительной радиорезистентности метастатических клеток рака, имеющих меньшую митотическую активность при меньшем количестве ДНК. При неудачной лучевой терапии возобновление роста первичной опухоли обеспечивается усилением митотической активности в оставшихся клоногенных популяциях клеток.

Последние годы все чаще появляются работы, в которых результаты лечения больных раком шейки матки связывают с объемом первичной опухоли [13,21 ].

Установлено, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичного опухолевого очага, неуклонно уменьшается показатель эффективности лучевого лечения: при объеме поражения более 15 $см^3$ результаты 5-летней выживаемости менее 50%, при объеме в пределах 1 $см^3$ - свыше 80% [8]. При размере аденокарциномы шейки матки менее 3 см, пятилетняя выживаемость больных 11—III стадии составила 69,6%, при равном или более 3 см - только 38,4%.

Рассматривая результаты лучевого лечения в зависимости от ряда других факторов, следует отметить неблагоприятное влияние аденокарциномы, по сравнению с плоскоклеточным раком, сниженной дифференцировки, эндофитного характера роста опухоли [6,33].

Стремление к улучшению отдаленных результатов радикальной гистерэктомии привело к идее после- и предоперационного облучения. И, наоборот, неудовлетворенность результатами сочетанного лучевого лечения обусловила попытки его дополнения хирургическим вмешательством.

Предоперационная лучевая терапия проводится путем сочетания внутриполостного и дистанционного облучения или одним из этих компонентов. Биологический эффект облучения определяется величиной дозы за одну фракцию, интервалами лгежду ними, числом фракций, суммарной дозой и временем лечения.

В клинической практике применяется 2 основных метода предоперационного облучения:

1) большими суммарными поглощенными дозами за период 1-1,5 мес, после чего через 2-4 нед проводится операция;

2) средними суммарными дозами в условиях крупного фракционирования, причем операция производится через несколько дней после окончания облучения.

Предоперационное облучение позволяет снизить диссеминацию опухолевых клеток (ввиду их большей радиочувствительности), а также уменьшить частоту местных рецидивов заболевания. При На стадии создается возможность переводить опухоли в разряд удалимых, уменьшать частоту имплантационных метастазов.

Основная цель послеоперационного облучения - девитализация опухолевых клеток в зоне оперативного удаления первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Выбор источников, построение полей облучения и фракционирование

дозы во времени существенно не отличаются от особенностей дистанционного лучевого лечения при сочетанной лучевой терапии.

Послеоперационное облучение назначается при глубокой инвазии опухоли и подтверждении метастазов в регионарные лимфатические узлы [2].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости хирургического вмешательства у больных после проведения курса сочетанной лучевой терапии.

Единичные работы посвящены безуспешным попыткам помочь больным с распространенным раком шейки матки III стадии, используя хирургические пособия после сочетанного лучевого лечения, вплоть до экзентерации органов малого таза [36,44].

M. Ilijas, I. Dujmovic и соавт. [36] проводили операцию Вертгейма через 4-6 нед после окончания сочетанного лучевого лечения у 199 больных I—III стадии. Получив 5-летнюю выживаемость больных с распространенным раком шейки матки в 24% случаев, авторы пришли к выводу, что после адекватно проведенного лучевого лечения оперировать больных нецелесообразно. Аналогичные результаты получены F.Landoni и соавт. [39]. При сравнении двух вариантов лечения больных раком шейки матки ИВ стадии - сочетанной лучевой терапии и комбинированного лечения (операция + послеоперационная лучевая терапия) не отмечено существенных различий в выживаемости, при достоверно большем числе осложнений во второй группе. Однако это исследование подверглось критике со стороны хирургов за неоправданно широкое применение лучевого лечения после радикальных операций, приведшее, по их мнению, к большому числу осложнений.

В 2001 г. опубликованы первые результаты GOG 71, сравнивающие сочетанное лучевое лечение рака шейки матки с последующей гистерэктомией и без нее. В отчете продемонстрировано достоверное повышение безрецидивной выживаемости в группе больных, подвергшихся после лучевого лечения экстирпации матки с придатками. Однако окончательные результаты пока не получены.

Нет единого мнения и о целесообразности выполнения диагностических лапаротомий, целью которых является уточнение стадии заболевания. Одной из основных задач подобных операций является биопсия парааортальных лимфатических узлов. Обнаружение в них микрометастазов, не выявленных при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии, является поводом для расширения зоны облучения, а в последующем назначения адъювантной химиотерапии. Противники выполнения подобных операций утверждают, что лишь у незначительного числа больных хирургическое стадирование может внести существенные коррективы в план лечения, а сама по себе операция лишь откладывает начало специального лечения.

При анализе литературы обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на достаточно высокую частоту применения комбинированных методов лечения распространенных форм рака шейки матки, она значительно варьирует в различных странах и клиниках. Так, в скандинавских странах, в радиологических центрах России и Северной Америки лучевая терапия в качестве самостоятельного метода назначается практически всем поступающим на лечение больным. Напротив, в европейских странах многие онкогинекологические больные оперируются в общих гинекологических отделениях, где просто отсутствуют возможности для проведения лучевого лечения. При этом, если в Европе больные при показаниях к комбинированному лечению затем направляются в специализированные онкологические центры, то в России, в том числе и в Санкт-Петербурге, этого, как правило, не происходит. Как следствие, результаты лечения онкогинекологических больных в стационарах общей гинекологии оказываются на 20-30% ниже, чем в специализированных клиниках. В то же время, при индивидуализированном подходе хирургическое и лучевое лечение не конкурируют, а дополняют друг друга.

Еще одним аргументом в пользу проведения комбинированного лечения является и высокий риск развития радиоиндуцированных опухолей матки, влагалища и прямой кишки, развивающихся в разные сроки после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. На 6-м году наблюдения риск развития радиоиндуцированных полинеоплазий равен 49, а к 30-му году достигает 450! Необходимо отметить, что радиоиндуцированные опухоли отличаются снижением дифференцировки, большей автономностью и потенциями к распространению за пределы органа и метастазированию. Прогноз при радиоиндуцированных полинеоплазиях оказывается в среднем на 20-25% хуже, чем соответствующих солитарных опухолей.

Неудовлетворенность результатами лечения больных со злокачественными опухолями повлекла за собой разработки различных вариантов и способов, дополняющих лучевую терапию.

Разработаны способы радиомодификации в виде нестандартного фракционирования дозы облучения, основанные на представлениях о кислородной гетерогенности опухолевой ткани. Наряду с этим, на сегодняшний день предложен целый ряд физических и химических радиомодификаторов, обладающих радиопротекторными и радиосенсибилизирующими свойствами. В качестве полирадиомодификации радиочувствительности опухоли и нормальных тканей применяются: гипербарическая оксигенация, турникетная и общая газовая гипоксия вдыханием газовой смеси с пониженным до 8-10% содержанием кислорода во время сеанса дистанционной гамматерапии, использование лазерных установок и другие варианты. Благодаря этим нетрадиционным подходам удалось повысить результаты лучевого лечения в основном при раке легких, прямой кишки, пищевода, опухолей орофарингеальной зоны. Для преодоления радиорезистентности ряда опухолей и усиления эффекта ионизирующего воздействия облучение проводится в сочетании с электромагнитной, индуктивной УВЧ локальной гипертермией и общей управляемой гипертермией.

Изучались возможности усиления радиационного поражения опухоли путем создания кратковременной гипергликемии с понижением pH опухоли с 6,7 до 5,4 [23].

Наиболее распространенным классом химических радиомодификаторов являются электронакцепторные соединения, среди которых высокую активность в качестве радиосенсибилизаторов гипоксических клеток в опытах in vitro и на биологических моделях проявили соединения метро-мезонидазола.

Клинические испытания показали определенную тенденцию к улучшению результатов лечения при раке легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, мочевого пузыря и шейки матки при общепринятых способах введения метронидазола в организм [18,29]. Авторы указывают на высокую частоту токсических реакций при использовании метронидазола, начиная с концентрации препарата в крови, равной 120 мкг/мл, в то время как наибольший радиосенсибилизирующий эффект препарата достигается при концентрации его в крови в количестве 170-220 мкг/мл. Для снижения токсичности препарата, еще более усиливающейся в комбинации с облучением, разработан метод интратуморального и интрапараметрального введения метронидазола при традиционном сочетанном лучевом лечении рака шейки матки. Эффективность лучевой терапии с внутриопухолевым введением метронидазола выражалась в ускоренной (при суммарной дозе 36-56 Гр) и полной регрессии опухоли у 54,3% больных, в контроле - лучевое лечение без метронидазола соответственно в 42%. При этом 3-летняя выживаемость больных раком шейки матки III стадии составила 79,7±4,1 %. Подобные результаты 2-3-летней выживаемости были получены И.В. Столяровой, В.Л. Винокуровым и др. [22].

Рак шейки матки относится к числу тех опухолей, у которых возможности дополнительного использования химиотерапевтических препаратов весьма ограниченны, в

силу известной незначительной их эффективности при этой патологии [19].

Определенные достижения лекарственной терапии по созданию новых цитостатиков, разработка принципов комбинированной химиотерапии с цикловым последовательным введением противоопухолевых препаратов привели к новой волне использования лекарственных средств, в том числе и при лечении рака шейки матки.

Однако общетоксические эффекты максимальных доз современных цитостатиков, вводимых парентерально (внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально), достаточно выражены. Это является как лимитирующим моментом при их самостоятельном использовании, так и серьезным препятствием на пути совместного применения с ионизирующим излучением, повышающим опасность осложнений при химиотерапии.

При химиолучевом лечении больных раком шейки матки с включением в схему лечения 5-фторурацила и митомицина С наблюдались тяжелые гематологические осложнения III степени у 5% больных, диспепсии - в 4% случаев [30].

Предложены также комплексные программы химиолучевого лечения распространенного рака шейки матки с вариантами полирадиомодификации. До проведения и/или в процессе сочетанной лучевой терапии, осуществляемой в режиме нетрадиционного фракционирования дозы, используется введение 5-фторурацила, дополненное введением цисплатины или метотрексата в сочетании с УВЧ-гипертермией [15,30,40].

А.А. Забунов и соавт. [14] у 40 больных раком шейки матки II—IV стадии использовали схему: винкристин 1,4 мг/м$^2$ в 1-й день, цисплатин 120 мг/м$^2$ во 2-й день, блеомицин 15 мг/м$^2$ через день 7 раз и 5-фторурацил 500 мг/м$^2$ в 7-й и 15-й дни. Количество курсов от 1 до 5. Результаты оценены у 35 больных. Полная регрессия опухоли установлена у 1 (2,9%) больной; частичная - у 16 (45,7%); стабилизация процесса - у 16(45,7%); прогрессия -у 6 (17,1%). Длительность безрецидивного периода в среднем составила 3,3 мес при средней продолжительности жизни от начала химиотерапии для всей группы - 7,3±1,1 мес. Отмечены осложнения в виде тошноты, рвоты у всех больных, алопеции- у 96,7%, угнетения кроветворения- в 60% случаев, нефротоксичность - в 40%.

J. Nevin и соавт. [43] провели 3 курса комбинированной химиотерапии (циклофосфан, блеомицин, цисплатин) у 26 больных раком шейки матки III стадии с последующей лучевой терапией. Частичная регрессия опухоли отмечена в 44,5% случаев. 7 пациенток не закончили курс химиотерапии из-за выраженной токсичности с одним смертельным исходом. Вывод авторов: курсовая химиотерапия при раке шейки матки не эффективна, токсична и не имеет преимуществ в выживаемости.

Используя комбинацию цитостатиков (цисплатин, блеомицин, винкристин) перед проведением сочетанной лучевой терапии, 5-летней выживаемости больных с распространенными процессами рака шейки матки удалось достичь у 68% больных [52].

W. Peters и соавт., применив сочетанное облучение и параллельное внутрисистемное введение цисплатины и 5-фторурацила, достигли 3-летней выживаемости у 87% женщин с распространенным раком шейки матки [45].

В свою очередь, M. Morris и соавт. [41], P.G. Rose и соавт. [48], H.M. Keys и соавт. [38] отмечают значимое увеличение безрецидивной выживаемости пациентов, получавших радиохимиотерапию с цисплатином, гидроксимочевиной и 5-фторурацило при приемлемых токсических явлениях.

Изучение неоадъювантной радиохимиотерапии продемонстрировало ее эффективность в плане улучшения операбельности [31].

В НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова предоперационная химиолучевая терапия применяется с 1997 г. Из 104 больных раком шейки матки ПВ-Ш стадии, получив

ших комбинированное лечение по схеме: химиолучевая терапия - операция - лучевая терапия, в состоянии ремиссии в течение 2 лет и более находится 87% пациенток.

В настоящее время в США проводится 4 клинических исследования эффективности химиолучевого лечения (табл. 8.8.1).

J.Sardi и соавт. [49] получили достоверно более высокие результаты неоадъювантной химиотерапии с последующей операцией по сравнению с традиционным лучевым лечением 151 больной раком шейки матки IIb-IIIb стадий. Примечательно проведенное ими исследование, касающееся лечения 309 больных раком шейки матки. При анализе четырех применявшихся методик получены следующие 4-летние результаты лечения: лучевая терапия - 48%, хирургическое лечение - 41%, неоадъювантная химиотерапия + лучевое лечение - 54%, неоадъювантная химиотерапия + операция - 65%.

Возможности и пределы системной неоадъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением продолжают исследоваться Гинекологической Онкологической Группой (GOG - 141).

Сообщения последних лет по применению внутриартериальной химиотерапии при распространенных процессах рака шейки матки в комбинации с сочетанной лучевой терапией малочисленны. Клинический материал исследований небольшой по объему (группы больных раком шейки матки III стадии по 10-14 больных), разнороден состав использованных цитостатиков. Тем не менее, исследователи положительно оценивают возможности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии при раке шейки матки, принимая во внимание непосредственную эффективность метода и число общетоксических реакций, не превышающее таковых при системном использовании цитостатиков [5,42].

Еще в начале прошлого века И.И. Мечников писал о значении иммунных реакций в развитии различных патологических состояний и их лечении.

На сегодняшний день считаются доказанными позиции, что исходная иммунологическая компетентность организма больных, от которой во многом зависит исход лечения, значительно угнетена у больных с запущенными стадиями рака. Функциональная способность и количественный состав клеток, ответственных за иммунный ответ организма, существенно модифицируются наличием злокачественной опухоли. Опухолеассоциированный иммунодефицит достоверно коррелирует со степенью распространенности процесса и поражением регионарных лимфатических узлов при различных локализациях рака, в том числе и при раке шейки матки.

Л.И. Декстер, Я.В. Бохман и соавт. [10] исследовали большое число параметров иммунного статуса у 100 больных раком шейки матки I—III стадии. Анализ зависимости иммунной компетентности от стадии опухолевого процесса показал ее угнетение, начиная с 16 стадии, нарастающее по мере распространения опухоли. Так, по данным

*Таблица 8.8. 1*

**Клинические исследования эффективности химиолучевого лечения (США)**

| Исследование | Стадия | Контроль | Исследуемая группа |
|---|---|---|---|
| H. Keys и соавт. | IB | Радиотерапия | Радиотерапия + еженедельно цисплатин |
| P. Roze и соавт. | IIB-IVA | Радиотерапия + гидроксимочевина | Радиотерапия + цисплатин + флуорацил |
| M. Morris и соавт. | IB-IVA | Радиотерапия | Радиотерапия + цисплатин + флуорацил |
| W. Peters и соавт. | IB-IIA | Радиотерапия | Радиотерапия + цисплатин + флуорацил |

авторов, нормальная иммунограмма наблюдалась у 90% больных преинвазивным раком шейки матки; в стадии 16 - только у 40%; во II стадии - у 10%, а в III стадии - ни у одной больной.

Единодушно мнение о том, что использование ионизирующего излучения, цитостатических препаратов, т.е. основных методов специального лечения распространенных опухолевых процессов шейки матки, в свою очередь, угнетающим образом действует на иммунологическую реактивность организма, ослабляя и без того слабую иммунную систему больных. В свете этого, одним из направлений современных иммунологических исследований является разработка способов корригирующего воздействия на иммунную систему организма онкологических больных.

Повышение иммунной резистентности организма против злокачественных опухолей было установлено в экспериментальных и клинических работах по использованию неспецифической активной иммунотерапии различными иммуномодуляторами.

Кроме того, определенное место в терапии опухолей различной природы заняли интерферон, интерлейкины, бактериальные липополисахариды и пептидогликаны, ретиноиды. Было отмечено их стимулирующее влияние на пролиферацию тимоцитов, дифференцировку Т-лимфоцитов, усиление функциональной активности В-лимфоцитов, а также Т-клеток на митогены ФГА и Кон А.

Из всего широкого спектра предложенных препаратов пока реальный терапевтический эффект удалось зарегистрировать лишь при применении таких неспецифических иммунотерапевтических средств, как БЦЖ и интерферона-альфа 2-а.

Клинически была показана способность интерферона при внутримышечном введении оказывать определенное противоопухолевое действие как самостоятельного агента у больных микроинвазивным раком шейки матки [4].

Суммируя изложенные выше и, зачастую, противоречивые данные о планировании и результатах комбинированного лечения рака шейки матки, а также основываясь на опыте НИИ онкологии, касающемся лечения более 5000 больных, можно прийти к следующим обобщениям:

- комбинированное лечение показано больным раком шейки матки, начиная с 1В стадии;

- предоперационная лучевая терапия показана при больших размерах (>4 см) опухоли, инфильтрации параметриев (IB-IIB стадии). При III стадии лучевая терапия в дозе 20-30 гр в ряде случаев создает условия для выполнения радикальной операции;

- вопрос о назначении послеоперационного лучевого лечения должен решаться в зависимости от результатов гистологического исследования препарата. Оно не показано при неглубокой инвазии и отсутствии метастазов в удаленных лимфатических узлах;

- комбинированное лечение показано во всех случаях выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах;

- вопрос о хирургическом лечении (экстраперитонеальная лимфаденэктомия) после полного курса сочетанной лучевой терапии должен решаться индивидуально. Комбинация полного курса сочетанной лучевой терапии с радикальной операцией нецелесообразна: частота осложнений значительно выше, результаты лечения нисколько не лучше, чем при умелом применении одного из этих методов;

- доказано неоспоримое преимущество комбинации лучевого лечения с химиотерапией. Стандартом на сегодняшний день можно считать еженедельное введение препаратов платины в процессе лучевого лечения;

- при наличии неблагоприятных прогностических признаков, таких как метастазы в лимфатических узлах таза, распространение опухоли за пределы органа, после окончания комбинированного лечения показано проведение адъювантной химиотерапии.

В табл. 8.8.2 приведены общие принципы планирования лечения в зависимости от стадии заболевания. Эти рекомендации следует рассматривать как ориентировочные, так как клинические ситуации не всегда укладываются в рамки определенной схемы. Мы все еще далеки от унификации методов лечения рака шейки матки. Они нередко определяются профилем учреждения, в котором лечится больная, а также уровнем профессиональной подготовки врачей. Так, например, при I стадии важнее не то, какой из методов лечения выбран, а как он осуществляется с точки зрения врачебного искусства.

## Заключение

Оценивая методы лечения распространенных процессов рака шейки матки, можно прийти к выводу, что основным способом воздействия является лучевая терапия, как самостоятельный метод, так и как компонент комбинированного лечения. Однако, несмотря на совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов динамического фракционирования и других методических приемов, среднестатистические цифры выживаемости больных раком шейки матки III стадии не превышают 55%.

Парентеральное использование современных цитостатиков при несомненном ингибирующем действии на рост опухолевых клеток, несколько улучшают результаты

*Таблица 8.8.2*
**Планирование лечения больных раком шейки матки**

| Стадия TNM | Предоперационная химиолучевая терапия | Операция | Послеоперационное облучение | Сочетанное лучевое лечение и химиотерапия |
|---|---|---|---|---|
| IA<br>T1aN0M0 | | Экстирпация матки с верхней третью влагалища | | При противопоказаниях к операции - химиолучевая терапия |
| IB<br>T1bN0M0<br>ПА<br>T2aN0M0 | Дистанционная или сочетанная лучевая терапия с еженедельным введением платины (кроме IB1) | Операция Вертгейма | Дистанционное облучение показано при глубине инвазии >1см, аденокарциноме, низкодифференцированном раке и во всех случаях ПА стадии | При противопоказаниях к операции - внутриполостное + дистанционное облучение с еженедельным введением платины |
| ПВ<br>T2bN0M0<br>ША<br>T3aN0M0<br>ШВ<br>T1-3aN1M0 | То же с оценкой эффекта и решением вопроса о возможности операции | При возможности - операция Вертгейма Экстрафасциальная лимфаденэктомия после сочетанной лучевой терапии при определяемых метастазах в лимфатических узлах | Дистанционная лучевая терапия | То же<br>При метастазах в лимфатических узлах - адъювантная химиотерапия |
| ШВ<br>T3bN0M0 | - | - | - | То же |
| IVA<br>T4N0-1M0<br>IVB<br>T1-4N0-1M1 | | | | Сочетанная лучевая терапия + химиотерапия по индивидуальному плану |

лечения. Мнение о том, что рак шейки матки относится к группе нечувствительных к химиотерапии опухолей, по-видимому, нуждается в пересмотре, так как в целой серии работ последних лет показана неоспоримая эффективность данного вида терапии как в неоадъювантном, так и в комбинированном с лучевым лечением режимах.

Таким образом, достигнутые на сегодняшний день достаточно высокие показатели выживаемости больных распространенным раком шейки матки все же нельзя признать удовлетворительными. Это диктует необходимость проведения разноплановых исследований, имеющих цель увеличить продолжительность жизни возможно большего числа больных с распространенными стадиями рака шейки матки. Заслуживающим пристального внимания являются методы радиомодифицирующего воздействия лекарственных препаратов. Перспективными, но недостаточно изученными представляются методы иммунокорригирующей терапии, дополняющие основные способы лечения.

В то же время, рак шейки матки - первая злокачественная опухоль, возникновение инвазивных форм которой может быть предупреждено. Для этого не требуется новых открытий, так как испытанные методы морфологической и эндоскопической диагностики, применяемые на этапах скрининга, решают основные диагностические проблемы.

В 1964 г. Ч.Камерон писал, что «... если женщина умирает от рака шейки матки, то кто-то еще, кроме рака, повинен в ее смерти». Автор подчеркивал, что применение современных методов диагностики должно свести на нет смертность от рака шейки матки.

## Литература

1. *Бохман Я.В., Вишневский А.С, Максимов С.Я. и др.* Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы // Вопр. онкол. -1997. - Т. 43, N 1. - С. 39-46.

2. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. - Л., 1989. - С. 464.

3. *Вайнберг М.Ш.* Лучевая терапия. Ретроанализ, обращенный в будущее // Мед. радиол.-1994. -Т. 39, N3,-С. 68-71.

4. *Васильев Б.В., Бохман Я.В., Чепик О.Ф. и др.* Опыт клинического применения человеческого лейкоцитарного интерферона при раке шейки матки // Вопр. онкол. - 1986. - Т. 32, N 12.-С. 23-28.

5. *Винокуров В.Л., Некласова Н.Ю.,Жаринов Г.М. и др.* Эффективность рентгено-эндоваскулярных вмешательств в лечении больных далеко зашедшим раком шейки матки // Проблемы современной онкологии. Тез.докл. IVВсерос. съезда онкол. - Ростов н/Д, 1995. -Т. 2. - С. 489-490.

6. *Вишневская Е.Е.* Справочник по онкогинекологии. - Минск: Беларусь, 1994.

7. *Вишневская Е.Е., Косенко И.А.* Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // Вопр. онкол. - 1999. - Т. 45, N 4. - С. 420-423.

8. *Гавелов А.А., Жаринов Г.М.* Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли // Мед. радиол. - 1981. - N3. - С. 33-35.

9. *Девятченко Т.Ф., Филатова Н.С., Коротина Л.А. и др.* Особенности локализации и диагностики рецидивов рака шейки матки // Частные вопросы практической онкологии. - Волгоград, 1995. -Т. 51.-Вып. 3.-С. 50-53.

10. *Декстер Л.И., Марьяненко А.И., Бохман Я.В. и др.* Изменения клинико-иммунологических параметров у больных раком шейки матки под воздействием полипептидного препарата тимуса (тималин) // Иммунология опухолей. - Рига: Зинатне, 1982. - С. 150-152.

1 *Х.Демидова Л.В., Телеус Т.А.* Пути улучшения результатов сочетанного лучевого лечения распространенного рака шейки матки // Мед. радиол. - 1994. - N 2. - С. 48-50.

12. *Демидова Л.В., Телеус Т.А., Новикова ЕТ. и др.* Опыт лучевой терапии больных раком шейки матки в МНИОИ им. П.А. Герцена (1978-1998) // Тез.докл. пленума правления

Всерос. научи, мед. общества онкологов «Высокие медицинские технологии в лучевой терапии лчественных опухолей». - Ростов н/Д, 1999. - С.48-50.

13. *Забунов А.В., Дударева Л.А., МонастырлиЛ.В,* Химиотерапия распространенного рака шейки матки винкристином, платидиамом, блеомицином и 5-фторурацилом / / Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол. - Ростов н/Д, 1995. - Т. 2.-С. 319-320.

14. *Забунов А.В., Черный АЛ,, МонастырлиЛ.В.* Эффективность полихимиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки метапластического типа // Проблемы современной онкологии. Тез. докл. IV Всерос. съезда онкол. - Ростов н/Д, 1995. - Т.2. - С. 320-321.

15. *Иванкова В.С., Евтушенко Г.В., Воробьева Л.И.* Радиомодификаторы в комплексном лечении рака матки // Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ. - М., 1996. - Т. 2.-С. 456.

16. *КомароваЛ.Е., Сагайдак В.Н., Корольчук В.П, и др.* Демонстрационный проект РФ/ ВОЗ по снижению смертности от ряда форм рака / / Материалы I съезда онкологов стран СНГ. - М,, 1996. -Т. 1.-С. 15.

17. *Косников А.Г., Баранов СБ., Зельдович Д.Р. и др.* Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки T1N0M0 / / Актуальные вопросы онкологии. Материалы Междунар. симп. - СПб, 1996. - С. 193-195.

18. *Муфазалов Ф.Ф., Набиуллина М.К., Лоскутов Л.А.* Использование метронидазола влучевой терапии рака мочевого пузыря // Мед.радиол. -1992, N 3-4. - С. 21-23.

19. *Переводчикова Н.И.* Противоопухолевая химиотерапия. - М.: Медицина, 1986.

20. *Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др.* Злокачественные новообразования женских половых органов в России // Рос. онкол. журн. -1997. - N 6. - С. 4-8.

21. *Симонов Н.Н., Рыбин Е.П., Максимов С.Я. и др.* Расширенные и комбинированные операции на органах брюшной полости при распространенных опухолях гениталий // Вопр. онкол. - 1997. - Т. 43, N 6. - С. 650-653.

22. *Столярова И.В., Винокуров В.Л.,Жаринов Г.М. и др.* Результаты полирадиомодификации при лучевой терапии рака шейки матки и тела матки / / Мед радиол. - 1992. - N 3-4. - С. 27-31.

23. *Ульяненко С.Е., Политюкова Н.А.* Радиомодифицирующий эффект гипергликемии, зависимость от дозы глюкозы и объема опухоли // Мед.радиол. - 1991. - N1. - С. 21-23.

24. *Чакалова Г.Б., Михайлов М.А.* Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки // Онкология. - 1993. -Т. 30. (Suppel N 1). - С. 90.

25. *Чакалова Г.Б., Карагозов А.И.* Метастазы в костях у больных раком шейки матки // Вопр. онкол. - 1992. - Т. 38, N 11. - С. 1372-1375.

26. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.И.* Состояние онкологической помощи населению РФ // Рос. онкол. журн. - 1996. -N 1. - С. 5-12.

27. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В.* Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема // Рос. онкол. журн. - 1998. - N 3. - С. 8-20.

28. *Шелестюк П.И., Фролов А.Ф., Бегоулов И.В. и др.* Экологическая обстановка и заболеваемость злокачественными опухолями населения МССР / / Вестн. Мордовского ун-та. - 1993.-N 2.-С. 46-48.

29. *BleehenN.M.* Lung cancer-still a long road ahead // Brit. J. Cancer. - 1990. -Vol.61. - P. 493-494.

30. *Cole D.J., Jones A.C.* The treatment of locally advanced carcinoma of the cervix with radiation, 5-fluorouracil and mitomycin C // Brit. J. Radiol. - 1993. - Vol. 66 (Suppl). - P. 52.

31. *Chang H.C.* Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine and bleomicine and radicalsugery in early-stage bulky cervical carcinoma // Cancer Chemother. Pharmacol. - 1992.-Vol. 30(4).-P.321.

32. *Fioretti P., Gadducci A., Fabrini M.G. et al.* The influence of anatomo-surgical stage, tumor size histological type and lymph node status on the clinical outcome of patients with clinical FIGO state Ib-II cervical cancer // Cancer J. - 1990. - Vol. 3, N 2. - P. 69-73.

33. *GerbaulliA,, Lartigau E.. Haie-MederC. et al.* Le cancer du col uterin de femmejeune // Contracept.-Fertil-sex. - 1994. - Vol. 22, N 6. - P. 405-409.

34. *Greenlee R., Murray T., BoldenS. et at.* Cancer statistics,2001 // CA Cancer J. Clin. - 2001.-Vol. 36. -P.5115.

35. *Hornback N.B., Shupel R.E., Shidnia H. et al.* Advanced stage III b cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation / / Gynecol. Oncol. - 1986. - Vol. 23, N2. - P. 160-167.

36. *Ilijas M., Dujmovlc /., Sarceuic B.* Treba li operireti rak vrata maternice nakon zracenja / / Gynacol. et peritol. - 1992.-Vol. 1, N 4. - P. 229-231.

37. *Jones W.B., Shingleton H.M., Russell A. etal.* Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and 1990 // Cancer (Philad.). - 1995. - Vol. 76 (10 Supp.l). - P. 1934-1947.

38. *Keys H.M., Bandy B.N., Stehman F.B. et al.* Cisplatin, radiation and adjuvant histerectomy compared with radiation and adjuvant histerectomy for bulky stage lb cervical carcinoma / / N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P.l 154-1161.

39. *Landoni F'., ManeoA., Colombo A. et al.* Randomized study of radical surgery vs. Radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer / / Lancet. - 1997. - Vol. 350. - P.535-540.

40. *MickscheM.* Interferon-ein neues therapeutisches prinzip // Wien. Med. Wochens.Chr. - 1993. - Vol. 143, N 16-17. - P. 408-412.

41. *Morris M., Eifel P., Lu J. et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer / / N. Eng. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P. 1137-1143.

42. *Narimatsu A., Ito T.* Neoadjuvent chemotherapy with continuos intraarterial infusion (CDDP, 5Fu) in the treatment of advance cervical and endometrial adenocarcinoma / / J. Jap. Soc. Cancer Ther. - 1995. - Vol. 30, N 2. - P. 408.

43. *Nevin J., Block B., Van Wijk L et al.* Primary chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advance cervical cancer. A pilot study // Europ. J. Gynaecol. Oncol. - 1995. - Vol.16 (1). - P.170-175.

44. *Okawa T.* Cotraversy of treatment for recurent cancer after definitive radiotherapy. // Ninon gan chiryo gakkaishi / / J . Jap. Soc. Cancer Ther. - 1995. - Vol. 30, N2. - P. 37.

45. *Peters W., Liu P., Barret R. et al.* Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radition therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / / Gyn. Oncol. - 1999. - Vol.72. - P.443.

46. *Parkin DM.* Death from cervical cancer // Lancet. - 1999. - N8484. - p.797.

47. *Petterson F. (ed).* Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. - Stockgolm, 1995.

48. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al.* Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer / / N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P.l 144-1153.

49. *Sardi J., Sananas C, Giaroli A.* Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage lib: A randomized controlled trial // Int. J. Gynecol. Cancer. - 1998. - Vol.8. - P.441-450.

50. *Trelford J. D., Kinney W., Vogt P.* Positive peritoneal cytology in stage 1 carcinoma of the cervix // Acta Cytol. - 1995. -Vol.39, N2. - P . 177-179.

51. *Weiderpass E.* Hormonal risk factors of cancer in humars point of cancer epidemiologist. // International conference. Hormonal carcinogenesis. - SPb. - 2000. - P. 22-23.

52. *Zarcone R., Tartaglia E., Cardone G., Voto R.I.* Adenocarcinoma dell'endocer-vice // Minerva Ginecol. - 1994. - Vol. 46, N 1-2. - P. 45-48.

# Глава 9
# Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки

*Н.А.Ермакова*

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время остается наиболее частой злокачественной опухолью женских гениталий. Ежегодно в мире впервые выявляется около 400 000 больных, из которых почти половина женщин умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания в III—IV стадиях [21]. Отмечается также нарастание случаев РШМ среди женской популяции моложе 30 лет, нередко имеющих уже «запущенные формы». На сегодняшний день лучевая терапия (ЛТ) и хирургический методы лечения местнораспространенных форм РШМ являются наиболее эффективными и считаются стандартными [15, 30]. Использование повышенных доз облучения при проведении ЛТ приводит к повреждению тканей и органов малого таза, что, в свою очередь, лимитирует дальнейшее увеличение дозы облучения. В связи с этим с начала 70-х годов интенсивно изучаются возможности внедрения в клиническую практику химиотерапевтического лечения и его сочетания с ЛТ и/или хирургическим лечением. Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию. Также было отмечено, что цитостатики уменьшают число опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способствуют девитализации резистентных к ЛТ опухолевых клеток, находящихся в гипоксии [24].

Выявлено, что опухоль бывает более химиочувствительной перед ЛТ или операцией. В связи с этим уменьшение объема опухоли за счет предшествующей химиотерапии (ХТ) может привести к увеличению эффективности ЛТ или способствовать повышению возможности хирургического удаления опухоли со значительным снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевыми клетками [31]. Вместе с тем, возможности химиотерапии при данной опухолевой локализации ограничены в связи с резистентностью к лекарственному лечению плоскоклеточных форм рака. В настоящее время из изученных 50 цитостатиков той или иной активностью в отношении РШМ обладают не более 20. В табл. 8.9.1 представлена эффективность некоторых цитостатиков по результатам II и III фаз клинических исследований.

Как видно из таблицы, среди достаточно большого спектра цитостатиков их активность в отношении опухоли РШМ при монотерапии составляет в основном от 15 до 24%.

Чтобы определить место химиотерапии в системе стандартного лечения плоскоклеточной формы РШМ, необходимо рассмотреть следующие возможные варианты ее сочетания:

I. Химиотерапия и лучевая терапия:

1) химиолучевое лечение (ХЛЛ);

2) химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая).

*Таблица 8.9.1*
**Активность цитостатиков в отношении опухоли РШИ**

| Препарат | Число больных | Эффективность |
|---|---|---|
| **Алкилаты** | | |
| Циклофосфан [18] | 251 | **38 (15%)** |
| Дибромодульцитол [25] | 102 | 23 **(23%)** |
| Ифосфамид [27] | 157 | 35 **(22%)** |
| **Соли тяжелых металлов** | | |
| Цисплатин [1, 4, 29] | 815 | **190 (23%)** |
| Карбоплатин [14] | **175** | **27 (15%)** |
| **Антибиотики** | | |
| Доксорубицин [5, 9, 32] | 266 | **45 (17%)** |
| Блеомицетин [32] | 172 | **17 (10%)** **1** |
| Митомицин С [32] | **70** | **10 (14%)** |
| **Антиметаболиты** | | |
| 5-фторурацил [32] | 142 | **29 (20%)** |
| Метотрексат [7, 32] | **96** | **17 (18%)** |
| **Другие агенты** | | |
| Винорельбин [12] | **42** | **6 (15%)** |
| Таксол [13] | **52** | **9 (17%)** |
| Иринотекан [28] | **55** | **13 (24%)** |
| Гемицитабин [10] | **45** | **10 (11%)** |

II. Химиотерапия и хирургическое лечение:
1) неоадъювантная (предоперационная) химиотерапия (НАХТ);
2) адъювантная (послеоперационная) химиотерапия.
III. Химиотерапия при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ.

## Химиолучевоелечение

В последнее десятилетие при лечении РШМ начато внедрение в практику цитостатиков с целью радиосенсибилизации опухоли на основании результатов 5 рандомизированных исследований, которые отчетливо демонстрируют увеличение 3-летней выживаемости на 10% в группах больных после химиолучевого лечения (ХЛЛ) по сравнению с режимами монорадиотерапии. Исследования C. Whitney и соавт., GOG-85; R. Rose и соавт., GOG-120; M. Morris и соавт., RTOG-9001; H. Keys и соавт., GOG-123; W. Peters и соавт., SWOG-8797 проводились, начиная с середины 80-х годов на протяжении более 10 лет. Эти данные представлены в табл. 8.9.2.

В исследование M. Morris и соавт. (1999) были включены 388 больных РШМ в стадии IB—IV. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ на область малого таза до суммарной очаговой дозы 45 Гр, спустя 2 нед начата брахитерапия. Суммарная доза на точку А составляла 85 Гр [7]. Из 388 больных 195 пациенток получали ХЛЛ, которым

*ищЯ.92*
**Результаты рандомизированных исследований по применению химиотерапии и лучевой терапии у** больных **РШМ**

| Авторы | Стадия FIGO | Лечение в основной группе | Лечение *в* контрольной группе | Риск рецидива | P |
|---|---|---|---|---|---|
| C.Whitney et al. (1986-1990), GOG-85 | IIB-IVA, региональные лимфатические узлы отрицательные | Цисплатин, 50 мг/м[1] (в 1-й и 29-й дни) Фторурацил, 4 г/м[1] (96-часовая инфузия е 1-й и 29-й дни) | Гидреа, 80 г/кг (дважды в неделю в течение курса **ЛТ)** | 0,79 (0,62-0,99) | 0,03 |
| M. Morris et al. (1990-1997) RT0G-9001 | 1B-IIA (>-5 см). IIB-IVA, или положительные тазовые лимфатические узлы, региональные лимфатические узлы отрицательные | Цисплатин, 75 мг/м[1] (в 1-й и 22-й дни) Фторурацил, 4 г/м[r] (96-часовая инфузия в 1-й и 22-й дни), в 43-й день с брахитерапией | Нет- | 0,48 (0,35-0,66) | <0,001 |
| R.Rose et al. (1992-1997), GOG-120 | IIB-IVA, региональные лимфатические узлы отрицательные | Цисплатин 40 мг/м[r] (в 1-6-я недели) Цисплатин, 50 мг/м[1] (в 1-й и 29-й дни) Фторурацил, 4 г/V (96-часовая инфузия в 1-й и 29-й дни) Гидреа, 2 г/м[r], (дважды **в** неделю, 1-6 недели) | Гидреа, 3 г/м[r] (дважды в неделю, 1-6-я недели) Гидреа, 3 г/м[r] (дважды в неделю, 1-6-я недели) | 0,57 (0,42-0,78) 0,55 (0,40-0,75) | <0,001 <0,001 |
| W. Peters et al. (1992-1996), SWOG-8797 | 1-ПА после радикальной операции: 1. метастаз в тазовые лимфатические узлы 2. Инвазия параметральная | Цисплатин, 70 мг/м[1] (в 1-й и 29-й дни) Фторурацил, 4 г/м[r] (96-часовая инфузия в 1-й и 29-й дни) | Нет | 0,50 (0,29-0,84) | 0,01 |
| H.Keys et al. (1992-1997), GOG-123 | IB (>«4 см) | Цисплатин, 40 мг/м[r] (1-6 недели) ** | **Нет** | 0,51 (0,34-0,75) | 0,001 |

* Пациенты **в** контрольной группе получали профилактическое парааортальное облучение.
"У всех пациентов гистерэктомии проводились после радиотерапии.

одновременно проводилась ХТ цисплатином в дозе 75 мг/м$^2$ в 1-й день и 5-фторурацилом 4 г/м$^2$ в/в 5-суточной непрерывной инфузии. Такой же цикл ХТ повторялся на 22-й день и затем одновременно с проведением брахитерапии. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 40 и 67% в группе ЛТ и *ХЛЛ* соответственно, 5-летняя общая выживаемость 58 и 73% (p=0,004). Частота развития отдаленных метастазов в группе с ХЛЛ была значительно меньше - 13% по сравнению с 33% в группе с ЛТ, что привело к снижению риска смерти больных РШМ на 48% по сравнению с ЛТ. Существенного различия в проявлении умеренной токсичности по обеим группам не отмечалось.

Примечательно исследование R. Rose и соавт. (1999), в котором ХЛЛ проводилось 526 больным РШМ ИВ, III и IVA стадий по 3 группам. В 1-й группе больные получали ЛТ с одновременным назначением гидроксимочевины (Гидрея) 3 г/м$^a$ 2 раза в нед в течение 6 нед. Во 2-й группе вводился цисплатин по 40 мг/м$^2$ еженедельно

в течение 6 нед. В 3-й группе использовалась схема из 3 цитостатиков: цисплатин 50 мг/м$^2$ в/в в 1-й и 29-й дни, 5-фторурацил 4 г/м$^2$ 4-суточная непрерывная инфузия в 1-й и 29-й дни и гидроксимочевина 2 г/м$^2$ внутрь 2 раза в неделю в течение 6 нед [6]. Дистанционнная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 Гр или 51 Гр с последующей через 3 нед брахитерапией в дозе 40 Гр при ИВ стадии или 30 Гр при III-IVA стадиях.

Суммарная очаговая доза на точку А составила 81 Гр, на точку В - 55-60 Гр. В группах, где больные получали препараты платины, двухлетняя безрецидивная выживаемость была 65,5% по сравнению с 47% у больных, получавших гидроксимочевину. Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или его комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, принят за 1) и таким образом был уменьшен на 39% и 42%. Кроме того, ввиду меньшей степени токсичности цисплатина в монорежиме по сравнению с комбинацией из 3 цитостатиков или гидроксимочевиной, сочетание цисплатина и лучевой терапии признано в этом исследовании более целесообразным.

Особый интерес представляет исследование H. Keys и соавт. (1999), в котором пациенты РШМ IB в одной группе (186 больных) получали только ЛТ, в другой (183 больных) - ХЛЛ с введением цисплатина. Суммарная доза облучения на первичную опухоль составляла 75 Гр, а на зоны регионарного метастазирования - 55 Гр. Цисплатин вводился в дозе 40 мг/м$^2$ еженедельно в течение 6 нед на протяжении курса ЛТ. Совместное назначение ЛТ и цитостатика удовлетворительно переносилось больными и, что особенно важно, значительно уменьшило частоту местного рецидивирования (16% по отношению к 39% в группе с ЛТ), которое привело к значительному увеличению продолжительности жизни. Показатели 3-летней выживаемости в группе ХЛЛ и ЛТ составили 84 и 68% (p = 0,008), отмечено также снижение риска смерти от РШМ при ХЛЛ на 46%.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения ХЛЛ, которая на сегодняшний день является общепризнанным стандартом в комбинированном лечении больных с местнораспространенным РШМ. В настоящее время нет единого мнения, какой из режимов ХТ является стандартом в сочетании с ЛТ. Однако, учитывая умеренно выраженную токсичность и значительное уменьшение риска смерти больных при применении платиносодержащих схем, при проведении ХЛЛ предпочтительнее терапия с включением препаратов платины (табл. 8.9.3).

*Таблица 8.9.3*

Рекомендуемые режимы химиотерапии при проведении химиолучевого лечения у больных РШМ

| **Препараты** | **Схемы химиотерапии** |
|---|---|
| Цисплатин | 40 мг/м$^г$ еженедельно х 6 недель |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 50 мг/м$^2$ в 1-й и 29-й дни<br>1 г/м$^1$ 4-суточная инфузия в 1-й и 29-й дни |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 75 мг/м$^2$ в 1, 22-й и 43-й дни<br>1 г/м$^г$ 4-суточная инфузия в 1, 29-й и 43-й дни<br>Брахитерапия во время 3-го цикла |
| Цисплатин<br>5-Фторурацил | 70 мг/м$^г$ 1, 22, 43-й и 64-й дни<br>1 г/м$^г$ 4-суточная инфузия в 1, 22, 43-й и 64-й дни<br>Перед 3-м и 4-м циклами ХТ курс ЛТ |

## Химиотерапия перед лучевой терапией (предлучевая)

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется изучению возможности применения химиотерапии с использованием препаратов платины, блеомицина, винкристина, ифосфамида, ириыотекана перед лучевой терапией. Полученные результаты достаточно противоречивы. В исследовании J.Nevin (1995) 26 больным РШМ III стадии проведена химиотерапия (цисплатин + блеомицин + циклофосфан) с последующей ЛТ. Достигнутый высокий процент объективных ответов на лечение (45%) сочетался с высоким уровнем токсичности вплоть до летального исхода у одной пациентки. При этом не было отмечено разницы в 3-летней выживаемости, что послужило основной причиной прекращения продолжения исследования. Подобные результаты в 1995 г. были получены в исследовании J.D. Bloss [3]. Вызывает обнадеживающий интерес и привлекает к себе внимание испытание применения комбинации цисплатина и иринотекана перед лучевой терапией у больных РШМ [26]. Однако данные о патоморфозе опухоли, длительности безрецидивного периода и общей выживаемости еще не опубликованы. Полученные результаты диктуют необходимость прекращения на современном этапе применения цитостатиков перед ЛТ при местнораспространенном РШМ. Только проспективный анализ отдаленных результатов новых рандомизированных исследований позволит уточнить показания к назначению предлучевой ХТ. Представленные заключения, возможно, сумеют убедить клиницистов в целесообразности применения каких-либо режимов химиотерапии перед стандартной лучевой терапией местнораспространенного РШМ.

## Неоадъювантная (предоперационная) химиотерапия

В конце 80-х годов несколько исследовательских групп из разных стран мира представили предварительные результаты применения платиносодержащих схем в качестве предоперационной химиотерапии у пациенток с местнораспространенными формами РШМ IB-IIIB стадий. Наблюдаемый и оцениваемый ответ опухоли на лечение, коррелирующий с клиническими данными, отмечен у 67-89% больных. Несмотря на небольшой уровень морфологических полных регрессов (от 0 до 13%), частота обнаружения лимфогенных метастазов после операции в данной группе пациенток была значительно ниже (8-33%) по сравнению с контрольной группой (40-80%). Данные исследовательские находки позволяют сделать вывод о возможном влиянии химиотерапии как на первичную опухоль, так и на лимфогенные метастазы. Таким образом, можно улучшить безрецидивную выживаемость, удаляя во время операции потенциально резистентные очаги в параметральной клетчатке. В табл. 8.9.4 приведены результаты НАХТ при лечении РШМ IB-IVA стадий, которые включают в себя данные как о клиническом, так и о морфологическом ответах на лекарственное лечение.

Примечательно, что достижение клинически полной регрессии первичной опухоли РШМ является важным фактором в прогнозировании метастатического поражения лимфатических узлов. Метастазы в лимфатические узлы были выявлены только у больных, не имеющих полного регресса первичной опухоли после неоадъювантной химиотерапии. Это подтверждает многофакторный анализ, проведенный P. Benedetti-Panici и соавт. [2], которые показали, что ответ на НАХТ может служить дополнительным прогностическим фактором выживаемости, следующим за клинической стадией, размером опухоли и вовлечением параметриев. В 1995 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного группой Namcoong и соавт. В течение 4 лет наблюдения за 92 пациентками с местнораспространенным РШМ IB, ПА, ИВ стадий.

*Таблица 8.9.4*

**Результаты неоадъювантной предоперационной химиотерапии рака шейки матки**

| Авторы (год) | Число больных | Стадия (FIGO) | Схема ХТ и число циклов | Частота полных эффектов (%) | Оперативная активность (%) | Морфологический полный эффект | Частота лимфогенных метастазов (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Benedetty-Panici (1991) | **26** | IB-III | PBx 1 | **88 (19)** | **81** | 5(19) | **2 (9,5)** |
| Benedetty-Panici (1994) | **75** | IB-III | P8M x 3 | **83 (15)** | **83** | **10 (13)** | 5(24) |
| Dottino (1994) | **28** | IB-IVA | BOMP x 1 | 100 **(35)** | 100 | 4(14) | 9(32) |
| Fontanel (1992) | **27** | IB-IIB | PBx 1 | **78 (11)** | **96** | **1(7)** | **4(15)** |
| Chang (1992) | **33** | IB-IIA | VBP x 2-3 | **85 (24)** | 100 | **2(6)** | **6(18)** |
| Eddy (1995) | **34** | IB | VPX3 | 82(6) | 94 | **0(0)** | 8(25) |
| Всего | 223 | IB-IVA | | **80 (17)** | **91** | 22 **(10)** | 44 **(22)** |

**Примечание,** PB - цисплатин, блеомицин; PBM - цисплатин, блеомицин, метотрексат; BOMP - блеомицин, винкристин, митомицин С, цисплатин; VBP - винкристин, цисплатин, блеомицин; VP - винкристин, цисплатин.

получившими от 2 до 5 циклов НАХТ с последующей радикальной операцией, частота метастазов в регионарные лимфатические узлы была выявлена только в 17% против 34% (p = 0,005) среди 138 пациенток контрольной группы. Частота рецидивов заболевания в группе больных с предшествующей НАХТ оказалась равной 18,5% против 35,5% (p = 0,004), безрецидивный период был более длительным (p = 0,0067).

В исследовании Serum и соавт. (1997) больным IB2 стадией РШМ (диаметр опухоли более 4 см) было проведено по 3 цикла НАХТ по схеме с последующей радикальной гистерэктомией (n=20), в контрольной группе представлены 32 больные, подвергшиеся только операции. В послеоперационном периоде распределение больных после лучевой или химиотерапии было одинаковым (соответственно 65 и 63%). При морфологическом исследовании выявлено, что меньшее количество метастазов в лимфатических узлах отмечено в группе больных, подвергшихся НАХТ (10% против 37,5%). В этой же группе реже зарегистрированы опухолевые эмболы в сосудах, не диагностированные параметральные инфильтраты и глубина инвазии опухоли более 75%. В группе больных, получавших НАХТ, несмотря на наличие более массивных размеров опухоли, 5-летняя выживаемость составила 80% по отношению к 68,7% в контрольной (p = 0,162).

Представленные данные свидетельствуют о несомненной целесообразности назначения неоадъювантной химиотерапии с обязательным применением платиносодержащих режимов при планировании тактики лечения больных с местнораспространенными формами РШМ. Проведение курса НАХТ позволяет в последующем выполнять радикальные хирургические вмешательства с удалением потенциально резистентных метастатических очагов, что, в конечном итоге, значительно улучшает безрецидивную выживаемость.

Особый интерес вызывают публикации о применении внутриартериальной химиотерапии при местнораспространенных формах РШМ. Несмотря на немногочисленные по составу группы больных и применение разнородных комбинаций цитостатиков, проведенные исследования демонстрируют, что эффективность метода и выраженность общетоксических реакций сопоставимы с таковыми при системном использовании цитостатиков [19]. Эта ситуация диктует необходимость проведения дальнейших иссле дований для уточнения показаний к назначению внутриартериальной химиотерапии

### Адъювантная (послеоперационная) химиотерапия

Немногочисленные публикации, обобщающие результаты использования адъювантных режимов химиотерапии, не позволяют в настоящее время окончательно определить их место в стандартной комбинированной терапии РМШ. Целесообразность назначения химиотерапии в послеоперационном периоде оправдана лишь в случае выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах с обязательным включением препаратов платины. Однако требуют уточнения вопросы о выборе дозы цитостатика, оптимальном числе проводимых циклов.

### Химиотерапия при метастатическом и/или рецидивирующем РШМ

Данный контингент больных составляют пациентки с IV стадией, имеющие отдаленные метастазы или рецидивы заболевания после ранее проведенного радикального лечения. Прогноз - неблагоприятный, и поэтому для данной категории больных основным видом лечения является системная паллиативная химиотерапия. Методы лекарственной терапии у данной группы больных по-прежнему находятся в фазе клинического изучения. На современном этапе условным стандартом при проведении химиотерапевтического лечения остаются схемы с препаратами платины. Производные платины (цисплатин, карбоплатин) наиболее полно оценены в исследованиях Гинекологических онкологических групп (GOG), проведенных в 80-е годы [1,4,29]. Основные трудности химиотерапии метастатического РШМ могут быть связаны как с генетической, так и с цитокинетической резистентностью опухолевых клеток. Среди других причин резистентности необходимо выделить повышенную активность Р-гликопротеинового «насоса», выбрасывающего цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной лекарственной устойчивости, а также детоксикацию лекарств благодаря гену глутатион-5-трансферазы. Кроме того, вследствие ранее проведенной лучевой терапии возникает выраженный фиброз мягких тканей и облитерация сосудов малого таза, что нарушает транспорт цитостатиков к опухоли и снижает их эффективность. Предшествующее облучение малого таза значительно уменьшает резервы костномозгового кроветворения, часто вызывает нарушение функции почек, что в свою очередь повышает токсичность химиотерапии и требует редуцирования доз цитостатиков или использования дорогостоящих протекторов (этиол). Из новых цитостатиков заслуживают внимания иринотекан (кампто), капецитабин (кселода), таксаны (таксол, таксотер), гемцитабин, навельбин. Их эффективность по результатам исследований I и II фазы представлена в табл. 8.9.5.

В настоящее время монохимиотерапия при распространенном РШМ практически не применяется. Обычно используют лекарственные комбинации из двух и более цитостатиков. В 1997 г. опубликованы результаты большого рандомизированного исследования GOG (протокол 110). При сравнительном анализе результатов лечения в трех группах больных: цисплатин (п = 137); цисплатин и ифосфамид (л = 140); цисплатин и дибромодульцитол (п = 141) отмечено, что наиболее эффективной оказалась комбинация цисплатина с ифосфамидом - 33 %, в остальных группах эффективность не превышала 22 % [23]. В последнее время препараты платины чаще комбинируются с новыми цитостатиками, результаты некоторых исследований представлены в табл. 9.9.6.

Исследования комбинации иринотекана с цисплатином выявили синергизм в эксперименте за счет различных механизмов их действия на ДНК. Кроме того, их спектр действия частично перекрывается, в то время как токсические проявления практически

*Габлица 8.9.5*

**Эффективность новых цитостатиков в лечении распространенного РШМ**

| Препарат | Автор | Режим введения | Число больных (оценено) | Эффект, % (ПР) |
|---|---|---|---|---|
| Навельбин | Morris | 30 мг/м$^2$ 20-минутная инфузия 1 раз в неделю длительно | 35 **(33)** | 18 **(1 ПР)** |
| Навельбин | Lhomme | 30 мг/м$^2$ 20-минутная инфузия 1 раз в неделю длительно | **46 (41)** | **17 (4 ПР)** |
| Кампто | Verschraegen | 125 мг/м$^2$ 90-минутная инфузия 1 раз в неделю х 4 | 42 | 21% **(1 ПР)** |
| Кампто | Takouchi | 100 мг/м$^2$ каждые 7 дней или 150 мг/м$^2$ каждые 14 дней | **69 (55)** | 24% **(5 ПР)** |
| Кампто | Irvin | 125 мг/м$^2$ 90-минутная инфузия 1 раз в неделю х 4 | **16 (14)** | **0** |
| Кампто | Look | 125 мг/м$^2$ 90-минутная инфузия 1 раз а неделю х 4 | 54 **(45)** | 13% **(1 ПР)** |
| Кампто | Lhomme | 350 мг/м$^2$ 1 раз в 3 нед | 55 **(53)**<br>**А** - 34 **(33)**<br>**В** - 17 **(16)** | 15,7%<br>23,5 **(1 ПР)**<br>**0** |
| Таксол | McGuire | 175 мг/м$^2$ 24-часовая инфузия 1 раз в 3 нед + G-CSF | **55 (52)** | **17% (2 ПР)** |
| Таксол | Kudelka | 250 мг/м$^2$ 3-часовая инфузия 1 раз в 3 нед | **32** | 25% **(1 ПР)** |
| Гемзар | Goedhals | 1250 мг/м$^2$ 1 раз в неделю х 3; 1 неделя перерыв | 49 **(45)** | 11,1% |
| Капецитабин | Moiseyenko | 2500 мг/м$^2$ **с** 1-й по 14-й дни с интервалом 7 дней | 24 **(25)** | 16,8% (ЗПР) |

**Примечание: А -** больные, не получавшие лечение; В - больные, ранее получавшие лечение.

*Таблица 8.9.6*

**Эффективность лекарственной терапии по результатам II фазы исследований, включавших новые цитостатики при местнораспространенном РШМ**

| Комбинация | Режим лечения | Число больных | Эффект, % | Автор |
|---|---|---|---|---|
| Таксол + цисплатин | 135 мг/м$^2$ 24-часовая инфузия 75 мг/м$^2$ после таксола 1 раз в 3 нед | 47 | 46,3% **(5 ПР)** | Rose, 1999 |
| Таксотер + карбоплатин | 75 мг/м$^2$1-часовая инфузия в 1-й день AUG-5 1 день 1 раз в 3 нед | 12 | **67%** | Schroeder, 2000 |
| Кампто + цисплатин | 60 мг/м$^2$ 90-миинутная инфузия в 1, 8, 15-й день 60 мг/м$^2$ 90-минутная инфузия в 1-й день после иринотекана | 25 | 59% **(2 ПР)** | Sugiyama, 2000 |
| Гемзар + цисплатин | 1250 мг/м$^2$ 30-минутная инфузия в 1, 8-й дни, 70 мг/м$^2$ в 1-й день. После гемзара 1 раз в 3 нед | 25 (20)<br><br>4-не леченные<br>16-леченные | **75% (5 ПР)**<br><br>100% **(3 ПР)**<br>**69% (2 ПР)** | Bouzid, 2000 |
| Гемзар + цисплатин | 1250 мг/м$^2$ 8 1, 8-й дни 50 мг/м$^2$ в 1-й день 1 раз в 3 нед | 19 (17)<br>7-не леченные<br>10-леченые | 41% **(1 ПР)**<br>**57%**<br>**30%** | Burnett, 2000 |
| Гемзар + цисплатин | 1250 мг/м$^2$ 30-минутная инфузия в 1, 8-й дни 70 мг/м$^2$ 1 день. После гемзара 1 раз в 3 нед | 24 **(19)** | 68,4% **(1ПР)** | Lorvidhaya, 2000 |
| Доксил + карбоплатин | 40 мг/м$^2$ 1 день AUC-5 | 34 (18) | 38,8% (1ПР) | Kavanagh, 2000 |

не перекрываются. Фармакологического взаимодействия между этими препаратами не отмечено [8|. Результаты клинических исследований II фазы в США и Японии в 1998-1999 гг. выявили эффективность применения ириiотекана в монотерапии метастатического РШМ (табл. 8.9.7).

Вышеперечисленные данные послужили основанием для проведения международного многоцентрового исследования III фазы по сравнению эффективности комбинации иринотекан + цисплатин с монохимиотерапией этими цитостатиками [16]. Участие в данном исследовании клиники НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова позволило нам приобрести собственный опыт в планировании тактики ведения данной группы больных и их лечения с использованием новых режимов химиотерапии. Результаты этого исследования были представлены на ASCO в 2001 г. (табл. 8.9.8).

Как видно из таблицы, медиана выживаемости и медиана времени до прогрессирования достоверно выше в группе больных, получавших иринотекан и цисплатин. Заслуживает внимания тот факт, что одна из пациенток с полным регрессом заболевания наблюдается в НИИ онкологии в течение 30 мес без признаков прогрессирования. Известно, что предшествующее (хирургическое или лучевое) лечение, по данным многих исследований, значительно снижает эффективность последующей химиотерапии [5,6]. Комбинированная химиотерапия дает больший процент непосредственных объективных эффектов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не улучшает безрецидивную и общую выживаемость у больных с распространенными формами РШМ. Бурное развитие клинической фармакологии нескольких последних лет способствует появлению новых цитостатиков с принципиально иными механизмами противоопухолевой активности, что позволяет использовать их в режимах монотерапии.

*Таблица 8.9-7*

Применение иринотекана (кампто) в химиотерапии второй линии РШМ в исследованиях II фазы

| **Исследование** | **Режим** | **Число** больных | **Эффективность** | **Примечания** |
|---|---|---|---|---|
| Verschraegen C, JC0,1997 | 125 мг/м$^2$ еженедельно х 4 нед | 42 | **21%** | Время до прогрессирования 6 нед<br>Продолжительность ответа 12 нед<br>Выживаемость 6,4 мес |
| Kavanagh J.J., ASCO, 1996 | 125 мг/м$^2$ еженедельно х 4 нед | 42<br>(39 оценены) | 23% | Выживаемость 27 нед<br>Рефрактерный РШМ |
| Takeuchi S., ASCO, 1992 | 100 **мг/м$^2$** еженедельно<br>150 мг/м$^2$1 раз в 2 нед | 69<br>(с предшествующей **ЛТ)** | 23,6% | Выживаемость 271 день |

*Таблица 8.9.8*

Эффективность комбинации иринотекан + цисплатин в сравнении с монохимиотерапией данными цитостатиками

| **Параметр** | **CPM1** (п =**41)** | **CPT-11 + CDDP (п - 32)** | **CDDP** (п - **33)** |
|---|---|---|---|
| Полный регресс | 0 | 2 | 1 |
| Частичный регресс | 7 | 15 | 7 |
| Стабилизация | 13 | 8 | 16 |
| Общий эффект (ПР + ЧР) | 17,7% (7,2-32,1) | 53% (34,7-70,9) | 21,2% (9,0-13,1) |
| Медиана времени до прогрессирования (CI—95%) | 2,7 (1,4-4,4) | 6,9 (4,6-8,7) | 4,1 (2,8-6,4) |
| Медиана выживаемости (С1-95%) | 8,0 (5,9-9,4) | 14,3 (9,0-15,9) | 9,6 (6,8-13,1) |
| Нейтропения III—IV степени | 13 (32%) | 25 **(81%)** | 3 (10%) |

Одним из таких цитостатиков является капецитабин (кселода). Сочетание высокой концентрации фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани РШМ и особенности избирательного механизма действия вызвали интерес к проведению исследования с целью определения эффективности применения капецитабина для лечения метастатического РШМ, которое выполнено в клинике НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова. Среди 24 больных эффективность лечения составила 16,8% объективных ответов (ЗПР + 1ЧР), в 41,6% случаев (10 больных) достигнута стабилизация процесса. При этом спектр токсических реакций не превышал I—II степеней и характеризовался в основном ладонно-подошвенным синдромом, тошнотой и слабостью. Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес (от 1 до 15+), медиана выживаемости - 5 мес (от 1 до 15+).У всех пациенток с объективным ответом на лечение выявлена высокая экспрессия фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой клетке. Определение уровня экспрессии данного фермента до начала лечения дает возможность прогнозировать эффективность планируемой терапии и выявлять чувствительные формы РШМ к производным фторпиримидинов.

Представленные обнадеживающие результаты исследований последних лет о роли химиотерапии в лечении прогностически неблагоприятной группы больных местнораспространенным и метастатическим РШМ позволяют рассчитывать на значительное улучшение показателей лечения. Проводимые в дальнейшем исследования по изучению фармакологического действия новых форм цитостатиков и их комбинаций, возможно, покажут лучшие результаты лечения РШМ, тем самым переведя его на качественно новый уровень.

## Литература


1. *Baker L., Boutselis J., Alberts D. et al. //* Proc. ASCO. - 1985. - Vol.4. - P. 120.
2. *Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al.* UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // Gynecol. Oncol. - 1994. -Vol. 41. - P. 212.
3. *Bloss J.D., Lucci J.A., DiSaia P.J. et al.* A phase II trial of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy and/or radiation therapy in the management of advanced carcinoma of the uterine cervix // Gynecol. Oncol. - 1995. - Vol.59. - P. 105-110.
4. *Bonoml P., Blessing J.A., Stehman F. et al.* Randomized of three cisplatin doze schedules in squamous-cell carcin of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // J . Clin. Oncol. - 1985.-Vol.3.-P.1079-1085.
5. *BouzidK.,Mahfou[H.* //Proc. ASCO. - 2000. - Vol. 19. - P.391a, abstr. 1549.
6. *Burnett A., Roman L., Garcia A.* A phase II study of gencitabine and cisplatin in patients with advanced, squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // Gynecol. Oncol. - 2000. - Vol.76( 1). - P 63-66.
7. *Gavin S.J., GeislerH. //* Gynecol. Oncol. - 1978. - Vol. 6. - P.256-260.
8. *De Jonge M.S., Verweij J., Planting A.S. et al.* Drug-administration sequence does not change pharmacodinamics and kinetics of CPT-11 and cisplatin // Clin. Cancer Res. - 1999. - Vol.5.-P.2012-2017.
9. *Freeman R., Herson J., Wharton T. et al. //* Cancer Clin. Trials. - 1980. - Vol.3. - P.345-350.
10. *Goedhals L.* A phase II Study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: Final dama // Proc. ASCO. - 1996. - Vol.15. - P.296, abstr. 819.
11. *Keys H.M., Bandy B.N., Stehman F.B. et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage lb cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P.l 154-1161.

12. *LhommeC, Vermorker J'., Miskiewicz E. et at. //* Europ. J. Cancer, 2000. - Vol.36 (2). - P.194-199.

13. *McGuire W., Blessing J.A., Moor D. et a!.* Paclitaxel have moderate activity in squamous cervix cancer: A Gynecology Oncology Group Study / / J . Clin. Oncol. - 1996. - Vol.14. - P. 792-795.

14. *McGuire W.P., Arseneau J., Blessing J.A.* / / J . Clin. Oncol. - 1989. - Vol.7. - P.1462-1468.

15. *Minagawa Y., Kigawa J., Itamochi H.* The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer / / Int. J. Gyn. Obst. - 1997. - Vol.58. - P.305-309.

16. *Moiseyenko V., Roszak A., Valvere V. et at.* Randomised phase II study ol irinotecan or irinotekan in combination with cisplatinum or cisplatinum in first line in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix / / Proc. ASCO. - 2001, abstr.

17. *Morris M., Eifel P.J., Lu J. et at.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340.-P. 1175-1178.

18. *Muskato M. S.,PerryM.C., YarboJ.W. // Semin.* Oncol. -1982. -Vol.9. - P.373-387.

19. *Narimatsu Akio, Ito Takehisa.* Neoadjuvent chemotherapy with continuos intraarterial infusion (CDDP, 5-FU) in tne treatment of advance cervical and endometrial adenocarcinoma / / J.Jap. Soc. Cancer. Then - 1995. - Vol.30, N2. - P.408.

20. *Nevin J., Block B., Van Wijk L et at.* Primari chemotherapy with bleomycin, ifosfamide and cisplatinum (BIP) followed by radiotherapy in the treatment of advance cervical cancer. A pilot study // Europ. J. Gynaecol. Oncol. - 1995. - Vol.16 (1). - P. 170-175.

21. *Parkin DM.* Death from cervical cancer //Lancet. - 1999. - N8484. - P.797.

22. *Peters W., Liu P., Barret R. etal.* Cisplatin, 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy / / Gynecol. Oncol. - 1999. - Vol.72. - P.443.

23. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. etal.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.340. - P.1144-1153.

24. *Rose P.G.* Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / / Semin. Oncol. - 1994. - Vol.21{l). - P.47-53.

25. *Stehman F.B., Blessing J.A., McGehee R., Barrett R.J.* // J. Clin. Oncol. - 1989. - Vol.7.-P. 1892-1895.

26. *Sugiyama T., Nishida T., Kumagai S. et at.* Combination therapy with CPT-11 and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer// Brit. J. Cancer. - 1999. - Vol.81.-P.95-98.

27. *Sutton G.P., Blessing J.A., Photopoulos G. et al.* // Semin. Oncol. - 1989. - Vol.16 (suppl.3). - P. 68-72.

28. *TakeuchiS.,NodaK., YakushiyiM. //* Proc. ASCO. - 1992. -Vol.11. - P.224, abstr. 708.

29. *Thigpen T., Shingketon H., Homeskey H. et al.* Cisplatinum in treatment of advanced or recurrent squamons cell carcinoma of the cervix. A phase II study of the Gynecologie Oncology Group //Cancer. - 1981. -Vol.48. - P. 899-903.

30. *Thipgen T., Vance R.B., Khansur T.* Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions // Semin Oncol. - 1994. - Vol.21(suppl. 2). - P.43-54.

31. *VerschraeegenC.* Hematology // Oncology clinics of North America. - 1999.-Vol. 13, N1.-P. 290-303.

32. *Wasserman T., Cartes S. //* Cancer Treat. Rev. - 1977. - Vol.4. - P.25-46.

33. *Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al.* A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxiurea as an adjunet to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecological Oncology Group and Southwest Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. - 1999.-Vol. 17. - P . 1339-1348.

# Глава 10
# Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений)

*И. В. Столярова, В.Л. Винокуров*

Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря составляют основу поздней лучевой патологии у больных раком шейки матки и во многом определяют качество жизни излеченных от опухоли больных [1,14, 17,20]. Частота поздних лучевых осложнений смежных с маткой органов, по данным различных авторов, составляет 5-10%, достигая в некоторых клиниках 45-50% [2,16,22]. Такой разброс указанных показателей связан, прежде всего, с отсутствием единых критериев оценки лучевых поражений. Так, в некоторых работах учитываются лишь тяжелые (язвенные и фистульные) лучевые повреждения [21,29], и частота их составляет от 0,4-5,5% до 9-11 %. В тех клиниках, где регистрируются все осложнения лучевой терапии, включая катаральные, частота лучевых повреждений колеблется от 14-35% до 45-63% [3,10,19].

## Классификация лучевых повреждений

Необходимо отметить, что до недавнего времени в вопросах классификации лучевых повреждений практически не существовало единых подходов. Попытки создания систем для анализа и оценки лучевых повреждений привели к появлению ряда отечественных и международных классификаций, каждая из которых обладает определенными достоинствами и недостатками [31]. Так, в рекомендациях ВОЗ (1981) акцент ставится на ранних реакциях и повреждениях, аналогичных таковым при проведении химиотерапии, что привело к фактическому игнорированию наиболее важной в клиническом аспекте поздней лучевой патологии.

Франко-итальянская школа (1993) вообще не предусматривает разделение лучевых повреждений на ранние и поздние, при этом она содержит множество параметров для оценки состояния каждого органа, что в условиях практического здравоохранения зачастую невыполнимо.

Европейская система (Diche S. et al., 1989) базируется на ретроспективном анализе данных и при этом предусматривает весьма точную (в процентах, квадратных сантиметрах и т.д.) оценку возникших изменений.

В настоящее время в большинстве радиологических центров используется классификация радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC, 1995), дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов. Подобная детализация является весьма целесообразной с учетом того обстоятельства, что современное лечение онкологических больных базируется на комбинации лучевого лечения с химиотерапией.

Эта классификация построена с учетом различных клинических проявлений ранних и поздних лучевых повреждений. К ранним относят лучевые повреждения, разви-

вающиеся в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес (100 дней) после нее. Такое ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологических исследований, показавших, что это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток. Поздними считают местные лучевые повреждения, развившиеся после указанного срока. При этом поздние лучевые повреждения могут быть бинарными, т.е. реакция тканей происходит по типу «да-нет», градационными (имеющими различную степень выраженности) и непрерывными. Все эти повреждения оцениваются по шестибалльной шкале (от 0 до 5) с учетом степени тяжести их проявлений, при этом символу «О» соответствует отсутствие изменений, а «5» - смерть пациента в результате лучевого повреждения. (Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG / EORTC).

При оценке степени тяжести поздних лучевых повреждений широко используется также четырехуровневая классификация, разработанная в ЦНИРРИ Минздрава РФ [5,9]. В соответствии с этой классификацией поздние лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря подразделяются на катаральные, эрозивно-десквамативные, язвенные и свищевые. Следует подчеркнуть, что возникновение лучевых повреждений той или иной степени выраженности является закономерным при проведении лучевого и комбинированного лечения. Важным является то, чтобы их частота не превышала допустимо-

**Шкала оценки поздних лучевых повреждений RTOG/EORTC**

| **Орган**/ ткань | **Орган/ ткань** | **1-я степень** | **2-я степень** | **3-я степень** | **4-я степень** | 5-я степень |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Кожа | Кожа | Легкая атрофия, изменения пигментации, небольшая эпиляция | Островковая атрофия, умеренная телеангиэктазия, тотальная эпиляция | Значительная атрофия, массивная телеангиэктазия | Изъязвление | Смерть, прямо связанная с поздними радиационными эффектами |
| Подкожная клетчатка | Подкожная клетчатка | Легкая индурация (фиброз) и уменьшение количества подкожной жировой клетчатки | Умеренный асимптоматичный фиброз, легкая контрактура в зоне облучения; линейная редукция <10% | Выраженная индурация и уменьшение количества жировой клетчатки; контрактура в зоне облучения >10% в линейном измерении | Некроз | То же |
| Слизистые оболочки | Слизистые оболочки | Нет изменений, сухость | Умеренная атрофия и телеангиэктазия; мало слизи | Значительная атрофия с полной сухостью | Изъязвление | То же |
| Н! | Тонкая/ толстая **кишка** | Небольшая диарея; легкие спазмы, стул 5 раз в день, небольшие ректальные выделения или кровотечение | Умеренная диарея и спастические боли; стул более 5 раз в день; избыточная ректальная слизь или периодическое кровотечение | Непроходимость или кровотечение, требующие хирургического вмешательства | Некроз/ перфорация, свищ | |
| Мочевой пузырь | Мочевой пузырь | Легкая атрофия эпителия; легкая телеангиэктзсия (микрогематурия) | Умеренно учащенное мочеиспускание, тотальная телеангиэктазия, преходящая макрогематурия | Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиэктазия (часто с петехиями); частая гематурия; уменьшение емкости мочевого пузыря (-с150 мл) | Некроз/ сокращенный мочевой пузырь (емкость 100 мл). Выраженный геморрагический цистит | |

*го* уровня в 5%, определенного рекомендациями МКРЗ. При этом не должно быть повреждений 4-5 степени тяжести, вызывающих инвалидизацию или смерть пациента.

## Радиобиологические основы возникновения лучевых повреждений

Биологическое действие ионизирующего излучения проявляется поглощением энергии излучения веществом ткани и последующим взаимодействием с ним. В результате такого взаимодействия в клетках тканей и органов развивается целая цепь биофизических, биохимических, функциональных и морфологических изменений. Различные аспекты механизмов биологического действия ионизирующего излучения в настоящее время хорошо изучены [8,10,18].

Многочисленными радиобиологическими экспериментами установлено, что действие ионизирующего излучения реализуется путем прямого или опосредованного повреждения клеточной ДНК. При этом возникают летальные, сублетальные и потенциально летальные клеточные повреждения. Летальные ведут к гибели клеток, сублетальные способствуют их инактивации при последующем облучении, потенциально летальные вызывают гибель клеток, но в определенных условиях могут быть репарированы.

Для описания клеточных потерь за счет облучения был предложен целый ряд математических моделей, из которых наибольшее распространение получила сегодня линейно-квадратичная. Она предполагает, что гибель клетки происходит за счет одновременного двойного разрушения противолежащих спиралей ДНК, а также одиночных разрывов комплементарных спиралей, оказавшихся друг против друга.

Вероятность этих процессов соответственно пропорциональна поглощенной дозе и квадрату поглощенной дозы. Эффект при этом описывается формулой:

$E = ad + Pd^2$, а клеточная выживаемость:

$S = \mathbf{exp}\ (-ad - Pd^2)$, где d - поглощенная доза.

Наклон клеточных кривых при этом определяется соотношением линейного и квадратичного коэффициентов повреждения $a/p$, измеряемом в Гр. Величина этой дозы зависит от свойств биологических тканей и составляет для рано реагирующих на облучение опухолей порядка 7-20 Гр. Для поздно реагирующих органов и тканей, в которых повреждение развивается спустя месяцы и годы, $a/p = 0{,}5$-6 Гр. Тип реакции зависит также от ряда факторов, например, оксигенации, когда традиционно поздно реагирующие ткани при высоком насыщении кислородом могут иметь высокие значения $a/p$.

До сегодняшнего дня также справедливым остается закон, сформулированный И.Бергонье и Л.Трибондо в 1906 г., согласно которому наибольшей радиочувствительностью обладают быстро делящиеся и менее дифференцированные клетки.

## Прогноз поздних лучевых повреждений у больных раком шейки матки

Вероятность возникновения поздних лучевых осложнений со стороны мочевого пузыря и прямой кишки зависит от многих факторов. К числу основных из них относятся величина суммарной поглощенной дозы, режимы ее фракционирования, объем облучаемых тканей, сопутствующие заболевания органов, входящих в зону облучения [1,5,6,19].

Риск лучевых повреждений закономерно возрастает по мере увеличения суммарной поглощенной дозы [6,10]. При *этом* существуют диапазоны доз, в которых вероятность осложнений возрастает по линейной зависимости [8,15,25]. Это обстоятельство дало основание ввести такой показатель, как доза, сопряженная с определенным, выражаемым в долях или процентах, риском формирования осложнений. Так, $D_5$ соответствует 5% вероятности возникновения повреждений; $D_{10}$ - 10%; $D_{15}$ - 15% и т.д.

Значение таких доз определяется на основании анализа больших массивов клинических результатов. Как правило, предельными дозами, используемыми при лечении онкологических больных, являются $D_{|0}$ - $D_{|V}$ Более высокие уровни дозовых нагрузок в клинике практически не применяются, поскольку показано, что превышение указанных пределов не только чревато высоким риском осложнений, но и не сопровождается существенным повышением эффективности лучевого лечения по критерию выживаемости больных [6,12|.

Мощность дозы ионизирующего излучения также связывается прямой, но не линейной зависимостью с вероятностью возникновения поздних лучевых повреждений [15,18].

Увеличение объемов облучаемых тканей также сопровождается повышением частоты поздних лучевых осложнений со стороны смежных с маткой органов. Так, при использовании дистанционного облучения с двух встречных открытых полей частота лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки существенно возрастает по сравнению с теми способами лучевой терапии, при которых матка и соседние органы экранируются от дистанционного воздействия (облучение с 4 полей или с использованием формирующего блока).

Весьма существенное значение при прогнозировании поздних лучевых осложнений имеет режим фракционирования дозы. Увеличение разовой очаговой дозы, сокращение промежутков между сеансами облучения повышает риск лучевых осложнений [8,30]. Напротив, снижение разовой дозы, дробление ее в течение суток, использование расщепленных курсов облучения уменьшает вероятность формирования поздних лучевых повреждений [21,26,32].

В последние годы для оценки биологической эффективности дозы в различных условиях фракционирования широко используется концепция номинальной стандартной дозы (NSD), предложенная F.Ellis и соавт. (1963-1969). NSD дает количественный стандарт, характеризующий единым показателем режим фракционирования дозы ионизирующего излучения [15].

Введение понятия NSD оказалось весьма полезным в клинической практике для оценки толерантности различных тканей (Холин В.В., 1976; Dixon R., 1972). В дальнейшем номинальная стандартная доза была модифицирована в систему ВДФ (время - доза - фракционирование). Работы А.С.Павлова, К.Н. Костроминой (1979-1985) убедительно свидетельствуют, что планирование и проведение лучевой терапии с учетом ВДФ может свести к минимуму частоту лучевых осложнений со стороны смежных с маткой органов [7,11].

По данным Э.Н. Лубенец (1973), достижение дозового насыщения в прямой кишке порядка 40% от установленной NSD является границей потенциального риска возникновения лучевых ректитов. Превышение указанного уровня приводит к формированию лучевых осложнений [9].

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что факторы NSD, ВДФ представляют собой критерии группового прогноза и не слишком информативны при определении индивидуального риска формирования поздних лучевых осложнений [12].

Сопутствующие заболевания также влияют на вероятность возникновения лучевых осложнений. Так, анемия, как связанная, так и не связанная с распространением злокачественного процесса, изменяет трофику тканей, подвергающихся лучевому воздействию, и соответственно их радиочувствительность [24, 27]. Сахарный диабет влечет за собой изменения трофических свойств тканей, увеличивая тем самым вероятность возникновения лучевых осложнений [28]. Хронические заболевания органов, попадающих в зону облучения, существенно увеличивают риск развития их лучевого поражения. Так. при заболеваниях кишечника повышается частота лучевых колитов, при хронической патологии мочевого пузыря возрастает риск формирования лучевых циститов [2,5,9].

Решающее значение в возникновении лучевых осложнений имеет индивидуальная радиочувствительность тканей конкретных больных. Использование самых современных методов планирования и реализации лучевого лечения не позволяет предупредить возникновение поздних лучевых повреждений у 6-8 % больных [ 18]. С другой стороны, применение агрессивных программ облучения, вызывающих лучевые повреждения у 50% больных (D50), у другой половины пациентов не приводит к формированию осложнений. Таким образом, основной проблемой прогнозирования поздних лучевых повреждений является поиск надежных критериев индивидуальной радиочувствительности.

Некоторые авторы в качестве таких критериев использовали биохимические показатели [20J. Так, чувствительность тканей к различным, в том числе лучевым воздействиям, связывали с экспрессией гена mdr.

В середине 80-х - начале 90-х годов Г.М.Жариновым и соавт. была разработана система прогнозирования лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки у больных раком шейки матки. Для определения риска развития осложнений автором предложен количественный критерий - «индекс прогноза лучевых повреждений», который представляет собой сумму чисел, соответствующих весовым коэффициентам дней лучевой реакции [12]. Разработанный метод позволил вносить своевременную коррекцию в проводимое лечение, вовремя принимать меры, направленные на предупреждение осложнений, а также оказал существенное влияние на сроки выполнения и характер реабилитационных мероприятий.

## Профилактика поздних лучевых осложнений у больных раком шейки матки

Профилактика поздних лучевых осложнений мочевого пузыря и прямой кишки предполагает, прежде всего, максимальную оптимизацию лучевого лечения с учетом современных достижений радиологии и особенностей опухолевого процесса конкретных больных. При планировании курса лучевой терапии необходимо, прежде всего, рациональное соблюдение уровня суммарных поглощенных доз, соблюдение дозных ограничений, основанных на данных радиочувствительности тканей и органов. При этом большое внимание должно уделяться оптимальному дозиметрическому планированию, выбору обоснованных дозно-временных соотношений с учетом мощности дозы и поправок на биологический эффект.

Для уменьшения уровней поглощенных доз в области смежных с маткой органов могут использоваться защитные блоки, растры, методы подвижного облучения.

Изменение величины разовой дозы, длительности курса лечения, применение расщепленных методик облучения также могут оказать существенное влияние на частоту и степень тяжести лучевых повреждений.

В последнее время при лечении новообразований органов малого таза широко используются нетрадиционные режимы ускоренного динамического гиперфракционного облучения. При этом сокращается общее время лечения, что позволяет добиться быстрого регресса опухоли и ее реоксигенации. Кроме того, дневное дробление дозы является профилактикой поздних повреждений нормальных тканей (низкие значения а/(3), в то время как тумороцидное действие остается высоким (высокое соотношение а/|J).

Появление методик конформной лучевой терапии и повышение точности укладок пациентов позволило существенно расширить терапевтический интервал лучевого воздействия без возрастания лучевых осложнений [30,33].

С целью усиления повреждающего действия радиации на опухоль, а также для ослабления лучевого воздействия на нормальные органы и ткани в настоящее время широко используется радиомодификация. При этом применяются как физические (гипергликемия, лазерное излучение, магнитотерапия), так и химические факторы (анти-

оксиданты, цитостатики, гипергликемия). Применение электронакцепторных соединений п клинике ЦНИРРИ позволило в 3-6 раз уменьшить частоту поздних лучевых осложнений мочевого пузыря и прямой кишки [4,6,13].

Теоретически обоснованным является метод гипооксирадиотерапии. Снижение оксигенации нормальных тканей путем вдыхания смеси 10% кислорода и 90% азота (турникетная гипоксия) позволяет увеличить разовые и суммарные поглощенные дозы на 20-40% без возрастания частоты лучевых осложнений со стороны смежных с маткой органов.

Важным элементом профилактики поздних лучевых повреждений является санация мочевого пузыря (уросептики, мочегонные) и прямой кишки (регуляция функции кишечника, лечебные микроклизмы) до начала лечения.

Мероприятия, направленные на купирование ранних лучевых реакций, также способствуют снижению частоты и степени тяжести поздних лучевых осложнений со стороны соседних с маткой органов.

Специфическая лекарственная профилактика лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки осуществляется путем локального применения диметилсульфанида (ДМСО) в процессе лучевой терапии (Холин В.В. и др., 1985): 10-20% водный раствор, который готовится непосредственно перед использованием, вводится в полость мочевого пузыря и прямую кишку по 10 мл за час до начала сеанса внутриполостного облучения. Вливание раствора ДМСО переносится больными, как правило, совершенно безболезненно. В единичных случаях больные отмечают появление легкого жжения после введения препарата в мочевой пузырь и прямую кишку.

Применение ДМСО по указанной схеме приводит к снижению выраженности реакций мочевого пузыря и прямой кишки в процессе лучевой терапии, а также к снижению частоты поздних лучевых осложнений примерно в 2 раза [3].

Наконец, в комплексе профилактических мероприятий должны быть предусмотрены коррекция общего состояния больной, лечение хронических заболеваний. С этой целью целесообразно назначение препаратов, регулирующих функцию кишечника и мочевыведения, назначение витаминов, ферментов, препаратов, улучшающих тканевой кровоток, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным действием [1,2,5,10].

Адекватная коррекция общесоматического статуса больных, подвергающихся лучевой терапии, является обязательным элементом профилактики поздних лучевых повреждений.

В целом многоцелевая профилактика лучевых повреждений должна включать в себя комплекс радиологических мероприятий в сочетании с местным и системным терапевтическим воздействием.

### Лечение поздних лучевых повреждений у больных раком шейки матки

Совершенствование методов планирования и воспроизведения сеансов облучения с применением препаратов, направленно изменяющих радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей, привело к снижению частоты и тяжести поздних лучевых осложнений. Однако следует подчеркнуть, что у 10-40% больных раком шейки матки такие осложнения до сих пор наблюдаются [7,11,21]. При этом они могут быть более тягостными, чем основное онкологическое заболевание (например, ректовагинальные или ректовезикальные свищи).

Лечение поздних лучевых повреждений представляет собой довольно трудную задачу. Это связано с тем, что для них характерны, как правило, необратимые изменения, хотя нередко могут развиваться и компенсаторные механизмы. По данным разных авторов, временное излечение достигается лишь у 35-65% больных, а рецидивы наблюдаются у 30-80% пациенток [10,19].

Лечение поздних лучевых повреждении, так же как их профилактика, должно включать в себя комплекс мероприятий местного и системного характера.

Местное лечение лучевых повреждений кишечника должно быть направлено на ликвидацию воспалительного процесса с последующей стимуляцией репаративных процессов в пораженном участке кишки.

В.В. Холин и соавт. предложили метод аппликационного интраректального лечения лучевых ректитов. При этом лекарственные смеси, в которые входят антибиотики, фолиевая кислота, витамин $B_{12}$, гидрокортизон, вводят через катетер с помощью шприца интраректально несколько выше уровня повреждения, определяемого при ректоскопии. Аппликации осуществляются 2 раза в сутки длительностью 40-60 мин.

При катаральных ректитах сроки лечения обычно составляют 12-14 дней, при эрозивно-десквамативных - 3-4 нед. Больные с язвенно-инфильтративными ректитами требуют более длительного лечения. Рубцевание язвы прямой кишки без выраженного стеноза последней происходит в сроки от 1,5 до 2 мес.

М.С. Бардычев (1996) полагает, что оптимальной является схема с использованием на 1-м этапе настоев ромашки в виде очистительных клизм (2 нед); в дальнейшем - 5% раствора димексида в сочетании с 30 мг преднизолона (2-3 нед), который вводят в толстую кишку с учетом уровня поражения; на заключительном этапе показаны масляные микроклизмы, мази метилурацила, каратолина, шиповника или облепихи (2-3 нед).

Больным, у которых отмечается интенсивные боли в прямой кишке, рекомендовано сочетание интраректального и пресакрального введения препаратов. Для пресакральных введений используется следующая пропись: гидрокортизон - 25 мг, витамин $B_{12}$ - 400, левомицитин -1,0, новокаин 0,25 % - 40-60 мл.

Указанные препараты обладают противовоспалительным и стимулирующим репаративную регенерацию тканей действием. Курс лечения включает 4-6 инъекций, выполняемых с промежутками в 5-6 дней.

При реализации лечения лучевых осложнений прямой кишки необходимо помнить о целесообразности:

1) включать в смеси антибиотики с широким спектром антимикробного действия и предусматривать их чередование;

2) осуществлять смену анальгезирующих препаратов во избежание раздражающего действия при длительном применении;

3) использовать эластические катетеры, обеспечивая атравматичное их введение при интраректальных аппликациях.

При лечении у больных тяжелой лучевой патологии в виде ректовагинальных свищей консервативное лечение нередко оказывается неэффективным. В этих случаях следует своевременно прибегать к наложению anus pre naturalis.

В отдаленные сроки после лучевой терапии у больных раком шейки матки могут развиваться стенозы облученных отделов кишечника, что также влечет за собой выполнение соответствующих оперативных вмешательств.

Лечение лучевых циститов должно проводиться также в двух направлениях: с одной стороны, оно должно быть направлено на ликвидацию воспалительной реакции и стаза мочи, а с другой - на повышение защитных сил организма [24,25,27,28].

Противовоспалительное лечение включает назначение антибиотиков с учетом чувствительности высеваемой флоры; дезинфицирующих мочевые пути медикаментозных препаратов (фурадонин, палин, 5-НОК, настойка медвежьих ушек, отвар шиповника). Эффективны инстилляции в мочевой пузырь антисептических растворов и средств, стимулирующих репаративные процессы (1% раствор метилурацила, 10% - дибунола, рыбий жир, шиповниковое или облепиховое масло).

При макрогематурии в случае отсутствия эффекта от кровеостанавливающих

средств общего действия необходимо введение в мочевой пузырь гемофобина 20,0-30,0 или 5% аминокапроновой кислоты. Применение прижигающих растворов (колларгол, протаргол и др.) противопоказано. При нарастании гидронефроза и угрозе уремии показана нефростомия.

С целью повышения защитных сил организма целесообразна витаминотерапия, диетотерапия (пища должна быть высококалорийной, богатой белками, с исключением продуктов, раздражающих мочевой тракт). Рационально назначение средств, стимулирующих гемопоэз, иммуномодуляторов и др.

В последние годы для лечения поздних лучевых повреждений используется низкоинтенсивное лазерное излучение. Д.А. Заикин и соавт. (2002) показали, что лазерное излучение повышает резистентность организма к различным агрессивным воздействиям, оказывает иммуномодулирующее действие и благоприятно влияет на микроциркуляцию тканей. Опыт применения низкоинтенсивного лазера при лечении поздних лучевых осложнений в клинике ЦНИРРИ Минздрава РФ свидетельствует о его высокой эффективности.

Таким образом, лечение поздних лучевых осложнений прямой кишки и мочевого пузыря представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Только комплексное ее решение с учетом радиологических аспектов и особенностей опухолевого процесса у конкретной больной позволит улучшить качество жизни пациенток, излеченных от злокачественной опухоли шейки матки.

## Литература

1. *Бардычев М.С* Лучевые повреждения // Лучевая терапия злокачественных новообразований /Под ред. Е.С. Киселевой. - М.: Медицина, 1996. - С.437-459.

2. *Бардычев М.С, Кацалап СМ., КурпешеваА.К. и др.* Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед.радиол. - 1992. - Т.37. - №11. - С. 12-14.

3. *Винокуров В.Л.,Жаринов Г.М.,ВальковичА.А.идр.* Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // Вопр.онкол. - 1990. - Т.36,№9. - С П 19-1120.

4. *Винокуров В.Л.,Жаринов Г.М., Столярова И.В. и др.* Результаты локального применения радиомодификаторов при лучевой терапии больных раком шейки и тела матки // Мед. радиол. - 1990. - Т.35, №9. - С. 50.

5. *Гавелов А.А.,Холин В.В., Лубеней, Э.Н.* Поздние лучевые повреждения прямой кишки / / Метод, рекомендации Минздрава СССР. - Л., 1978. - 18 с.

6. *Жаринов Г.М.* Лучевая терапия больных раком шейки матки в условиях модификации радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.- СПб, 1993.-30 с.

7. *Костромина К.Н.* Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Мед. радиол. - 2001. -Т.46, №1. - С. 48-51.

8. *Курпешева А.К.* Радиобиологический анализ развития ранних и поздних лучевых повреждений / / Мед. радиол. - 1984. - Т.29, №3. - С. 54-64.

9. *Лубенец Э.Н.* Поздние лучевые повреждения прямой кишки у больных раком шейки матки в связи с использованием мегавольтной лучевой терапии: Автореф. дис.... канд.мед.наук. - Л„ 1973.-15 с.

10. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство. - ВОЗ,- М.:Медицина, 2000. - 338 с.

11. *Павлов А.С., Костромина К.Н.* Рак шейки матки (лучевая терапия). - М.: Медицина, 1983.- С. 158.

12. Методы прогнозирования, профилактики и учета лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки у больных раком шейки матки // Метод, рекомендации (составители: В.В. Холин, Г.М. Жаринов, С.Ф. Вершинина, О.И. Дранькова). - Л., 1985. - 22 с.

13. *Столярова И.В.* Оптимизация лучевого и комбинированного лечения больных раком тела матки в условиях модификации радиочувствительности опухоли: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.- СПб, 1995.-43 с.

14. *Хансон К.П., Барчук А.С, Манихас Г.М. и др.* Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Санкт-Петербурга //Вопр. онкол. - 1999. - Т.45, №2. - С. 111-117.

15. *Холин В.В.* Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. - Л., Медицина, 1979. - 224 с.

16. *Холин В.В.* Оценка результатов лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки //Мед. радиол. - 1978. - №8. - С. 75-78.

17. *Чиссов В.И.,Дарьялова С.Л.* (отв. редактор). Избранные лекции по клинической онкологии. -М., 2000. - 736 с.

18. *Ярмоненко СП.* Радиобиология человека и животных: Изд. 3-е. - М.: Высшая школа, 1988.-424 с.

19. Basic clinical radiobiology for Radiation Oncologist // Ed. G. Gordon Steel. -London, 1993.-P. 233.

20. *Chassagne D., Sismondi P.J.C et al.* A glossary for complications of ment in gynecological cancers // Radiother. Oncol. - 1993. - Vol.26. - P. 195-202.

21. *Coia L., Myerson R., Tepper J.* Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1995. -Vol. 31, No 5. -P. 1213-1236.

22. *Crentzberg* C, *Althol V., de Hoog M. et al.* Quality control study of the accuracy of patient positioning in irradiation of pelvic fields // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. - 1996. -Vol. 34, No 3. - P. 697-708.

23. *Dishe S., Warburton M.F., Jones S., Lartigan E.* The recording of morbidity related to radiotherapy // Radiother. Oncol. - 1989. - Vol.16. - P.103-108.

24. *Fujikawa K., Yamamichi F., Nonomura M. et al.* Spontaneous rupture of the urinary bladder is not a rare complication of radiotherapy for cervical cancer: report of six cases / / Gynecol. Oncol. - 1999. - Vol. 73, No 3. - P. 439-442.

25. *Hamada K., Kihana T., Kataoka M. el al.* Urinary disturbance after therapy for cervical cancer: urodynamic evaluation and beta 2-agonist medication // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. - 1999. - Vol.10, N6. - P. 365-370.

26. *Kapp K., Stuecklschweiger G., Kapp D. et al.* Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy / / Radiother. Oncol. - 1997. - Vol. 42, N 2. - P. 143-153.

27. *Kurizark Y., Ishizuka O.* Spontaneous rupture of the urinary bladder in a woman with radiation cystitis: a case report // Hinyokika Kiyo. - 1997. -Vol. 43, N7. - P. 513-515.

28. *Marks L., Carroll P., Dugan T. et al.* The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. - 1995.-Vol. 31,N5.-P. 1257-1280.

29. *Mauch P. et al.* Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. - 1995. - Vol. 31. - N 5. - P. 1319-1339.

30. *Meeks S., Buatti J., Bova E. et al.* Potential clinical of intensity-modulated conformal therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. - 1998. - Vol. 40, N 2. - P. 483-495.

31. *Sismondi P., Sinistrero G., Zola P. et al.* Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother. Oncol. - 1989. - Vol.14. - P.9-17.

32. *Till J. E.* Quality of survival. In: Innovations in Radiation Oncology / Eds. H.R. Wit-hers and L.J. Peters. - Berlin: Springer-Verlag.

33. *Wachter S., Gerstner N., Goldner G.elal.* Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma // Radiother. Oncol. - 2000. - Vol. 54, N 1.-P. 11-19.

# Часть IX
# СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

# Глава 1
# Инфекционные осложнения в онкологической клинике

*Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, А.З. Смолянская*

Риск развития инфекции у онкологических больных существенно повышен в связи с наличием опухолевой интоксикации, истощения, анемии, длительностью и объемом оперативных вмешательств, обширной кровопотерей в ходе операции, а также предшествующей химио- или лучевой терапией и/или использованием глюкокортикоидных препаратов. При этом инфекции в большинстве случаев имеют нозокомиальную («госпитальную») природу, протекают крайне тяжело и плохо поддаются терапии в связи с высокой резистентностью возбудителей [10]. Особую сложность лечению инфекций у онкологических больных придает развитие бактериально-бактериальных и грибково-бактериальных (микст) инфекций.

Анализ причин смерти онкологических больных [5] выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели примерно 1 /3 онкологических больных (28,6-32,0%), причем число пациентов, у которых на аутопсии были обнаружены нераспознанные проявления инфекции, было еще большим и составило 39,3-42,8% (данные за 1990-1999 гг.).

Инфекционные осложнения не только являются одной из основных причин смерти онкологических больных, но и резко утяжеляют течение послеоперационного периода, являются причиной необходимости повторных операций, осложняют и удлиняют течение межкурсовых периодов (между повторными курсами химиотерапии), ухудшают качество жизни, приводят к более продолжительному пребыванию в стационаре и повышают стоимость стационарного лечения.

Агрессивное химиолучевое лечение практически в 100% приводит к развитию дисбактериозов кишечника, при которых наряду с исчезновением нормальной микрофлоры наблюдается вегетация таких микроорганизмов, как дрожжеподобные грибы Candida, золотистые стафилококки, синегнойные палочки, клебсиеллы, энтеробактер, серрации, протеи и другие. Дисбактериозы кишечника ухудшают общее состояние пациентов и затрудняют проведение лекарственного лечения в необходимые сроки и в необходимых дозах, ухудшая прогноз лечения больного.

По нашим данным, полученным в результате анализа инфекционных осложнений у 569 онкологических больных [1], спектр инфекционных осложнений включает пневмонии (39%), глубокие и поверхностные раневые инфекции (31%), мочевые инфекции (8%), лихорадку неясного генеза (в том числе фебрильную нейтропению) (6%), сепсис (4%) и прочие.

Основными возбудителями, выделяемыми из крови больных сепсисом, являются коагулазонегативные (54,6%) и золотистые (11,9%) стафилококки. Другие микроорганизмы (стрептококки, энтерококки, кишечная палочка, клебсиелла и другие) выделялись в небольшом проценте случаев (1,1 -7,0%). В ряде случаев септические осложнения вызываются генерализованной грибковой инфекцией, возбудителем которой являются дрожжеподобные грибы Candida.

Среди микроорганизмов-возбудителей мочевых инфекций, выделенных из і и онкологических больных, наиболее часто выделялись энтерококки (24,2%), синегнойная палочка (17,5%), кишечная палочка (15,7%).

В спектре возбудителей, выделенных из мокроты онкологических больных, преобладали стрептококки (24,5%), золотистые стафилококки (16,1 %), энтерококки (14,3%).

При исследовании раневого отделяемого в зависимости от локализации раневого процесса (раны брюшной полости, области малого таза, конечностей, области головы и шеи и т.д.) выделяли как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, представленные золотистыми (21,2%) и коагулазонегативными (20,6%) стафилококками, энтерококками (14,3%), синегнойными палочками (9,7%), кишечными палочками (6,3%).

Выделенные возбудители инфекционных осложнений нередко обладали множественной лекарственной устойчивостью к различным антимикробным препаратам, включая препараты, применение которых было начато в 90-е годы: цефтазидим (фортум), цефоперазон (цефобид), ципрофлоксацин (ципробай), офлоксацин (таривид), клиндамицин (далацин Ц), нетилмицин (нетромицин), пиперациллин (пиприл), цефуроксим (зиннат), имипенем/циластатин (тиенам), меропенем (меронем), цефецим (максипим).

Были проанализированы результаты лечения различных инфекционных осложнений у 533 онкологических больных. Из них 422 больных получали лечение по поводу послеоперационных осложнений, 37 больных - по поводу осложнений, связанных с цитостатической химиотерапией, остальные получали антибиотики до операции или на фоне симптоматической терапии.

Химиотерапия инфекционных осложнений проводилась на фоне микробиологического мониторинга, что способствовало индивидуализации режимов введения антибиотиков.

При лечении пневмоний как при этиотропном, так и при эмпирическом назначении препаратов, наиболее эффективными являлись цефалоспорины **III**—IV поколения (цефтазидим, цефтриаксон, цефепим) и их сочетания с аминогликозидами (амикацином, нетромицином), а также фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин) в монотерапии или в сочетании с другими препаратами (амоксициллин/клавулановая кислота, клиндамицин), особенно при абсцедирующих пневмониях [4]. Клинический эффект от приведенных выше лечебных схем составил 71-89%.

| **Антибиотики и их комбинации** | **Клинический эффект** (%) |
|---|---|
| Фторхинолоны (преимущественно ципрофлоксацин) | **71,1** |
| Цефалоспорины III поколения (преимущественно цефтазидим) | 80,9 |
| Цефтазидим в комбинации с другими антибиотиками | 87,5 |
| Клиндамицин в комбинации с другими антибиотиками | 88,2 |
| Карбапенемы (как 1-я и 2-я линия антибиотикотерапии) | 88,9 |
| Карбапенемы (как 3-я и 4-я линия антибиотикотерапии) | 57,0 |

В тяжелых случаях, когда не наблюдалось эффекта после первой схемы антибактериального лечения, проводилась смена режима антибиотикотерапии. Так, в отделении реанимации и интенсивной терапии у больных с тяжелыми послеоперационными пневмониями (нередко сочетавшимися с другими гнойно-воспалительными осложнениями: раневыми инфекциями, перитонитом, уроинфекциями) проводилась терапия мощнейшими антибиотиками - карбапенемами (имипенем/циластатином, меропенемом), В большинстве случаев их применяли в качестве 2-3-й линии. Несмотря на отчаянность положения больных, большинство из которых страдали опухолями пищевода и легких и перенесли обширные и нередко комбинированные операции по удалению опухолей этих органов, был достигнут положительный клинический эффект в 57% случаев [7].

Раневые инфекции составляли вторую по частоте группу инфекций у онкологических больных (31 %). Среди раневых инфекций преобладали поверхностные нагноения ран (60%), в то время как глубокие раневые инфекции (перитониты, абсцессы брюшной полости) отмечались в 40% случаев. Особенностью антибиотикотерапии последней категории больных явилось следующее. В схемы антибактериальной терапии, подобные тем, которые проводились у больных пневмониями, обязательно включали антибактериальные препараты, обладающие антианаэробной активностью (метронидазол, диоксидин), а также использовали антибиотики, оказывающие действие на анаэробную часть спектра возбудителей (клиндамицин.амоксициллин/клавулановая кислота). Клинический эффект при эмпирическом назначении антибиотиков при раневых инфекциях составил 85,4% [I].

При лечении осложненных уроинфекций препаратами выбора являлись фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин). Эти препараты применялись как парентерально, так и перорально. Клинический эффект в виде исчезновения симптомов мочевой инфекции наблюдался в 90,3% случаев [2].

Своевременное и правильное антибактериальное лечение инфекционных осложнений у онкологических больных способствовало не только их скорейшему излечению, но и служило препятствием нарастанию антибиотикорезистентности и культивированию «госпитальных» штаммов в отделениях Онкологического центра.

Больные с фебрильной нейтропенией различной степени выраженности (с нейтрофилами менее 500 кл/мм 3-21 больной и с нейтрофилами менее 100 кл/мм 3-13 больных) получали в основном комбинированную антибиотикотерапию преимущественно цефтазидимом в сочетании с аминогликозидами (амикацином, нетромицином). Клинический эффект был достигнут в 67% случаев. При неэффективности к лечению добавляли ванкомицин (в случае подозрения на грамположительную инфекцию). Отсутствие эффекта у 5 больных потребовало назначения противогрибкового препарата амфотерицин В [1].

248 больных получали антибактериальные препараты для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Антибиотики этим больным вводились периоперационно (т. е. первая доза антибиотика вводилась не более чем за 1 ч до кожного разреза) и в зависимости от объема и тяжести операции - в течение 1-3 дней, а в отдельных случаях - 5-7 дней после операции.

Среди последних значительную группу (93 больных) составляли больные, подвергшиеся операции по поводу опухолей дна полости рта и гортани. Использование клиндамицина в сочетании с нетилмицином (схема специально была подобрана с учетом микрофлоры ротовой полости, которая обсеменяет послеоперационные раны у этих больных) позволило в 4 раза снизить частоту раневой инфекции у этой категории больных (11,1% по сравнению с 41,4% среди больных, получавших с целью профилактики традиционные антибактериальные препараты - цефотаксим, карбенициллин ± гентамицин) [4].

Рациональная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия играют основную роль в борьбе с внутрибольничной инфекцией и заключаются в целенаправленном назначении адекватных режимов и доз препаратов [3, 8].

На выбор схемы антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики непосредственно влияют знание инфицирующего микроорганизма и результаты антибиотикограммы. В ряде случаев лечение приходится проводить эмпирически (когда не удается выделить возбудитель, либо нельзя ждать его выявления и т. д.). При этом выбор эмпирического лечения должен основываться на предположении вероятного возбудителя и его лекарственной устойчивости, основываясь на суммарных данных о наиболее частых возбудителях в данном отделении (или в стационаре) у больных со сходной локализацией процесса [9].

Следует также помнить, что лечение больных с инфекционными осложнениями должно основываться не только на назначении адекватной антимикробной химиотерапии, но и на коррекции общего состояния больного, что играет важнейшую роль в его излечении.

Правильная стратегия и тактика применения антибиотиков в клинике препятствует нарастанию лекарственной устойчивости микроорганизмов-возбудителей инфекционных осложнений, способствует быстрейшему выздоровлению и улучшению качества жизни больных, а также уменьшению стоимости их лечения. Поэтому правильный выбор антибиотика, разработка рациональных комбинаций и режимов профилактики и лечения инфекций у онкологических больных с учетом таксономии и спектра резистентности микроорганизмов являются одной из важнейших задач, стоящих перед врачами-клиницистами.

## Литература

1. *Дмитриева Н.В.* Антимикробная химиотерапия и профилактика инфекционных осло нений у онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1995. - 39 с.

2. *Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Петухова И.Н., Антипов Ю.П.* Применение цефуроксима у онкологических больных/ / Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций / Тезисы докл. Всес. конф. 22-24 октября 1991 г.-М., 1991.-С. 182-183.

3. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н.* Антибиотикопрофилактика послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных / / Клин, антимикроб, химиотер. - 1999. - Т. 1,№1.-С. 12-17.

4. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Борисова О.К. и др.* Применение клиндамицина и нетилмицина для профилактики послеоперационной раневой инфекции у больных раком верхних дыхательных и пищеварительных путей // Тер. арх. - 1993. - № 10. - С. 55-58.

5. *Дронова ОМ.* Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - М., 1991. - 45 с.

6. *Кассиль В.Л., Свиридова СП., Дмитриева Н.В.* Интенсивная терапия при острых бактериальных пневмониях тяжелого течения // Вести, интенс.тер. - 1993. -№2-3. -С. 36-38.

7. *Петухова И.Н..Дмитриева Н.В..Дронова О.М.* Опыт применения имипенема/циластатина при инфекционных осложнениях у онкологических больных // Ibid. - 1993. - № 1. - С. 27-30.

8. *Шевола Д., Дмитриева Н.* Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. -М., 1999,- 128 с.

9. Этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. - М., 1999. - 67 с.

10. *SchimpffS.C.* Infections in the Cancer Patient - Diagnosis, Prevention and Treatment // Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease / Eds: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. 4-th ed., 1995. - P. 2666-2675.

# Глава 2
# Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике

*М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Маджуга*

Взаимосвязь тромботических осложнений и онкологических заболеваний длительное время привлекали к себе внимание ученых. Впервые элементы патогенеза этой взаимосвязи были представлены известным парижским врачом Armand Trousseau в 1861 г. в его знаменитой лекции о сочетании phlegmasia alba dolens и опухолевой кахексии [34]. Как ни парадоксально, но позднее сам лектор диагностировал у себя диссеминированный рак желудка на основании развития у него мигрирующего тромбоза глубоких вен голени. С тех пор сочетание у пациента мигрирующего тромбоза вен и наличие опухолевой патологии известны в медицине под названием «синдрома Труссо», а предшествующее манифестации опухоли появление тромботических осложнений - «тромботической маской».

В связи с ростом канцерофобии все хорошо знают, что онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти, особенно в развитых странах. Однако, даже среди врачей мало кому известно, что второй по частоте причиной смерти у пациентов онкологического профиля являются тромбоэмболические осложнения.

Причем, как уже отмечалось выше, эта взаимосвязь характеризуется как прямой, так и обратной зависимостью. Так, скрытые формы рака часто манифестируют развитием мигрирующих тромботических осложнений (ТО), что подтверждает гипотезу Труссо. Причем, в группе пациентов с идиопатическими формами тромбоза, т.е. при отсутствии установленных причин развития, частота последующего выявлении онкопатологии составляет, согласно различным исследователям, до 10% [5]. Вместе с тем, распространенные формы рака также характеризуются широким спектром нарушений свертывающей системы крови от венозных тромбозов до развернутой клинико-лабораторной картины ДВС-синдрома.

Таким образом, учитывая взаимосвязь онкологических заболеваний и нарушений свертывающей системы, онкологи и врачи смежных специальностей должны уметь прогнозировать течение основного заболевания с учетом всех возможных осложнений.

Механизм развития нарушений системы гемостаза достаточно сложен и включает множество взаимосвязанных факторов на различном уровне гемокоагуляции. Пусковыми факторами могут быть как собственно реакция организма на развитие неоплазии, так и более специфические факторы: выброс в кровяное русло высокоактивного тканевого тромбопластина, активаторов фибринолиза, а также поступление в кровоток специфических прокоагулянтов [10]. Причем повышение уровня опухользависимого тканевого тромбопластина является маркером опухолевого роста и свойственно практически всем солидным опухолям. Помимо этого, клиническую

значимость также имеют различные фибринолитические субстанции, такие как плазминоген, активаторы плазминогена урокиназного типа и его ингибиторы (PAI-1, анексин-П). В последнее время все большее значение в клинической практике при исследовании активации тромбообразования приобретают другие факторы: D-димер, фибринопептид-А, фактор Vila, фрагменты протромбина 1-2, а также комплекс тромбин-антитромбин [13].

Как при любом виде тромбоза, пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова:

- **стаз;**
- повреждение эндотелиальной выстилки сосуда;
- гиперкоагуляция крови.

В случаях онкологической патологии основным фактором является состояни гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, и связанных с этим нарушений гомеостаза. Вторым по значимости фактором является стаз, обусловленный несколькими причинами. В первую очередь это длительная иммобилизация пациентов, обусловленная либо объемом и характером оперативного вмешательства, либо распространенностью процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное прорастание опухолью сосудистой стенки. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака почки с прорастанием сосудистой стенки и развитием опухолевого тромба, что отмечается у 5-9% пациентов [26].

## Тромботические осложнения у онкологических пациентов

Эпидемиологические исследования, проведенные у онкологических больных, показали, что венозные тромбозы на различном уровне выявляются у 10-15% пациентов [17, 26]. По данным V.V. Kakkar и соавт. [19], при использовании высокоэффективного метода диагностики с применением фибриногена, меченного изотопом $^{125}1$, частота тромбоза глубоких вен голени у онкологических пациентов выявлялась в 41% случаев, тогда как в группе пациентов общехирургического профиля она достигала лишь 26%. Посмертные исследования показали, что частота венозных тромбозов у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом достигает 40-50% [11]. Наиболее часто венозные тромбозы выявляются у пациентов с раком тела и хвоста поджелудочной железы [32].

Достаточно закономерным является тот факт, что увеличение частоты тромбозов в группе с онкопатологией ведет к увеличению количества тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), достигая 20% [18]. Поданным О.Д. Мишнева (2000), более чем у половины пациентов ТЭЛА остается не диагностированной при жизни [3].

Согласно данным M.C. Rasmussen и соавт. [28], основными предрасполагающими факторами развития массивной тромбоэмболии является сочетание онкологической патологии с выполнением расширенных хирургических вмешательств.

Частота развития тромботических осложнений различается в зависимости от вида опухоли. Наиболее часто эти изменения развиваются у пациентов с муцин-продуцирующими аденокарциномами, локализующимися в ЖКТ (желудок, поджелудочная железа), легких (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный рак легкого), яичниках. Реже такие нарушения отмечаются при раке молочных желез, почек или предстательной железы. Причем частота развития венозных тромбозов при различной локализации опухоли коррелирует с частотой развития тромбоэмболических осложнений [11, 17,24,27].

**Частота тромбоэмболических осложнений в зависимости от локализации первичной опухоли**

| Локализация опухоли | Частота ТЭЛА(%) |
|---|---|
| Поджелудочная железа | 28 |
| Легкие | 27 |
| Желудок | 13 |
| Ободочная кишка | 3 |
| Молочные железы (пременопауза) | 1-2 |
| Молочные железы (постменопауза) | 3-8 |
| Предстательная железа | 2 |
| НПО | 1 |
| Все локализации | **10-15** |

Приведенные выше данные созвучны с материалами мета-анализа, выполненного A.S. Gallus [14]. Согласно его данным, в нескольких независимых исследованиях по изучению эффективности профилактики тромботических осложнений у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на брюшной полости, отмечается выраженная тенденция к увеличению частоты тромбозов в группе больных, оперированных по поводу онкопатологии (табл 9.2.1). В целом послеоперационный ТГВ при онкологической патологии встречается у 66-67% пациентов, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии [4, 22, 27]. Особая опасность послеоперационных тромбозов глубоких вен заключается в том, что до 80% их протекает бессимптомно, зачастую манифестируя развернутой клиникой ТЭЛА [I].

Следует также отметить, что даже после удачно проведенного лечения частота ретромбоза у онкологических пациентов превышает аналогичные показатели у пациентов общего профиля. Так, согласно данным V. Kakkar и соавт. [20], при удовлетворительных результатах лечения тромбозов глубоких вен частота ретромбоза в группе с онкопатологией составила 1,78 %, тогда как в контрольной группе данное осложнение отмечалось лишь в 0,63%.

Однако даже среди онкологических больных, у которых риск развития тромботических и связанных с ними эмболических осложнений значительно выше, отмечается разница в частоте развития этих осложнений. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Так, хирургическое лечение, само по себе несущее высокий риск развития венозного тромбоза и тромбоэмболии, в сочетании с активным онкологическим процессом характеризуется более значительным

*Таблица 9.2.1*

**Рандомизированные исследования частоты развития тромбозов глубоких вен при использовании низкомолекулярного фракционированного гепарина (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) (отдельно исследованы группы больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями)**

| Исследование | Используемый препарат | Злокачественные опухоли (%) | | Доброкачественные опухоли (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | НМГ, % | НФГ, % | НМГ, % | НФГ, % |
| EPSG (1988) [33] | Fraxiparin | 4,2 | 5,4 | 2,0 | 3,9 |
| GallusA. et al. (1993) [15] | Heparinoid | 10,4 | 14,9 | - | - |
| Koppenhagen K. (1992) [23] | Sandoparin | 10,6 | - | 3,9 | |
| Bergqvist D. et al. (1995) [7] | Fragmin 2500 ЕД<br>Fragmin 5000 ЕД | 14,9<br>8,5 | - | -8,2<br>-3.0 | |

риском развития этих грозных осложнений. Причем даже при выполнении одинакового объема операции риск развития тромбоза у онкологических пациентов выше более чем в3 раза [14, 21]. Другими факторами риска являются такие факторы, как проведение химио- и гормонотерапии, длительная иммобилизация пациентов (например, при паллиативном лечении метастазов в кости), наличие постоянного венозного катетера, особенно в бассейне бедренной вены (табл 9.2.2).

Наиболее известными факторами, повышающими риск развития венозных тромбозов у онкологических пациентов, являются:

-длительная иммобилизация пациентов;
- хирургические вмешательства;
- химиотерапия или гормонотерапия;
- локализация опухоли в области малого таза;
- длительная установка центрального венозного катетера.

## Профилактика тромботических осложнений

Для профилактики тромботических осложнений в настоящее время используются различные методы. Условно их можно разделить на специфические (медикаментозные) и неспецифические. Специфические методы включают применение антикоагулянтов прямого и непрямого типов, воздействующих на плазменное звено системы гемостаза, а также низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин, реомакродекс) и дезагреганты, воздействующие преимущественно на тромбоцитарное звено (аспирин, трентал, курантил).

К группе неспецифических профилактических мероприятий относятся методы, позволяющие воздействовать на наиболее тромбогенные зоны - поверхностные и глубокие вены нижних конечностей. В основе этих методов лежит уменьшение объема периферического венозного русла в сочетании с повышением скорости венозного кровотока и тонуса мускулатуры - применение электростимуляции икроножных мышц, эластичное бинтование голени, применение интермиттирующей пневмокомпрессии голени.

Наибольшей эффективностью в лечении тромботических осложнений обладают прямые антикоагулянты, производные гликозаминогликанов. Причем эта группа также может быть условно разделена на две подгруппы:

- гепарин - нефракционированный (НФГ);
- фракционированные или низкомолекулярные производные гепарина (НМГ).

Следует отметить, что наиболее известный и длительно применяемый препарат гепарин обладает рядом существенных недостатков:

- низкая биодоступность (не превышает 29%);

***Таблица 92.2***
**Факторы риска развития венозных тромбозов (ВТ)**

| **Факторы риска** | **Частота ВТ** (%) | **Ссылка** |
|---|---|---|
| Иммобилизация | 14 | Prandoni P. (1997) |
| Оикохирургия | 20-40 | GallusA.(1997) |
| Химиотерапия | 8-10 | Levin M.N. (1997) |
| Гормонотерапия | 2 | Schmitt M. (1999) |
| Постоянный венозный катетер | 3-21 | Bona R. (1999) |

- малопредсказуемый антикоагулянтный эффект;
- возможность развития гепариноиндуцированной тромбоцитопении, что в сочетании со специфическим поражением костного мозга либо на фоне проводимой химиотерапии может осложнить течение заболевания;
- необходимость постоянного контроля АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени) для оценки эффекта и коррекции используемых доз;
- необходимость ежедневного подсчета тромбоцитов.

К ннзкомолекулярным производным гепарина относится несколько препаратов: Клексан (эноксапарин), Фраксипарин (надроиарин), Фрагмин (дальтепарин), Ревипарин и др.

Наиболее известным и широко применяемым низкомолекулярным гепарином является препарат фирмы «Aventis Pharma» - Clexane (Клексан). Необходимо отметить, что это первый из используемых НМГ, одобренный к применению в клинической практике таким известным институтом по контролю за медикаментами, как Администрация по продуктам и лекарствам (FDA) в США.

Основными преимуществами применения НМГ являются:

- более низкая частота применения НМГ (1 -2 раза в сутки) по сравнению с НФГ (3-4 раза в сутки), что обусловлено более длительным периодом полу выведения препарата;
- 95% биодоступность при подкожном введении;
- более селективное действие НМГ, связанное со специфическим воздействием на плазменные факторы свертывания (Ха);
- отсутствие необходимости в лабораторном контроле;
- воздействие на клеточное звено гемостаза путем снижения тромбоцитарной внутрисосудистой агрегации, что кардинальным образом отличает НМГ от НФГ;
- предполагаемый антинеопластический эффект применения НМГ, отмеченный в исследованиях P. Prandoni (1992), R. Hull (1992). Впервые об улучшении отдаленных результатов лечения при применении НМГ при диссеминированном раке легкого сообщили L.R. Chahinian и соавт. (1985) [8]. Впоследствии, на основании анализа работ P. Prandoni (1992), R. Hull (1992), была выдвинута гипотеза [16] о непосредственном ингибирующем эффекте НМГ на опухолевый рост, что не описано для НФГ. Это послужило толчком к началу многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, посвященного этой проблеме [5].

Необходимо сделать ремарку, что различные НМГ характеризуются различной продолжительностью действия. Наиболее продолжительным действием (24 ч) характеризуется клексан, что позволяет применять его однократно, в то время как фрагмин и фраксинарин характеризуются более коротким действием (17 ч), что требует их двукратного применения. Это положение подтверждают и данные фармакокинетических исследований о том, что различные НМГ обладают различными фармакологическими характеристиками и эффективностью и не являются взаимозаменяемыми.

Обзор литературы, посвященной проблемам профилактики тромботических осложнений, опубликованный P. Claget и J. Reisch (1988) [9], включал 29 исследований сравнительного анализа применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и стандартных доз нефракционированного гепарина (НФГ) у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Примечательно, что во всех исследованиях пациенты с онкологической патологией были выделены в отдельные группы, учитывая высокий риск развития у них данного типа осложнений.

В большинстве исследований авторы отмечают более высокую частоту развития признаков резидуальных тромбозов у онкологических пациентов (до 17% в сравнении

с остальными группами - 8%), что свидетельствует, по мнению всех исследователей, о необходимости применения более высоких доз либо большей кратности введений как НФГ, так и низкомолекулярных гепаринов.

Эффективность применения НМГ в хирургической практике с целью профилактики тромботических осложнений была показана в нескольких независимых исследованиях. Причем в некоторых работах авторы не выделяли отдельно группу пациентов, оперированных по поводу злокачественных новообразований. Это свидетельствует о достаточной эффективности НМГ в обеих группах (табл 9.2.3).

Данные, приведенные выше, совпадают с материалами большого рандомизированного исследования, проводившего сравнительный анализ эффективности применения различных схем НМГ (Клексан 40 мг подкожно, начиная за 2 ч до операции, в течение 5-7 дней послеоперационного периода 1 раз в сутки) и НФГ (гепарин трехкратно в течение 5-7 дней по 5 тыс.ЕД) [ 12]. В исследование включались лишь пациенты со злокачественными новообразованиями ЖКТ (всего включено 1115 пациентов, закончили лечение по протоколу 631 пациент). Данное исследование подтвердило высокую эффективность однократного применения Клексана (эноксапарина) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в онкохирургии (табл 9.2.4). Причем проведение многофакторного анализа позволило сделать вывод о более высокой эффективности применения НМГ в сравнении с НФГ. Необходимо отметить, что применение Клексана не увеличивало количество геморрагических осложнений, частота которых не превышала аналогичные показатели контрольной группы. В то же время в группе пациентов, получавших НФГ, отмечена гепарино-зависимая тромбоцитопения IV степени.

В Российском онкологическом научном центре также проводилось исследование сравнительной оценки эффективности применения Клексана (20 мг подкожно) в различных вариантах (дооперационное введение препарата за 2 ч до вмешательства - 1-я группа и через 8 ч после вмешательства - 2-я группа) с применением стандартных

***Таблица 9.23***

**Рандомизированные исследования применения низкомолекулярного фракционированного гепарина (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) в хирургической практике**

| **Автор** | **Исследуемый НМГ** | Пациенты с онкологической патологией (%) | **Частота ТГВ** (%) (НМГ) | Частота **ТГВ** (%) (НФГ) |
|---|---|---|---|---|
| Bergqvist D. et al., (1988) | Dalteparin (Fragmin) | **63,6** | 5,5 | 8,3 |
| Samama C. et al., 1988 | Enoxaparin (Clexane) | 30 | 3,2 | 5,0 |
| Boneu, 1993 | Reviparin(Clivarin) | 52,3 | 4,6 | 4,2 |

*Таблица 9.2.4*

**Эффективность применения клексана в сравнении с нефракционированным гепарином с целью профилактики послеоперационных тромботических осложнений (многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование)**

| Осложнения | **НФГ(п-319)** | **НМГ(п-312)** |
|---|---|---|
| ТГВ | **56 (17,6%)** | 45 (14,4%) |
| ТГВ + ТЭЛА | **2 (0,6%)** | 0 (0%) |
| Леталбность | **0 (0%)** | 1 (0,3%) |
| Всего | **58 (18,2%)** | 46 (14,7%) |

доз НФГ (гепарин по 5 тыс. БД 4 раза в день - 3-я группа) |2]. В качестве контроля привлечены пациенты с соответствующим объемом вмешательства, у которых не проводилась медикаментозная профилактика (4-я группа). В качестве основных показателен использовали следующие данные: концентрацию фибриногена, протромбиновый индекс, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), продукты деградации фибриногена (FDP-test), уровень антитромбина 3 (АТ3), АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, активность фактора 4 тромбоцитов, а также показатели геморрагических хирургических осложнений (интраоперационная кровопотеря, частота развития раневых гематом).

Авторы отметили достоверное снижение частоты развития нарушений системы гемокоагуляции в 1-й и 2-й группах. Причем наибольшая эффективность отмечена в 1-й группе. Необходимо особенно выделить тот факт, что улучшение показателей отмечалось как по динамике изменений уровня фибриногена крови, так и по показателям скрытого тромбообразования - динамике изменений РКМФ, ПДФ.

Другим, крайне важным эффектом применения клексана явилось воздействие препарата на клеточное звено гемостаза - внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов. Причем, если в 3-й и 4-й подгруппах отмечены признаки повышения степени агрегации тромбоцитов, а также повышение концентрации фактора 4 тромбоцитов в плазме, то в 1-й и во 2-й группах отмечено снижение этого и других показателей.

Таким образом, применение НМГ Клексан с высокой степенью достоверности снижает интенсивность хронического внутрисосудистого свертывания крови у онкологических пациентов. Препарат оказывает положительное воздействие как на плазменное, так и на тромбоцитарное звенья гемостаза, что отражается и на клинических показателях развития тромботических осложнений (рис 9.2.1). Так, если в исследуемых группах частота развития ТО была на достаточно низком уровне (с учетом небольших статистических групп), то в группах с применением НФГ и контрольной отмечено соответственно 4- и 7-кратное увеличение этих показателей (оценить достоверность разницы не представляется возможным в связи с небольшим количеством наблюдений в группах).

Необходимо также отметить, что высокая эффективность применения Клексана сочетается с достаточной безопасностью его применения у пациентов с онкологической патологией даже после выполнения полостных вмешательств. В исследовании не отмечено увеличения операционной кровопотери, а также частоты развития раневых гематом в послеоперационном периоде. Однако здесь необходимо сделать ремарку, что в 1 -й группе больных, получавших Клексан за 2 ч до вмешательства, все же отмечалось увеличение данного осложнения до 20%, в сравнении с 7% во 2-й группе больных, получавших первую инъекцию препарата лишь через 8 ч после вмешательства. Эти данные нельзя считать достоверными в связи с малым количеством наблюдений в сравниваемых группах. Однако их все же необходимо учитывать при планировании времени введения препарата. Главным фактором такого подхода является стандартизация методик

Превентивной расширенной ЛИМфодиссекции при большинстве эпителиальных солидных опухолей ТОраКОабдоМИНЭЛЬНОИ

Рис 9 2л Глубокиевенозныетромбозы
Частота тромботических осложнений по группам.

локализации. В основе данного типа вмешательств лежит превентивное моноблочное удаление первичного очага и зон регионарного лимфогенного метастазирования в пределах фасциальных футляров. Такой объем вмешательства характеризуется обширным пересечением мелких кровеносных и лимфатических сосудов в зоне операционного поля, что может увеличивать частоту развития геморрагических осложнений, особенно в клиниках, располагающих небольшим опытом подобных вмешательств. Эти данные в сочетании с опытом предоперационного применения препаратов гепарина (как НФГ, так и НМГ) должны ориентировать клиницистов на выбор начала использования антикоагулянтов (за 12 ч до вмешательства, либо через 8 ч после него) адекватно распространенности заболевания и объему планируемого вмешательства.

В настоящее время все большее внимание придается стандартизации методов профилактики послеоперационных венозных тромбозов у хирургических пациентов. С этой целью на Российском Консенсусе, подготовленном ведущими хирургами нашей страны и посвященном этой проблеме, в качестве основы предложено использовать шкалу оценки степени риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, предложенную С. Samama и соавт. (1999) [31]. Согласно этой шкале, проводится стратификация пациентов с учетом объема вмешательства и исходного состояния пациента (табл 9.2.5) на 3 подгруппы: с низкой, средней и высокой степенью риска. Причем все пациенты с онкологической патологией (исходное состояние - С) попадают в подгруппы со средним либо высоким риском и обязательной необходимостью применения лекарственной профилактики.

Способы профилактики тромбоэмболических осложнений, на основании рекомендаций Российского Консенсуса, следует выбирать, сообразуясь со степенью риска, определенной дооперационно (табл 9.2.6). Причем профилактика осложнений должна быть комплексной и включать как фармакологические препараты, так и методы физикальной профилактики. Только такой подход, воздействующий на различные механизмы и этапы тромбогенеза, может реально снизить риск таких осложнений и улучшить результаты лечения.

*Таблица 9.25*

**Степени риска развития послеоперационных тромботических осложнений (по С. Samama, 1999, в модификации Российского Консенсуса по профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений)**

| РИСК | ФАКТОРЫ, связанные с | |
|---|---|---|
| | характером операции | исходным состоянием |
| Низкий (IA) | I. Неосложненные вмешательства, продолжительностью до 45 мин | А. Отсутствуют |
| Умеренный (IB, 1С, НА, ИВ) | П. Большие вмешательства неонкологического характера | В.<br>Возраст > 40 лет<br>Варикозные вены<br>Прием эстрогенов<br>НК<br>Постельный режим > 4 дней<br>Инфекция<br>Ожирение |
| Высокий (НС, ША, Ш В, IIIС) | III. Расширенные вмешательства онкологического характера (гастрэктомии, резекции панкреас, резекции ободочной или прямой кишки, операции на тазовых органах и **т.** д. | С.<br>Онкологические заболевания<br>ТГВ и ТЭЛА в анамнезе<br>Паралич конечностей<br>Тромбофилии |

*Таблица '). '2.<>*

**Способы профилактики послеоперационных тромботичоских осложнений (Российский Консенсус по профилактике послеоперационных венозных троибоэмболических осложнений, 2000)**

| **Степень риска** | Способ профилактики |
|---|---|
| Низкая | Ранняя активизация больных<br>Эластическая компрессия нижних конечностей |
| Умеренная | НМГ (клексан 20 мг) 1 раз в день подкожно или НФГ 5000 ВД 2-3 раза в день подкожно<br>Длительная пневмокомпрессия ног |
| Высокая | НМГ (клексан 40 мг) 1 раз в день подкожно или НФГ 5000-7000 ЕД<br>3-4 раза в день подкожно + Физикальные методы профилактики |
| Особые случаи | Лечебные дозы НМГ (клексан) или НФГ + Парциальная окклюзия НПВ<br>(Имплантация кава-фильтра) |

В целом, стандартом в лечении тромботических осложнений у онкологических пациентов является назначение НМГ с последующим переходом, в случае необходимости (проведение послеоперационной лучевой или химиотерапии, длительное стояние центрального катетера) на непрямые антикоагулянты (синкумар, нео-дикумарин), продолжительностью до 3 мес. Причем, как на фоне введения НМГ, так и после перехода на пероральные препараты, пациент может получать терапию в амбулаторных условиях, ориентируясь лишь на показатели МНО (Международное Нормализованное Отношение - характеризует отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы) [25]. Назначение непрямых антикоагулянтов в этой группе пациентов не увеличивает риск развития геморрагических осложнений по сравнению с неонкологическими пациентами.

В некоторых случаях на фоне развития тромботических осложнений у пациентов выявляются противопоказания к проведению терапии антикоагулянтами. В эту группу входят пациенты с опухолями головного мозга, метастазами в ЦНС, инфильтративными формами рака органов ЖКТ при наличии глубокого изъязвления либо геморрагических осложнений в анамнезе и т.д. В таких экскизитных случаях клиницист должен в первую очередь думать о возможности профилактики фатального осложнения - массивной тромбоэмболии легочной артерии. Для этой клинической ситуации наиболее эффективным и, при наличии достаточного опыта, безопасным методом является установка кава-фильтра [18].

## Применение неспецифических методов профилактики

Несмотря на высокую эффективность применения медикаментозной профилактики, до сих пор многие клиницисты достаточно консервативно относятся к применению гепарина и его производных в раннем послеоперационном периоде. Поэтому достаточно актуальным остается применение различных механических средств профилактики венозных тромбозов. К ним относятся достаточно широко применяемые в практическом здравоохранении методы: эластическое бинтование нижних конечностей, особенно икроножных мышц, электростимуляция икроножных мышц и интермиттирующая пневматическая компрессия голени. Однако результаты применения неспецифических методов профилактики тромбозов глубоких вен в онкологической практике не показали улучшения результатов, в отличие от общей хирургии. Так в рандомизированном исследовании I.L Rosenberg и соавт. [30] сравнивалась эффективность применения

НФГ в умеренных дозах с интервалом 8 ч между введениями и применение неспецифической электростимуляции икроножных мышц во время лапаротомии. Авторы отметили, что несмотря на сопоставимую эффективность обеих методик у неонкологических пациентов, применение электростимуляции у онкологических больных оказалось малоэффективным. Некоторые из выводов этой работы также были подтверждены в другом рандомизированном исследовании [6], в котором сравнивалась эффективность применения эластического бинтования ног у онкологических и общехирургических пациентов. Авторы отметили практически двукратное увеличение частоты ТГВ в 1-й группе, что также свидетельствует о неадекватности применения эластического бинтования у пациентов, оперированных по поводу онкопатологии (табл 9.2.7).

В целом, согласно данным P.G. Clagett и J.S. Reisch [9], применение различных методов неспецифической профилактики послеоперационных ТО позволило снизить частоту развития тромбоза глубоких вен у онкологических пациентов в сравнении с пациентами, у которых не проводилось никакой профилактики (12,8 против 21 % в группе контроля). Эти данные лишний раз свидетельствуют о том, что профилактика ТГВ должна носить комплексный характер, с применением как специфических, так и неспецифических методов. Именно такое сочетанное воздействие на различных уровнях тромбогенеза может позволить реально снизить частоту такого достаточно гр ного осложнения, способного свести на нет все усилия врачей.

## Заключение

Тромботические осложнения являются «сосудистым проявлением» онкогенеза, протекая параллельно течению основного заболевания, либо даже предшествуя ему клинически. Причем отмечается достаточно очевидная корреляция степени злокачественности опухоли и характера и распространенности тромботических осложнений. В этой связи сочетание факторов местной распространенности опухоли (местнораспространенные формы рака составляют до 80% случаев) и хирургического либо комбинированного лечения лишь потенциируют «тромбогенный эффект».

Существует ли реально эффективный выход из этого порочного круга?

Опыт, накопленный на сегодняшний день, позволяет утвердительно ответить на этот вопрос. Основным залогом проведения успешной терапии является разработка и стандартизация комплексной терапии тромботических осложнений, включающей медикаментозные и неспецифические методы профилактики.

***Таблица 9.2.7***

**Рандомизированные исследования эффективности применения методов неспецифической профилактики развития послеоперационных тромботических осложнений**

| **Исследование** | **Метод профилактики** | **Онкологические заболевания** (%) | **Доброкачественные заболевания** (%) |
|---|---|---|---|
| Rosenberg I.L. (1975) [30] | Контроль<br>ЭСГ<br>НФГ | 19/32 (59%)<br>8/13 (62)<br>**1/21** (5) | 20/57 (35%)<br>6/37 (16%)<br>3/34 (9%) |
| Allan A. (1983) [6] | Контроль<br>Бинтование нижних **конечностей** | 21/52 (40%)<br>10/48 (21%) | 16/51 (31%)<br>5/49 (10%) |
| Roberts V.C, Cotton L.T. (1974) [29] | Контроль<br>Пневмокомпрессия голени | 8/20 (40%)<br>2/23 (9%) | 12/32 (39%)<br>4/24 (17%) |

На сегодняшний день стандартом проведения медикаментозной коррекции системы гемостаза и профилактики тромботических осложнений является применение низкомолекулярных гепаринов (клексан) в адекватных дозах, с учетом риска развития тромботических осложнений. Такой подход, аккумулирующий в себе знания и накопленный опыт, способен свести к минимуму частоту развития этих зачастую фатальных осложнении и сохранить жизни многих пациентов.

## Литература

1. *МаджугаА.В., Сомова О.В., Елизарова А.Л., Астахова В.М. //* ДВС-синдром в онкологии// Materia Medica. - 1997. - №1 (13). - С. 45-52.

2. *Маджуга А.В., Сомова О.В., Кононенко Л.П. идр. //* Влияние клексана на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у онкогинекологических больных // Анестезиол. реаниматол, - 2000. - №2. - С. 54-56.

3. Российский Консенсус по профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. - М., 2000.

4. *Савельев В.С., Яблоков Ю.Г., Кириенко А.И.* Тромбоэмболия легочной артерии. - М.: Медицина, 1979.

5. *Agnelli G.* Venous Thromboembolism and cancer: two-way clinical association / / Thromb. Haemostasis. - 1997. - Vol. 78 (1).-P. 117-120.

6. *Allan A., Williams J. T., Bolton J.P., LeQuesne L.P. //* The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis // Brit. J. Surg. - 1983. - Vol. 70.-P. 172-174.

7. *Bergqvist D., Earmark U.S., Flordal P.A. et al.* Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep venous thrombosis: 2500 vs 5000XaI Units in 2070 patients // Brit. J. Surg. - 1995. - Vol. 82. - P. 496-501.

8. *Chahinian A.P., Ware J.H., Zimmer U.N.* Update on anticoagulation carcinoma of the lung (SCCL) / / Proc. Amer. Clin. Oncol. - 1985. - Vol. 4. - P. 191.

9. *Clagett P.O., Reisch J.S.* Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of a meta-analysis/ / Ann. Surg. - 1988. - Vol. 208. - P. 227-240.

10. *Donati M.B., Poggi A.* Malignancy and haemosfasis // Brit. J. Haematol. - 1980. - Vol.44.-P. 173-184.

11. *Dvorak H.F.* Abnormalities of haemostasis in malignant disease // Haemostasis and Thrombosis. 3rd edition/ W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salmon (eds.) - Philadelphia: Lippincott, 1994. - P. 1238-1254.

12. ENOXA CAN Study Group «Efficacy and safety of Enoxaparin vs unfractioned hepazrin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment» / / Brit. J. of Surg. - 1997. - Vol. 84. - P. 1099-1103.

13. *FalangaA., Barbui T., Rickels F.R., Levine M.N.* Guidelines/or clotting studies in cancer patients // Thromb. Haemostasis. - 1993. - Vol. 70. - P. 540-542.

14. *Callus A.S.* Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer // Thromb. Haemostasis. - 1997. - Vol. 78. - P. 126-132.

15. *GallusA., Cade]., Ockelford P. et al.* Orgaran or heparin for prevention of venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind randomised multicentre comparison / / Thromb. Haemostasis. - 1993. - Vol. 70. - P. 562-567.

16. *Green D., Hull R.D., Brant R., Pineo G.F.* Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight vs standard heparin// Lancet. - 1992. -Vol. 339. - P. 1476.

17. *Green K. B.,SilverstainR.L.* Hypercoagulobility in cancer // HematolOncol, din. North Amer. - 1996. - Vol. 10. - P. 499-530.

18. *Hillen H.F.P.* Thrombosis in cancer patients//Ann Oncol. - 2000. - Vol. VlKSuppl. 3): ESMO, 2000.

19. *Kakkar V.V., Howe S.T., Nikolaides A.N. et al.* Deep vein thrombosis of the leg: Is there a «high risk» group / / Amer. J. Surg. - 1970. - Vol. 120. - P. 527-530.

20. *Kakkar V.J., Kohen A. T., Edmondson R.A. et al.* Low molecular weight vs standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery / / Lancet. - 1993. - Vol. 341.-P. 259-265.

21. *Kakkar A.K., Willamson R.C.N.* Prevention of venous thromboembolism in cancer patients // Seminars Thromb. Haemostasis. - 1999. - Vol. 25. - P. 239-243.

22. *KakkarA.K., Williamson R.C.N. //* Seminars Thromb. and Hemostasis. - 1999. - Vol. 25. - P. 239-243.

23. *Koppenhagen K., Adolf J., Matthes M. et al.* Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery// Thromb. Haemostasis. - 1992. -Vol. 67. - P. 627-630.

24. *Levine M.N.* Prevention ofthrombotic disorders in cancer patients, undergoing chemotherapy // Thromb. Haemostasis. -1997. - Vol. 78. 133-136.

25. *Levine M.N., Lee A.J.J.* Treatment of venous thromboembolism in cancer patients // Seminars Thromb. Haemostasis. - 1999. -Vol. 25. - P. 131-136.

26. *Luzzato G., SchaferA.F.* The prethrombotic state in cancer // Seminars Oncol. - 1990. - Vol. 17.-P. 147-158,

27. *Prandoni P.* Antithrombotic strategies in patients with cancer / / Thromb. Haemostasis. - 1997.-Vol. 17.-P. 141-144.

28. *Rasmussen M.C., Wille-Jorgensen P., Jorgensen L.N.* Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department//Amer. J. Surg. - 1995. - Vol. 169. - P. 214-216.

29. *Roberts V.C., Cotton L.T.* Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease / / B. M. J. -1974. - Vol. 1. - P. 358-360.

30. *Rosenberg I.L., Evans M., Pollock A. V.* Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis with low dose subcutaneous heparin or preoperative calf muscle stimulation: a controled randomised trial / / B.M.J. - 1975. - Vol. 1. - P. 649-651.

31. *Samama Ch.M., Samama M.M.* Prevention of venous thromboembolism / / Congress of European Society of Anaesthesiology. - Amsterdam, 1999. - P. 39-43.

32. *Sprout E.E.* Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis / / Amer. J, Cancer. - 1938. - Vol. 34.-P. 566-585.

33. The European Fraxiparin Study Group (EFSG) / / Comparison of a low-molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery // Brit. J. Surg. - 1988. - Vol. 75. - P. 1058-1063.

34. *Trousseau A.* Phlegmasia alba dolens // Clinique Medicate de I'Hotel-Dieu de Paris. Vol. 3. - Paris: Balliere, 1865. - P. 654-712.

# Глава 3
# Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей

*В.М. Моисеенко*

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей и нарушениями минерального обмена (в том числе кальциевого гомеостаза), болями, патологическими переломами и гиперкальциемией. Эти клинические симптомы преимущественно наблюдаются при наличии остеолитических метастазов, но могут быть также при генерализованном остеолизе, развивающемся вследствие эктопической продукции гормонов.

Независимо от того, имеет ли место местный или генерализованный остеолиз, патогенез усиленной костной резорбции обусловлен нарушениями нормального механизма костеобразования. В основе его лежит активизация резорбтивных процессов в костной ткани вследствие влияния метастатических клеток.

## Механизмы костеобразования

Костная ткань не является «мертвой», как это было принято считать раньше, и характеризуется динамичностью, постоянной перестройкой и имеет высокую васкуляризацию (до 10% сердечного выброса проходит через неё).

Структура кости представлена органическим матриксом (35%), минеральной частью (65%) и клетками (< 1%). Органический матрикс на 90-95% состоит из коллагена типа I, на 5-10% - из протеинов сыворотки (альбумины и др.) и ряда других белков ; (остеокалыцн, остеонектин и др.). Минеральная часть матрикса содержит гидроксиапатит [Ca10(OH)2(PO4)6] с высоким содержанием кальция и фосфора [16].

Кость формируется клетками мезенхимального происхождения - остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс [11]. Минерализация матрикса, особенно в остеонах, начинается вскоре после его секреции и продолжается несколько недель. Так как остеобласты продуцируют матрикс, который затем минерализуется, клетки остаются окруженными вновь созданным матриксом и становятся остеоцитами, сохраняя связь с кровоснабжением посредством канальцев.

Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопоэтических стволовых клеток [11 ]. Этот процесс происходит в «гребешковых» пространствах, где остеокласты прикрепляются к костному матриксу и формируют специальную фестончатую линию. Минеральные составляющие и органический матрикс элиминируются именно в этом месте. В области фестончатой линии обнаружены протеины, ответственные за создание

особой кислой среды в прилежащем экстрацеллюлярном пространстве, которая обеспечивает растворение минеральной части костной ткани [18].

Органическая часть костного матрикса резорбцируется также в кислой среде, прилежащей к фестончатой линии, с помощью кислых гидролаз вслед за растворением минеральной части.

На дифференцировку остеобластов и остеокластов из клеток предшественников, а также активность уже дифференцированных клеток оказывает влияние ряд факторов [16], в том числе на остеобласты - трансформирующие факторы роста Ы и II, фибробластный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста; на остеокласты - интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (TGF-a), интерферон-у, колониестимулирующие факторы. Регулирующие влияния этих факторов на остеокласты опосредуются остеобластами или прилежащими стромальными фибробластами костного мозга [18]. Например, предполагается, что паратгормон увеличивает резорбцию кости, обусловленную остеокластами, первоначально воздействуя на остеобласты, содержащие рецепторы к этому гормону, которых не выявлено у остеокластов. Эффект некоторых цитокинов (ИЛ-1, TGF-a) может быть также опосредован локальным выделением простагландинов.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим в тысячах мест скелета, и в среднем полное обновление его у человека отмечается каждые 10 лет [18]. У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время подвергается приблизительно 10-15% всей костной поверхности.

Процесс перестройки предполагает определенную последовательность циклических событий, при которых фаза костной резорбции обязательно предшествует фазе костеобразования [16].

Эта последовательность наблюдается на поверхности как кортикальной (компактной), так и трабекулярной кости. Фаза активизации остеокластов с последующей резорбцией кости завершается образованием эрозивной полости. Появление в ней мононуклеарных клеток означает переход к следующей фазе цикла перестройки. Эти клетки обладают способностью перемещаться из эрозивной полости и, вероятно, передавать сигнал, который привлекает остеобласты в зону резорбции [3]. Остеобласты направляются к этой области и начинают синтезировать остеоидный матрикс, который затем минерализуется[18].

У здорового взрослого человека скорость резорбции кости примерно соответствует скорости образования нового матрикса и его минерализации. Около 500 мг кальция резорбцируется из кости ежедневно, что соответствует количеству, участвующему в процессе минерализации. Поэтому суммарные потери кальция в экстрацеллюлярную жидкость приближаются к нулю.

Процесс перестройки происходит на всей костной поверхности, причем значительно активнее в трабекулярных тканях, чем в кортикальных. Последнее связано со значительно большей их суммарной поверхностью.

## Метастатическое поражение костей

Костная ткань является объектом метастазирования, как и все другие ткани. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной и молочной желез, легкого, щитовидной железы,почки,

**Частота метастатического поражения костей, по данным *аутопсий* при опухолях различных локализаций [13]**

| Локализация опухоли | Частота метастазов в кости (в %) |
|---|---|
| Молочная железа | 47-85 |
| Предстательная железа | 54-85 |
| Легкие | 32-64 |
| Щитовидная железа | 28-60 |
| Почка | 33-60 |
| Шейка матки | 50 |
| Мочевой пузырь | 42 |
| Печень | 16 |
| Яичники | 9 |
| Пищевод | 5-7 |
| Прямая кишка | 8-13 |

Почему при одних опухолях наблюдается метастатическое поражение костей, а при других нет? Почему у одних больных имеются метастазы в костях, а у других нет? До последнего времени однозначного ответа на эти вопросы не было.

Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. В 1889 г. Paget предположил, что рост метастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве») и клинически определимый метастаз развивается только в том случае, если зерно и почва совместимы. Сорока годами позже Ewing (1928) опроверг гипотезу Paget, высказав предположение, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы). Позже было высказано предположение, что регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, такими как эфферентная венозная циркуляция или лимфатический дренаж в регионарные лимфатические узлы, но отдаленное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма. В настоящее время очевидно, что микросреда в отдельном органе оковывает влияние (позитивное или негативное) на биологическое «поведение» метастатических опухолевых клеток, включая ангиогенез, и клеточную пролиферацию. Таким образом, подтверждается гениальное предположение, сделанное Paget ещё в XIX веке.

Метастазами преимущественно поражаются позвоночник, проксимальная часть бедренной и плечевой костей, кости таза, ребра, грудина.

**Особенности метастатического поражения скелета при раке молочной железы[26]**

| Локализация метастазов | Частота поражения (в %) |
|---|---|
| Поясничный отдел позвоночника | **59** |
| Грудной отдел позвоночника | **57** |
| Кости таза | **49** |
| Ребра | **30** |
| Бедренная кость | **24** |
| Череп | **20** |
| Шейный отдел позвоночника | **17** |
| Плечевая кость | **13** |
| Другие отделы скелета | **3** |

Таким образом, метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что в основном отражает особенности распределения красного костного мозга. Это распределение, по мнению R.E. Coleman и соавт. [8], отчасти может быть объяснено анатомически. Раковые клетки шунтируют малый круг кровообращения через венозно-вертебральные сплетения Batson. Эти сплетения характеризуются низким давлением, отсутствием клапанов и расположены в позвоночнике, черепе, плечевом и тазовом поясах. Клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в кость в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах. Однако только присутствия опухолевой клетки в сосудах костного мозга недостаточно для развития собственно метастатического очага, необходимы еще определенные биологические условия. Одним из важнейших таких условий, известных в настоящее время, является повышенная экспрессия парат-гормонподобного белка (PTHrP), который как паратгормон способен активизировать костный обмен [8,23]. О важнейшей роли в метастатическом процессе этого белка свидетельствуют экспериментальные данные с использованием нейтрализующих его антител. Их введение позволило значительно снизить частоту появления остеолитических костных метастазов у экспериментальных животных.

Костные метастазы могут быть остеолитическими, остеобластическими и смешанными.

При наличии остеолитических поражений разрушение кости (остеолиз) происходит (рис 9.3.1):

- вследствие повышенной активности остеокластов. При этом наблюдается повышенная продукция PTHrP, в первую очередь в костной микросреде. Это является следствием выделения TGF-J3, который в активной форме выделяется при костной резорбции. Таким образом, образуется порочный круг, когда деструкция кости, вызванная наличием опухоли, приводит к продукции активной формы TGF-p, который, в свою очередь, взаимодействуя с опухолевыми клетками, усиливает продукцию PTHrP [5];
- путем прямого разрушения костной ткани опухолью с помощью секреции коллагеназы и других ферментов [9].

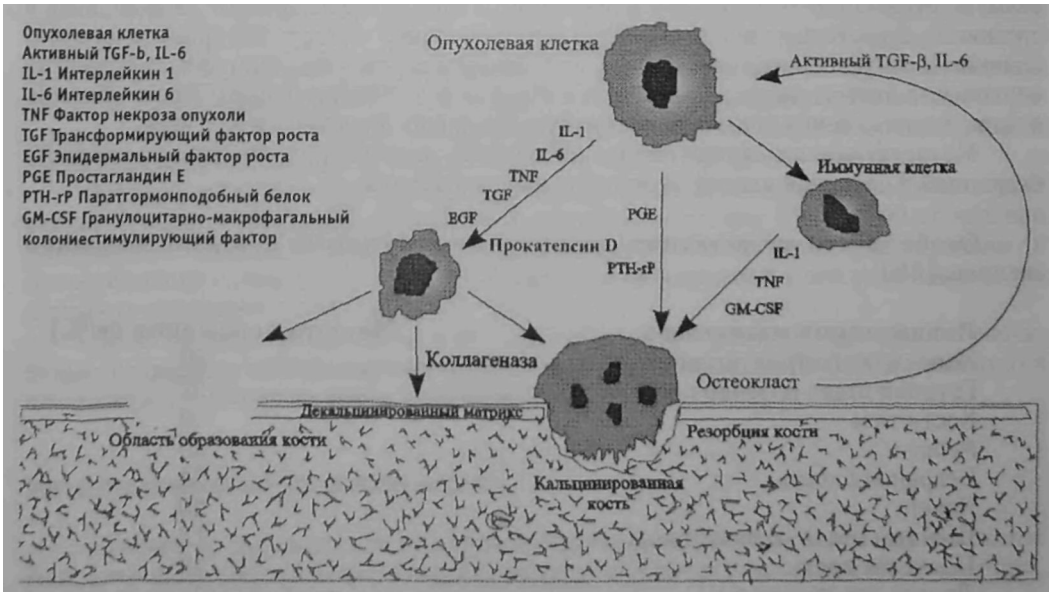



**Рис 9.3.1. Паллиативное лечение больных солидными опухолями**

Результаты гистологических исследований [25] свидетельствуют, что, например, при раке молочной железы костная резорбция, в основном, обусловлена первым механизмом и сопровождается увеличением числа остеокластов и повышением их активности, т. е. практически кость разрушается собственными нормальными клетками больного. Прямой остеолиз опухолевыми клетками имеет место редко, преимущественно на поздних стадиях [14].

Механизм развития остеобластических метастазов мало изучен. Тем не менее, известно, что при этом происходит образование новой костной ткани вокруг опухолевых клеток на поверхности трабекул. Однако сейчас уже очевидно, что происходит не только костеобразование, но имеет место и процесс остеолиза, так как уровень известных маркеров костной резорбции при этом всегда повышен. Из отдельных факторов, стимулирующих этот процесс, следует указать эндотелий, который является сильным митогенным фактором для остеобластов и продуцируется в больших количествах нормальным эпителием предстательной железы [5].

Костеобразование при остеобластических метастазах носит «ненормальный» характер, и плотность образующейся костной ткани может быть выше нормальной. Подобное увеличение плотности рентгенологически может симулировать остеосклероз.

Особенности метастатического поражения костей при различных опухолях представлены в табл. 9.3.1.

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией, гиперкальциурией и увеличением экскреции гидроксипролин-содержащих пептидов [16]. При этом уровень в сыворотке щелочной фосфатазы бывает нормальным или слегка повышенным. Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Необходимо иметь в виду, что при некоторых костных метастазах (например, рака молочной железы) может быть фаза, при которой преобладает остеолиз (с гиперкальциурией, гиперкальциемией и нормальным уровнем щелочной фосфатазы), за которой следует фаза с высоким уровнем щелочной фосфатазы и появлением склеротических очагов.

## Клиника

Клиническая картина метастазов в кости при злокачественных опухолях включает в себя болевой синдром, деформации и патологические переломы, а также гиперкальциемию. Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным [18].

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Болевой синдром имеет место у 70% больных с метастазами в кости

*Таблица 93.1*
**Особенности метастатического поражения костей при различных онкологических заболеваниях**

| Характер опухоли | Остеолитические метастазы | Остеобластические метастазы |
|---|---|---|
| Рак молочной железы | + | + |
| Рак предстательной железы | - | + |
| Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) | + | - |
| Неходжкинские лимфомы | + | - |

в течение жизни [4]. Адекватное обезболивание при этом крайне затруднительно без использования наркотических анальгетиков. Проведение лучевой терапии в ряде случаев бывает эффективным, однако, возможности его ограничены в связи с частой необходимостью повторного облучения, значительной диссеминацией очагов поражения, а также мигрирующим характером болей. Между тем, труднопереносимые боли требуют назначения высоких доз наркотических анальгетиков [ 19].

Патогенез болевого синдрома у больных с метастазами в кости остается недостаточно понятным. Следует учитывать, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, поэтому болевая импульсация может исходить только из механорецепторов надкостницы. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома [20]:

- во-первых, боль может быть следствием опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- во-вторых, механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей вследствие повышения внутрикостного давления растущим метастазом, субклинического или клинического перелома и т. д. (этот механизм, вероятно, не является ведущим, так как при метастазах в череп боли бывают относительно редко);
- в-третьих, имеет значение химическая стимуляция рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь, простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеолизе.

Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Кроме того, болевой синдром может быть одновременно обусловлен несколькими механизмами. Например, вследствие увеличения внутрикостного давления из-за роста метастатического узла и стимуляции соответствующих рецепторов может быть выброс медиаторов, в том числе простагландинов [б].

Гиперкальциемия является вторым важнейшим осложнением метастазов в кости, характерным преимущественно для остеолитического варианта [ 18].

Гиперкальциемия, по данным литературы, наблюдается у 10-15% больных злокачественными опухолями. Несколько чаще она бывает при раке молочной железы (30-40%), раке легкого (20%) [17]. Причем, 3 вида опухолей (рак молочной железы, легкого и мочевого пузыря) ответственны более чем за половину всех случаев гиперкальциемии, регистрируемых у больных с солидными неоплазмами.

Истинная частота этого состояния может быть значительно выше в связи с тем, что электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами на практике проводится редко. А характерный для гиперкальциемии симптомокомплекс у терминальных больных часто расценивается как «прогрессирование основного заболевания».

Клиническая картина гиперкальциемии включает слабость, депрессию, психические нарушения, мышечную слабость, атаксию, анорексию, тошноту, рвоту, запоры, гипотонию, полиурию, нарушения на ЭКГ (укорочение интервала QT) и у некоторых больных - аритмии [16,24]. Гиперкальциемия и гиперкальциурия оказывают негативное влияние на почечную функцию и приводят, в первую очередь, к нарушению способности концентрировать мочу (полиурия). Вследствие этого уменьшается объем внеклеточной жидкости (дегидратация), что в свою очередь усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию и завершается развитием выраженных морфологических изменений [ 101. Если не производится коррекция гиперкальциемии, последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть. В случае адекватного лечения этого осложнения и последующей профилактики рецидивов больные могут жить в течение многих месяцев и даже лет [22].

Наличие или отсутствие клинических симптомов, а также их выраженность мало зависят от степени гиперкальциемии.

В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке выше 2,9-3,0 ммоль/л, но некоторые больные даже при таком уровне кальция не имеют никаких клинических симптомов.

Тяжелой принято считать гиперкальциемию 3,7 ммоль/л или выше. Это состояние требует неотложного лечения.

Когда уровень кальция становится равным 3,7-4,5 ммоль/л или выше, развивается кома и остановка сердца.

Деформации и патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости.

Поданным W.A. Biermann и соавт. [4] и C.S. Galasko [13], приблизительно у 25% больных раком молочной железы с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей. Присутствие в костях метастазов сопровождается выраженными функциональными и косметическими нарушениями и, в конечном счете, является главной причиной значительного ухудшения качества жизни онкологических больных, более того, может быть причиной смерти. Наиболее частым является перелом позвонков, который сопровождается усилением болей, кифозом, снижением роста и иногда параплегией.

Переломы позвонков могут быть передними, центральными и/или полными с разрушением задней поверхности тела. По данным E.V. McCloskey и соавт. [21], при тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46% больных метастатическим раком молочной железы.

Другой частой локализацией патологических переломов являются ребра и проксимальные части плечевой и бедренной костей. Однако они наблюдаются в 3 раза реже, чем переломы позвонков.

Риск возникновения патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. По данным M.Fidler [ 12], перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50%.

При некоторых гормоночувствительных опухолях (раке предстательной и молочной желез) показатели выживаемости у больных с метастазами в кости значительно более высокие по сравнению с больными с поражением висцеральных органов. В исследовании RColeman и R.Rubens [7], основанном на анализе 489 больных раком молочной железы, медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень - лишь 3 мес.

Относительно продолжительная выживаемость этих больных делает высокоактуальным проведение эффективного паллиативного лечения, имеющего целью улучшение «качества жизни» пациентов.

## Лечение

Лечение больных с метастазами в кости предполагает использование следующих методов:

- противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия);
- хирургическое лечение;
- обезболивающая лучевая терапия;
- системная радионуклидная терапия (стронций-89, самариум-153);
- кальцитонин;

- бисфосфонаты;
- анальгетики.

Противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия) является основным методом лечения больных раком молочной и предстательной желез, лимфомами, герминогенными опухолями с метастазами в кости. Однако это не исключает одновременного использования и других перечисленных выше методов, которые должны дополнять основное противоопухолевое лечение.

При некоторых гистологических типах опухолей, например, почечно-клеточный рак, меланома, эффективность системной терапии весьма ограничена и неизмеримо возрастает роль сугубо паллиативных методов лечения метастазов в кости, которые в этом случае являются основными.

Вопросы хирургического лечения больных с костными метастазами и современной лекарственной анальгезии подробно изложены в лекциях профессоров М.Д. Алиева и Г.А. Новикова.

Лучевая терапия является стандартным высокоэффективным методом лечения болевого синдрома. В большинстве случаев анальгезирующего эффекта удается достичь уже после нескольких фракций облучения. Этот метод по-прежнему следует использовать в практической деятельности.

Системная радионуклидная терапия начала применяться для паллиативного лечения метастазов в кости только в последние годы. Этот метод предполагает подведение терапевтической дозы радиации в костные метастазы путем системного введения радиоактивных остеотропных препаратов. Одним из них является стронций-89 (метастарон, или стронций хлорид). В ряде клинических исследований показана его высокая анальгетическая активность при метастазах рака предстательной железы. Последнее связано с повышенным захватом стронция в очагах костеобразования, которое наблюдается в склеротических метастазах при этой патологии. Терапевтический эффект достигается благодаря/?-излучению изотопа, которое позволяет минимизировать облучение окружающих очаг нормальных тканей. Пробег частиц при этом в мягких тканях составляет 8 мм, в костях - 5 мм [2]. Системная радионуклидная терапия эффективна также при костных метастазах опухолей других локализаций (рак молочной железы, почки).

В настоящее время проходит клинические испытания препарат самариум-153, в котором радиоизотоп соединен с бисфосфонатом и поэтому в большей степени, чем аналогичные препараты, накапливается в очагах костеобразования. Особенностью препарата является наличие как/?-, так иу-излучения. Это позволяет получать сначала изображение очагов при сканировании и в последующем терапевтический эффект.

Кальцитонин - это пептидный гормон, который секретируется С-клетками щитовидной железы и физиологическая роль которого состоит в регуляции обмена кальция и фосфора [1]. Механизм действия заключается в ингибировании функциональной и пролиферативной активности остеокластов. Клинически доступен препарат кальцитонина, полученный из лосося - миокальцик. Несомненным достоинством его является хорошая переносимость, быстрое наступление обезболивающего эффекта и действие на костную резорбцию и тубулярную реабсорбцию кальция. Вместе с тем, миокальцик имеет короткую продолжительность действия (менее 48 ч) и поэтому требует ежедневных подкожных введений. При этом относительная активность его у больных с костными метастазами ниже, чем у бисфосфонатов. Все это ограничивает широкое практическое его использование.

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата. Однако, в отличие от последнего, имеющего в химической структуре Р-0-Р-связь, все бисфосфонаты характеризуются

наличном Р-С-Р-связи. Эта структурная модификация позволяет избежать фермент кого гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и, вместе с тем, не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицировапном костном матриксе.

Когда имеет место остеолиз с резорбцией костной ткани и растворением минеральной части матрикса, бпефосфонаты высвобождаются в окружающие ткани, образуя местно очень высокую концентрацию. Они захватываются из межтканевой жидкости остеокластами, осуществляющими разрушение кости, в свободном виде или связанными в кристаллах гидроксиапатита, Следствием этого является значительное уменьшение числа остеокластов и их функциональные и морфологические изменения. При этом реализуется уникальная способность бисфосфонатов ингибировать активность, миграционную и резорбтивную способность остеокластов и вследствие этого снижать резорбцию костной ткани [18]. Очень важно также то, что препараты этой группы характеризуются продолжительной активностью, которая сохраняется длительное время даже после прекращения лечения и обусловлена их депонированием в минеральной части костного матрикса [23].

В настоящее время для практического применения доступна большая группа бисфосфонатов. Они обладают разной антирезорбтивной активностью in vitro и in vivo в эксперименте.

**Антирезорбтивная активность бисфосфонатов**

| | |
|---|---|
| Этидронат | 1 |
| Клодронат | 10 |
| Памидронат | 100 |
| Алендронат | 1000 |
| Ибандронат | 10000 |
| Золендронат | 100000 |

В последние годы лечебные возможности бисфосфонатов активно изучаются во множестве клинических исследований, результаты которых иногда достаточно противоречивы. Поэтому практическими врачами могут быть использованы недавно сформулированные рекомендации ASCO для больных раком молочной железы [15].

Наличие рентгенологических признаков метастазов в кости

- Литические метастазы - показано применение бисфосфонатов наряду с химиотерапией или гормонотерапией.
- Наличие болевого синдрома при условии позитивного сканирования костей компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса и отсутствия рентгенологических доказательств поражения скелета - целесообразно проведение терапии бисфосфонатами.
- Позитивное сканирование костей, но отсутствие болевого синдрома и рентгенологических доказательств метастазов в кости - нецелесообразно лечение бисфосфонатами.
- Продолжительность лечения бисфосфонатами - рекомендуется продолжать лечение до значительного ухудшения общего состояния больной.
- Использование бисфосфонатов для лечения болевого синдрома, обусловленного метастазами в кости, - бисфосфонаты не могут полностью заменить существующие стандартные методы анальгезии (анальгетики, лучевая терапия), но могут применяться наряду с ними и противоопухолевой химиотерапией или гормонотерапией.

- Использование бисфосфонатов при отсутствии признаков метастатического поражения костей:

- при наличии экстраоссальных метастазов - не рекомендуется;

- с адъювантной целью - не рекомендуется, так как нет данных, подтверждающих снижение частоты метастазов в кости.

В связи с тем, что кость, пораженная метастазом, не является полноценной, существует постоянная вероятность её перелома. Прежде всего, это касается позвонков. Снижению вероятности подобных переломов может способствовать ношение больными корсета с целью разгрузки отдельных отделов позвоночника. Корсет больные должны носить постоянно, снимая его только в горизонтальном положении (!!!). Это необходимо помнить и рекомендовать всем больным.

Таким образом, проблема метастатического поражения костей при солидных опухолях представляется высокоактуальной. Современные возможности комплексного лечения больных с этой патологией позволяют обеспечить относительно удовлетворительное качество жизни больных.

## Литература

1. *Кондратьев В.Б.* Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практ. онкол. - 2000. - № 2. - С. 41-45.

2. *Корытова Л.И., Хазова Т.В.,Жабина Р.М.* Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы // Там же. - С. 46-49.

3. Baron R., Vignery A., Horowiti M. Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling / / Bone and mineral research / Ed. W.A. Peck - Elsevier Science. Ann. - 1983. - №2. - P. 175-243.

4. *Biermann W.A..Cantor R.I., Fellin F.M. et al.* An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast/ / Bone-1991.-Vol. 12.-P. 37-42.

5. Boyce B. Effects of metastatic tumors on the skeleton. - ASCO: Educational book, 1998. - P. 11-15.

6. *Chlglra M., Watanabi J. et al.* Pain and internal hypertension in bone lesions / / Ada Orthop. Scand. - 1984. - Vol. 55. - P. 375-377.

7. *Coleman R.E.,'Rubens R.D.* The clinical course of bone metastases from breast cancer / / Brit. J. Cancer. - 1987. - Vol. 55. - P. 61-66.

8. *Coleman R.E., Paterson A.M., Conte P.F. et al.* Advances in the management of metastatic bone disease //The Breast. - 1994. - Vol. 3. - P. 181-185.

9. *Ellon G., Mundy G.R.* Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro // Nature. - 1978. - Vol. 276. - P. 726- 728.

10. *Elomaa I., Blomqvlst C.* Clodronate and other bisphosphonates as supportive therapy in osfeolysis due to malignancy / / Acta Oncol. - 1995. - Vol. 34. - P. 629-636.

11. *Eriksen E.F.,Kassem M.* The cellular basis of bone remodeling // Triangle. - 1992. - Vol. 31.-P. 45-57.

12. *FidlerM.* Incidence of fracture through metastases in long bones // Acta Orthop. Scand. - 1987.-Vol. 52.-P. 623-627.

13. *Galasko C.S.* Incidence and distribution of bone metastases // Clin. Orthop. - 1986. - Vol.210.-P. 14-21.

14. *Garrett R.I.* Bone destruction in cancer // Seminars Oncol. - 1993. - Vol. 2 (suppl. 2) - P. 4-9.

15. *Hillner B., Ingle J., Berenson J. et al.* American Society of clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer//JCO. - 2000. - Vol. 18, №6. - P. 1378-1391.

16. *Holick M.F., Krone S.M., Potts J.T.* Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-reflating hormones// Harrison's Principles of internal medicine. 12th ed./Ed.J.Wison et al. New York. 1991. - P . 1888-1902.

17. *Huggia F.M.* Overview of cancer related hypercalcaemia: epidemiology and etiology / / Seminars Oncol. - 1990.-Vol. 17.-P. 3-9.

18. *Kanis J.A. .0'Rourfte N., McCloskey E.* Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (Review) / / Int. J. Oncol.
- 1994.-Vol. 5. - P. 713-731.

19. *Kylmala T., Tammela T., Risteli L. et al.* Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type 1 collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish prostate cancer group // Europ. J. Cancer. - 1993. - Vol. 29A. - P. 821-825.

20. *Mason M.D., Glaholm J., Dearnaley D.P.* The use of bisphosphonates in prostatic cancer // din. Oncol. - 1994. - Vol. 6. - 77-78.

21. *McCloskey E. V.,Spector T.O., Eyres K.S. et. al.* The assessment of vertebral deformity - a method Tor use in population studies and clinical trials.// Osteoporosis Int. - 1993. - Vol. 3. - P. 138-147.

22. *Paterson A.H.* Bone metastases in breast cancer, prostate cancer and myeloma / / Bone. - 1987.-Vol.8(suppl.).-P. 17-22.

23. *Patel S., Lyons A., Hosklng D.* Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use// Drugs. - 1993. - Vol. 46. -P. - 594-517.

24. *Plosker G.L., Goa K.L. Clodronate.* A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease // Drugs. - 1994. -Vol. 47. - P. 945-982.

25. *Tau.be T.* Tumour invasion to bone. Histomorphometric analysis of the bone disease induced by myelomatosis, breast cancer and prostate cancer. - Helsinki, 1994. - 81 p. " 26. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases / / Bone. - 1991. - Vol. 12. - P. 9-10.

# Глава 4
# Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости

***М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов,***
***Р.К. Валиев, В.Ю. Карпенко, Н.Н. Трапезников***

По данным различных авторов, метастатические опухоли скелета встречаются в 2-4 раза чаще, чем первичные и занимают 3-е место по частоте поражения метастазами после легких и печени. Приблизительно у 70% женщин при раке молочной железы и 85% мужчин при раке предстательной железы появляются костные метастазы (Н.Н. Трапезников 1996 г., R. Coleman 2001 г.).

Анализируя 1000 случаев метастазов в кости, M.L. Abrams et al. показали, что 73,1% приходится на злокачественные опухоли молочной железы, у 32,5% больных были метастазы из легких, у 24% - из почек, у 13% - из толстой кишки и у 9% пациентов - из яичников. Среди других опухолей, часто сопровождающихся метастазами в кости, являются рак предстательной железы и миеломная болезнь. Время от возникновения опухоли до появления способности к метастазированию подчиняется законам прогрессии и индивидуально не только для каждого вида опухоли, но и для каждого больного.

Наиболее частой локализацией метастазов являются кости позвоночника - до 70%, кости таза 40% и длинные трубчатые кости до 60% и в частности область тазобедренного сустава до 29% больных (R. Coleman 2001, Dijkstra P.D.S. 2001 г, Maxсон А.Н. 2002 г.).

Патологические переломы, требующие хирургического лечения, встречаются у 9-12% больных с метастазами в кости (П.Х. Шугабейкер 1996 г., Dijkstra P.D.S. 2001 г., СТ. Зацепин 2001 г.).

Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. По данным Алиева М.Д. 1998 г., Теплякова В.В. 2000 г., Fidler M. 1987 г., Dijkstra P.D.S. 2001 г., перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50%.

Показатели выживаемости при метастазах рака молочной железы в кости значительно выше и являются благоприятным прогностическим признаком по сравнению с поражением висцеральных органов. В исследованиях Colleman R. and Rubens R. 1987 г., основанных на анализе 489 больных, медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 месяца, а при метастазах в печень - лишь 3 месяца. По данным B. Fisher и соавт. 1993 г., около 60% больных раком молочной железы имеют либо определяемые, либо доклинические микрометастазы уже в начале первичного лечения, большинство из которых составляют метастазы в кости.

Примерно у трети больных с метастатическим поражением скелета возникают различные осложнения: патологические переломы, гиперкальциемия, компрессия спинного мозга. Примерно 60% больных требуется проведение лучевой терапии.

Приблизительно у половины больных в процессе заболевания возникает одно или два из вышеперечисленных осложнений. Частота и количество осложнений выше в группе больных только с проявлением метастазирования в костной системе - 81%, наименьшее в группе больных, у которых прогрессирование заболевания отмечено в висцеральных органах - 21%. В группе больных, где признаки прогрессирования заболевания отмечаются, в костях скелета и висцеральных органах одновременно частота возникновения осложнений составляет около 60% (Моисеенко В. М. с соавт. 1997 г., R. Colleman2001 г.).

Удовлетворительный онкологический прогноз у этих больных делает актуальным проведение паллиативного лечения, улучшающего качество жизни пациентов.

За последние 20 лет, благодаря появлению новых химиотерапевтических средств, совершенствованию методик лучевой терапии, достигнут значительный прогресс в лечении этого сложного контингента больных. Существенный прогресс имеет место и в хирургическом лечении метастазов в кости, в том числе и при патологических переломах.

Основной целью паллиативного лечения является ослабление или ликвидация болевого синдрома, восстановление нарушенных функций и облегчение ухода за больным. При проведении лечения следует учитывать возможный риск отсутствия консолидации патологических переломов кости, краткость ожидаемой продолжительности жизни больного и ослабление витальных функций организма.

При расположении патологического очага в нижней конечности, когда требуется частичное восстановление опорной функции, врач должен иметь полное представление о состоянии верхних конечностей, так как наличие в них патологических очагов препятствует использованию дополнительных средств опоры (костыли, трость и т. п.).

Хирургическое лечение (эндопротезирование, чрескостный внеочаговый остеосинтез, интрамедулярный, накостный остеосинтез, кюретаж опухоли с использованием костного цемента) в комбинированной терапии метастазов в кости играет важную роль в адаптации больных и облегчении проведения им ряда манипуляций. Метод Илизарова достаточно широко применяется в общей травматологии и ортопедии, однако в онкоортопедической практике используется ограниченно. Имеются лишь единичные сообщения применения чрескостного остеосинтеза у больных с патологическими переломами длинных трубчатых костей (Kohno H. 1996 г., Canadell J. 1998 г.).

Касаясь вопроса метастатического поражения позвоночника, можно отметить, что в настоящее время широко применяются следующие виды оперативных вмешательств: декомпрессивные операции, декомпрессивно-стабилизирующие операции со стабилизацией переднего и/или заднего опорного комплекса, как этап паллиативного лечения.

В последнее десятилетие, в онкологической практике при деструктивных остеолитических очагах в позвоночнике широкое применение нашла чрескожная вертебропластика, которую впервые выполнил H. Deramond (1984 г.). Это малоинвазивная методика, выполняющаяся под местной анестезией и заключающаяся в заполнении литических очагов костным цементом под контролем компьютерной томографии и флюороскопии. Основными преимуществами этой методики являются относительная простота выполнения, возможность получения морфологической верификации диагноза, как правило выраженный анальгетический эффект, отсутствие необходимости в восстановительном периоде после операции, возможность начала специального лечения буквально на следующие сутки.

Прогноз при метастазах в кости играет основную роль в формулировании терапевтической концепции. В случае короткой ожидаемой продолжительности жизни пациента следует избегать обширных оперативных вмешательств. Факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом, включают - агрессивный рост первичной опухоли; устойчивость неопластического процесса к проводимому специальному лечению; короткий временной промежуток между лечением первичной опухоли и появлением метастазов; отсутствие рентгенологических признаков склероза кости в области метастаза после специального лечения; множественность метастазов, особенно в сочетании с поражением висцеральных органов (Алиев М.Д. 1998 г., Тепляков В.В. 2000 г.).

Таким образом, сочетание современных подходов в лечении метастатических опухолей длинных трубчатых костей и позвоночника часто позволяет добиться значительного улучшения качества жизни этого тяжелейшего контингента больных.

В этом сообщении представлен опыт хирургического лечения пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей методом чрескостного остеосинтеза и метастатическим поражением позвоночника.

До недавнего времени пациенты с патологическими переломами костей нижних конечностей, как правило, считались бесперспективными и длительное время были прикованы к кровати. Интрамедулярное штифтование, накостный остеосинтез, громоздкие гипсовые повязки зачастую не приносили желаемого результата. Внедрение в онкологическую практику эндопротезирования, чрескостного остеосинтеза и других хирургических методов - радикально изменило ситуацию и позволило значительно повысить качество жизни этого контингента пациентов.

Мы представляем опыт лечения 39 больных первичными и метастатическими опухолями костей, у которых метод чрескостного остеосинтеза был применен для фиксации и коррекции патологического перелома или при его угрозе в процессе комбинированного или комплексного лечения. Это были 13 мужчин и 26 женщин в возрасте от 17 до 70 лет. Гистологическое строение опухолей представлено в табл 9.4.1.

Патологические переломы локализовались в области шейки бедренной кости у 12 больных, в межвертельной области у 7 пациентов, в подвертельной области и проксимальном метадиафизе у пяти (2+3), в диафизе у 6 и дистальном метадиафизе

*Таблица 9.4.1*

| Гистологическое строение опухоли | ПП | Угроза ПП |
|---|---|---|
| 1. Метастазы рака молочной железы | 15 | - |
| 2. Саркома Юинга | 3 | - |
| 3. Метастазы рака почки | **4** | **1** |
| 4. Лимфосаркома | **3** | **1** |
| 5. Остеосаркомэ | **2** | - |
| 6. Метастаз плоскоклеточного рака пищевода | **1** | - |
| 7. Лимфогранулематоз | - | 1 |
| 8. Метастаз рака легкого | 1 | - |
| 9. Злокачественная фиброзная гистиоцитома | 2 | - |
| 10. Метастаз меланомы кожи | 1 | - |
| 11. Метастазы из невыявленного первичного очага | 4 | - |
| ВСЕГО | 36 | **3** |

бедренной кости у 3 больных. У одной пациентки имелся протрузионный перелом вертлужной впадины. Метастатическое поражение шейки плечевой кости было у одного пациента, диафиза и дистального метадиафиза плечевой кости по два больных.

Для чрескостного остеосинтеза использовались аппарат Илизарова, модифицированный стержневой аппарат на базе аппарата Илизарова и стержневой аппарат Вагнера. Средние сроки выполнения остеосинтеза после патологического перелома составили 11 дней (3-30 дней).

Угловая деформация кости с укорочением конечности от 2 до 8 см имелась у 27 пациентов. 19 больным репозиция костных фрагментов и устранение укорочения выполнено интраоперационно, 4-м - путем последующей коррекции и четырем больным не выполнялась.

Специальное лечение начинали на 3-10 сутки после операции. В комплексном и комбинированном лечении больных с патологическими переломами после остеосинтеза применялась лучевая терапия. Для этого в РОНЦ РАМН имени Н.Н. Блохина была разработана специальная программа, апробированная в эксперименте. Лечение проводилось на линейном ускорителе с энергией 15-20 Mev с учетом экранирования тканей деталями аппарата внешней фиксации. Разовая очаговая доза составляла от 2 до 4 гр, а суммарная от 20 до 59 гр.

Девять больных получили лучевую терапию в сочетании с бисфосфонатами. У 2 она сочеталась с внутриартериальной и последующей системной химиотерапией. У 8 пациентов после лучевой терапии проводилась системная химиотерапия. Еще 9 больных помимо химиолучевого лечения в последующем получали лечение гормональными препаратами и бисфосфонатами. Трем больным проведена только системная химиотерапия. По одному больному получили бисфосфонаты, иммунотерапию и только внутриартериальную химиотерапию. Пяти больным специального лечения не проводилось.

Во время и после проведения лучевой и химиотерапии (как системной так и внутриартериальной), а также их комбинаций, осложнений, связанных с проводимым лечением со стороны спиц и стержней используемых аппаратов, и тканей пораженных конечностей, не наблюдалось ни в одном случае.

Результаты. Со 2-10 дня после операции все больные начинали вставать, передвигаясь на костылях и частично нагружая оперированную конечность. У 14 (64%) больных наступила полная консолидация перелома в среднем через 152 дня (102-372 дня). Аппарат был демонтирован. Это были 13 больных с метастазами рака молочной железы, по 2 больных с саркомой Юинга и метастазами рака из НПО, 3 пациента с лимфосаркомой и одна больная с лимфогранулематозом.

Одному пациенту с ЗФГ после 3-х курсов внутриартериальной химиотерапии, через 84 дня после остеосинтеза, выполнена резекция диафиза бедренной кости с замещением дефекта аллотрансплантатом. Трем больным в сроки от 3 до 11 месяцев после чрескостного остеосинтеза патологического перелома на фоне солитарных метастазов рака почки (2) и солитарного метастаза из невыявленного первичного очага (1) после специального лечения, при отсутствии новых очагов поражения - выполнены резекции пораженных фрагментов с замещением дефектов эндопротезами. Одному пациенту с патологическим переломом диафиза плечевой кости на фоне лимфосаркомы после химиолучевого лечения и неоднократных попыток остеосинтеза выполнен чрескостный остеосинтез с подсадкой в область перелома васкуляризированного аутотрансплантата из крыла подвздошной кости. Консолидация перелома наступила через 9 месяцев.

Тринадцать пациентов умерли от прогрессирования заболевания через 1-13 (в среднем 6) месяцев после чрескостного остеосинтеза. Тем не менее определенное

время они могли самостоятельно передвигаться, обслуживать себя, не испытывая сильного болевого синдрома как до остеосинтеза.

Результаты лечения больных с патологическими переломами в зависимости от гистологического строения опухоли представлены в табл 9.4.2.

Сроки наблюдения за выжившими больными после демонтажа аппарата составили в среднем 32 месяца (1,5 - 72 мес).

Инфекционные осложнения в виде воспалительных изменений мягких тканей в области спиц и стержней отмечены у 16 (41 %) больных. Необходимо отметить, что только у двух больных потребовалось перепроведение стержней, в остальных случаях для купирования воспаления было достаточно консервативных мероприятий. Ни у одного больного вследствие инфекционных осложнений не возникло спицевого остеомиелита.

Стойкое ограничение движений в смежных суставах было у 10 (25%) больных. В 7 случаях это связано с длительной иммобилизацией тазобедренного сустава (подвертельные, межвертельные переломы, переломы шейки бедренной кости). У 3 больных ограничение движений в коленном суставе было связано с неправильным проведением спиц в дистальном отделе бедренной кости (без сгибания сустава в момент проведения).

Повторная репозиция патологического перелома была выполнена одной (2,5%) больной.

Анатомо-функциональные результаты в сроки до 1 года изучены у 23 больных классификации Enneking. Причем у 21 пациента оценивалась опорная функция нижней конечности, а у двух - функция верхней конечности.

Анализируя клиническую симптоматику ближайших результатов, необходимо отметить, что все больные были удовлетворены лечением, причем 9 больных оценил результат как отличный, 11 - как хороший, 3 - как удовлетворительный.

Болевых ощущений в области бывшего перелома не испытывали 15 пациенто периодически возникающие боли были у 8 больных.

*Таблица 9-4.2*

| Гистологическое строение опухоли | Живы | Умерли | Всего |
|---|---|---|---|
| 1. Метастазы рака молочной железы | 13* | 2 | 15 |
| 2. Саркома Юинга | 2* | 1 | 3 |
| 3. Метастазы рака почки | 2# | 3 | 5 |
| 4. Лимфосаркома | 1# + 3* | - | 4 |
| 5. Остеосаркома | - | 2 | 2 |
| 6. Метастаз плоскоклеточного рака пищевода | - | 1 | 1 |
| 7. Лимфогранулематоз | 1* | - | 1 |
| 8. Злокачественная фиброзная гистиоцитома | 1# | 1 | 2 |
| 9. Метастаз рака легкого | - | 1 | 1 |
| 10. Метастаз меланомы кожи | - | 1 | 1 |
| 11. Метастаз из НПО | It)+ 2* | 2 | 5 |
| ВСЕГО | 21* + 5#-26 | 13 | 39 |

- аппарат демонтирован, наступила консолидация перелома;

f& - после фиксации перелома и специального лечения выполнено замещение дефекта.

Все 23 больных в течение года оставались на группе инвалидности, присвоенной ВТЭК. Причем у 10 пациентов была II группа инвалидности и у 13 - первая. Шестеро больных после операции трудоустроились. Один продолжал работать в процессе лечения и после него.

В течение первого года после демонтажа аппарата из 23 больных - 18 перешли на полную нагрузку оперированной конечности, из них 11 больных при ходьбе не пользовались дополнительными средствами опоры, 7 - практически постоянно вне дома использовали трость или один костыль. 5 пациентов передвигались с помощью двух костылей или костыля и трости.

Практически не измененная походка сохранилась у 10 пациентов. 8 - прихрамывали. У пяти больных была выраженная хромота.

Что касается оценки функции верхней конечности - у 1 больного отведение в плечевом суставе было на 30е, функция кисти сохранялась полностью. У второй больной с угрозой патологического перелома дистального метадиафиза плеча на фоне лимфосаркомы после демонтажа аппарата в течение года функция конечности восстановилась полностью.

Отличные функциональные результаты (от 100 до 75% по критериям Enneking) получены у 8 больных, хорошие (75-50%) - у 19, удовлетворительные (50-25%) - у 4 пациентов.

Таким образом, показаниями к чрескостному остеосинтезу являются:

- патологические переломы длинных трубчатых костей, когда ожидаема консолидация на фоне специального лечения (метастазы рака молочной железы, лимфосаркома, саркома Юинга);

- этап фиксации патологических переломов для проведения специального лечения с последующим выполнением сохранной операции (эндопротезирование, алло-или аутопластика и т.п.);

- угроза патологического перелома;

- опухоли с высоким риском контаминации по костномозговому каналу в случае применения интрамедулярного штифтования (лимфосаркома, саркома Юинга).

Диссеминированным больным с прогнозируемой короткой продолжительностью жизни, множественными патологическими переломами выполнение чрескостного остеосинтеза не показано.

К преимуществам метода можно отнести его малотравматичность, бескровность. Активизация больного возможна на 2-3 сутки после операции с нагрузкой на оперированную конечность. Метод чрескостного остеосинтеза позволяет сохранить функционирующую конечность, улучшая качество жизни пациентов, и проводить специальное лечение.

107 больных с метастатическим поражением позвоночника, получали хирургическое лечение на базах РОНЦ РАМН, клинических кафедрах травматологии, ортопедии и хирургии катастроф ММА им. Сеченова.

Женщин было 73, мужчин - 34 пациента. Средний возраст больных составил 49 лет (18-75 лет).

Морфологические типы первичной опухоли и локализация поражения представлены втабл 9.4.3.

Стандартная рентгенография дает много ценных сведений для диагностики, однако, информативность метода относительно невелика, особенно в период начальных клинических проявлений. Метастатическое поражение на рентгенограммах не определяется до тех пор, пока участок деструкции не достигнет 1-1,5 см в диаметре. Компьютерная и магнитнорезонансная томографии дают более полную картину поражения

*Таблица 9.4.3*

| Первичная опухоль | Локализация метастазов в позвоночнике | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Шейный отдел | Грудной отдел | Поясничный отдел | Всего |
| Молочная железа | 19 | 10 | 8 | 37 |
| Легкие | 2 | 10 | 5 | 17 |
| Почки | 2 | 4 | 9 | 15 |
| Щитовидная железа | - | 2 | 2 | 4 |
| Простата | 1 | 1 | 4 | 6 |
| Из НПО | 4 | 4 | - | 8 |
| Прочие | 2 | 9 | 9 | 20 |
| Всего | 30 | 40 | 37 | 107 |

позвонков и вовлечения в метастатический процесс спинного мозга, а миелография используется как дополнительный метод дифференциальной диагностики уровня поражения. Преимуществом радионуклидного исследования является возможность одномоментной оценки состояния всего скелета, а также динамики метастатического процесса на фоне специального лечения. Однако изменения, определяемые при сцинтиграфии, могут в ряде случаев носить неспецифический характер. Для морфологической верификации диагноза необходима пункционная биопсия под контролем КТ.

Клиническая картина метастатического поражения позвоночника зависит от скольких факторов:

- морфологической формы опухоли;
- общего соматического статуса больного;
- уровня поражения;
- расположения метастатической опухоли по отношению к спинному мозгу;
- скорости нарастания компрессии спинного мозга и продолжительности компрессионного синдрома;
- особенностей кровоснабжения спинного мозга в области поражения.

Метастатическое поражение позвоночника, проявляющееся неврологической симптоматикой, может быть первым проявлением заболевания примерно у трети больных (Алиев М.Д. 1999 г., R. Coleman 2001 г.).

Неврологическая симптоматика может варьировать от локального болевого синдрома, корешковой боли с объективно выявленным расстройством чувствительности, снижением или исчезновением рефлексов, локальными парезами с атрофией мышц соответственно пораженному корешку, до симптоматики грубой компрессии спинного мозга с развитием двигательных (парезы и параличи), чувствительных, тазовых и трофических нарушений.

В представленной группе больных:

- У 8 имел место корешковый болевой синдром.
- У 18 - парез легкой степени.
- У 41 - парез умеренной степени.
- У 25 - грубый парез или плегия.
- *15 больных не имели четко выраженной неврологической симптоматики*

В настоящее время нами для определения объема хирургического вмешательства используется система оценки, предложенная K. Tomita (2001 г.), включающая в себя критерии, представленные в табл 9.4.4.

*Таблица 9iA*

| Уровень злокачественности первичной опухоли | Баллы |
|---|---|
| Медленный рост опухоли (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной кишки, рак прямой кишки) | 1 |
| Умеренный рост опухоли (рак почки, злокачественные опухоли матки, желчного пузыря) | 2 |
| Быстрый рост опухоли (злокачественные опухоли легкого, печени, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, из невыявленного первичного очага) | 4 |
| Наличие висцеральных метастазов | - |
| Нет висцеральных метастазов | 0 |
| Висцеральные метастазы, которые могут быть удалены хирургически или эмболизированы | 2 |
| Множественные висцеральные метастазы | 4 |
| Костные метастазы | - |
| Одиночные или изолированные спинальные метастазы | 1 |
| Множественные костные или спинальные метастазы | 2 |

Все три фактора суммируются для получения суммы от 2 до 10 баллов. При получении суммы баллов 2-3 предполагается широкая резекция. При сумме баллов 4-5, выполняется краевая или внутриопухолевая резекция. Если сумма составляет 6-7 баллов, то предполагается проведение паллиативного хирургического вмешательства. Большее количество баллов указывало на необходимость поддерживающей неоперативной терапии.

В основе хирургического лечения лежат два основных вида оперативных вмешательств:

- декомпрессивные операции;
- декомпрессивно-стабилизирующие операции.

Декомпрессивные ляминэктомии являются наиболее простыми операциями, выполняемыми на позвоночнике. Они носят ургентный характер и преследуют, как правило, симптоматическую и диагностическую цели. Суть операции заключается в удалении дужек пораженных позвонков, вследствие чего создается декомпрессия спинного мозга.

Выполнение декомпрессивных операций возможно на любом отделе позвоночника с последующей наружной фиксацией жестким или мягким корсетом в зависимости от уровня поражения и количества удаленных сегментов. Однако декомпрессивный эффект ляминэктомии может быть непродолжителен из-за возможной повторной компрессии спинного мозга, обусловленной продолженным ростом опухоли и присоединением постляминэктомиоционной нестабильности, а также сугубо паллиативным характером операции. Следовательно, возможность улучшения результатов хирургического лечения целесообразно искать путем устранения негативных моментов ляминэктомии, т.е. в стремлении к максимальному удалению опухоли и одновременной стабилизации позвоночника на пораженном уровне. Данные требования достигаются с помощью декомпрессивно-стабилизирующих операций. После этих вмешательств значительно улучшается качество жизни больных, возможна ранняя активизация в послеоперационном периоде. Но в то же время эти операции более сложны, травматичны, требуют специального инструмента и аппаратуры. Фиксация может выполняться на заднем или переднем опорных комплексах или, чаще всего, комбинацией их.

Выбор доступа и, соответственно, типа стабилизации при выполнении декомпрессивно-стабилизирующих операций зависит от:

- состояния больного;
- отдела позвоночника;
- планируемого объема оперативного вмешательства;
- локализации поражения;
- наличия мягкотканного компонента;
- морфологического типа опухоли;
- онкологического прогноза заболевания.

При стабилизации заднего опорного комплекса используются стандартный (по линии остистых отростков) или заднебоковой доступы.

При стабилизации переднего опорного комплекса выбор доступа зависит от объема поражения, отдела позвоночника, объема операции, типа стабилизации. На шейном отделе используется передний боковой доступ. На грудном отделе - трансплевральный, на поясничном отделе - забрюшинный или чрезбрюшинный доступы.

Виды оперативных вмешательств у больных с метастатическим поражением позвоночника представлены в табл. 9.4.5.

Полный регресс неврологических нарушений после декомпрессивно-стабилизирующих операций наблюдался у 73 (68%) больных, частичный регресс - у 22 (21 %) больных, стабилизация неврологической симптоматики отмечена у 12 (11%) пациентов.

Послеоперационные осложнения были у 40 (37,4%) больных. Из них: у 24 (22,4%) развилась пневмония, у 6 (5,6%) пациентов тяжесть состояния была обусловлена наличием выраженной неврологической симптоматики и интоксикации, у 10 (9,3%) больных в послеоперационном периоде присоединилась уроинфекция.

Пролежни, пневмония, уросепсис явились причиной смерти 14(13,8%) больных в ближайшем послеоперационном периоде.

Сроки наблюдения за группой пациентов, которым выполнялись декомпрессивные вмешательства, составили от 3 до 47 месяцев (в среднем - 14,5 месяцев), перенесшим декомпрессивно-стабилизирующие операции - от 12 до 47 месяцев (в среднем 21 месяц).

С 2001 года в нашей клинике при остеолитической деструкции тел позвонков различной этиологии стал использоваться новый тип малоинвазивных операций - вертебропластика. Морфологические формы опухолей представлены в табл 9.4.6.

После вертебропластики лучевая терапия на пораженный сегмент позвоночника проведена девяти пациентам. Для этого в РОНЦ РАМН имени Н.Н. Блохина была разработана специальная программа, апробированная в эксперименте. Причем по трое больных имели метастазы рака молочной железы, рака почки и миеломную болезнь.

*Таблица 9.4.5*

| **Виды операций** | **Локализация метастазов (количество больных)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Шейный отдел** | **Грудной отдел** | **Поясничный отдел** | **Всего** |
| Декомпрессивные операции | **12** | **21** | **9** | **42** |
| Декомпрессивно-стабилизирующие операции задним доступом | **-** | **10** | **20** | **30** |
| Декомпрессивно-стабилизирующие операции передним доступом | **21** | **7** | **7** | **35** |
| Всего: | **33** | **38** | **36** | 107 |

*Таблица М.6*

| Морфологическая форма опухоли | Количество больных |
|---|---|
| 1 Метастазы рака молочной железы | **3** |
| 2 Метастазы рака почки | **5** |
| 3 Метастазы рака прямой кишки | **1** |
| 4 Метастазы рака матки | **1** |
| 5 Миеломная болезнь | **3** |
| 6 Гигантоклеточная опухоль | **1** |
| 7 Гемангиома | **5** |
| 8 Туберкулез | **1** |
| Итого | **20** |

РОД составила 2-4 Гр, а СОД 20-24 Гр. В последующем все пациенты получили химио-, гормоно- или иммунотерапию. Необходимо отметить, что ни у одного больного после вертебропластики и последующей лучевой терапии не отмечено каких-либо осложнений со стороны облученного сегмента.

Двум больным с метастазами рака почки после вертебропластики, лучевой и иммунотерапии вторым этапом была выполнена ляминэктомия с транспедикулярной фиксацией пораженного сегмента. Двое пациентов с метастазами рака прямой кишки и рака матки и шесть больных с доброкачественными опухолями находятся под динамическим наблюдением.

Положительные результаты, в виде значительного или частичного уменьшения болевого синдрома, получены у 18 (90%) больных. Время наступления анальгетического эффекта варьировало от 2 до 96 часов. 16 пациентов были активизированы на следующий день, а 4 больных - через несколько часов после процедуры.

После вертебропластики осложнения наблюдались у 2 (10%) больных. У одной пациентки сразу после операции было усиление корешкового синдрома, который частично купирован консервативно. У другой больной во время вертебропластики отмечено попадание костного цемента в позвоночный канал, что повлекло за собой развитие острого компрессионного синдрома. В течение первых суток ей была выполнена декомпрессивная ляминэктомия с удалением фрагментов цемента, компремирующих спинной мозг. В послеоперационном периоде отмечен регресс неврологической симптоматики.

Исходя из вышеизложенного можно сказать, что декомпрессивная ляминэктомия - ургентное хирургическое вмешательство, которое в сочетании со специальным лечением позволяет улучшить качество жизни пациентов.

При поражении шейного, нижне-грудного и поясничного отделов позвоночника необходимо стремиться к выполнению декомпрессивно-стабилизирующих операций. Это позволяет рано активизировать больного, избавить его от постоянного ношения жестких наружных фиксаторов (жесткие головодержатели и корсеты), тем самым значительно улучшить качество жизни.

*Вертебропластики может с успехом использоваться как самостоятельный метод лечения при некоторых доброкачественных опухолях, так и являться этапом в комплексном лечении метастатического поражения позвоночника. Метод позволяет предотвратить компрессию позвонка, частично или значительно уменьшить болевой синдром, в комфортных для больного условиях провести*

*специальное лечение и при необходимости подготовиться к выполнению более радикального вмешательства.*

## Резюме

Таким образом, при метастатическом поражении длинных трубчатых костей и позвоночника активная хирургическая тактика, заключающаяся в расширении объемов операций и внедрении новых методов хирургических вмешательств, является зачастую оправданной и позволяет значительно улучшить качество жизни, а в ряде случаев и продлить ее. Кроме того, оптимизируется степень локального контроля, расширяются возможности специальных методов лечения.

## Литература


1. *Зацепин СТ.* Костная патология взрослых. 2001 г. С. 446-490.
2. *Каллистов В.Е.* Метастатические опухоли позвоночника (клиника, диагностика, лечение). //Дис. канд. мед. наук.-М. -1999.
3. *Махсон А.Н., Махсон Н.Е.* Хирургия при метастатических опухолях костей 2002 г. С 54-96.
4. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. // Грифон. - Санкт-Петербур г. - 1997. - С. 173-190.
5. *Тепляков В.В.* Чрескостный остеосинтез в лечении больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями длинных рубчатых костей. // Дис. док. мед. наук. - М. - 2000.
6. *Трапезников Н.Н., Аксель Е.А.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. // - М. - 1996. - С. 302.
7. *Шугабейкер П.Х., Малауэр М.М.* Хирургия сарком мягких тканей и костей. 1996. С 376-382.
8. *Aliev M., Tepliacov V., Tkachev S., Sinyukov P., Kushlinsky N., Matchak G., Mihina Z., Abbasov F'., Kovalevsky E., Simonov A.* Using of Ilizarov method during combined treatment of bone tumors, complicated by Pathological Fracture (PF). // Meeting of the American and European Muskuloskeletal Tumor Societies -Washington. - DC. - USA. - May 6 - 1998. - P. 259.
9. *Aliev M.D., Procenko A.I., Kallistov V.E., Tomsky M.I., Abbasov F.A., Grushina T.I.* Surgery for Metastatic Spinal Tumors. //Journal of Surgical Oncology. 1999.-P. 196.
10. *Abrams M.L., Spiro R., Goldstein N.* Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases.// Cancer- 1950. - 23. - P. 74-85.
11. *Coleman R.E., Rubens R.D.* The clinical course of bone metastases from breast cancer // Br. J. Cancer/ - 55. - 1987. - P. 61-66.
12. *Coleman R.* Bone metastases from breast cancer and other solid tumors ASCO 2001.
13. *Canadell J., San-Julian M., Cara J., Forriol F.* External fixation in tumour patology. // Cancer medicine / - 1998.
14. *Dijkstra P.D.S.* Pathological fractures of long bones due to bone Metastases. 2001. Chapter 1.
15. *Deramond H.* Percutaneus Vertebroplasty: State of Art 1998.
16. *Fisher B., Ogborne K., Margolese R., Bloomer W.* Neoplasms of the breast // Cancer medicine 3d edition / Ed. by J. Holland et al. Philadelphia: Lea et Febiger. 1993. P 1706-1774.
17. *Martin J.B.* Vertebroplasty: Clinical Experience and Follow-up Results 1999.
18. *Tomita K.* Surgical strategy for Spinal Metastases. SPINE Vol 26, no 3, feb. 1, 2001.

# Глава 5
# Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных

*Р. В. Орлова*

Симптоматическая терапия при лечении онкологических больных имеет целью устранение наиболее тягостных проявлений заболевания, связанных с опухолью или с применением специфической терапии [1]. Нежелательные симптомы не только ухудшают качество жизни больных, но зачастую представляют прямую угрозу для жизни. Одним из наиболее мучительных и опасных являются желудочно-кишечные симптомы, к которым относятся:

- тошнота и рвота;
- икота;
- диарея (реже запоры);
- мукозиты.

Наиболее опасным является их сочетание, приводящие к нарушению водно-электролитного баланса вследствие избыточного выделения жидкости и электролитов со стулом и рвотными массами, нарушенного всасывания в желудочно-кишечном тракте и ограничением приема пищи из-за болей в полости рта и пищеводе. Следствием таких нарушений могут быть кахексия и повышение риска развития инфекционных осложнений, ухудшение результатов специфического лечения [6].

## Тошнота и рвота

Как известно, тошнота и рвота являются одним из наиболее частых симптомов у онкологических больных. Основными их причинами являются [3];

- распространение и рост опухоли в области желудочно-кишечного тракта, печени, центральной нервной системе;
- эметогенная лекарственная цитостатическая терапия;
- лучевая терапия в области желудочно-кишечного тракта, печени или головного мозга;
- терапия препаратами опия;
- опухолевая интоксикация;
- запоры;
- инфекция или септицемия;
- почечно-печеночная недостаточность;
- гиперкальциемия;
- психический фактор.

Для оценки тяжести тошноты и рвоты наиболее удобной является шкала, разработанная Национальным раковым институтом США (NCI). Для оценки тошноты используются следующие критерии:

О степень - тошнота отсутствует,

I степень - незначительно снижена возможность приема пищи,

II степень - значительно снижена возможность приема пищи, но больной может есть,

**III** степень - прием пищи невозможен.

Рвота оценивается согласно следующим критериям:

0 степень - рвота отсутствует,

1 степень - 1 эпизод рвоты на протяжении суток (24 ч),

II степень - 2-5 эпизодов рвоты на протяжении суток,

**III** степень - 6 и более эпизодов рвоты на протяжении суток или необходимость внутривенной гидратации,

IV степень - необходимость парентерального питания или наличие осложнений, требующих интенсивной терапии; коллапс.

Развитие адекватной симптоматической терапии этих симптомов долгое время тормозилось отсутствием четких представлений о механизме возникновения рвоты. Рвота - это сложная реакция организма, в которой принимают участие центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, дыхательная мускулатура и мышцы брюшного пресса. Рвоте может предшествовать тошнота с неприятными субъективными ощущениями, появлением слюнотечения, мышечной слабостью, снижением артериального давления и анорексией.

Возникновение тошноты и рвоты контролируется по меньшей мере несколькими анатомическими структурами [3]. Рвотный центр (РЦ), расположенный в области солитарного пучка продолговатого мозга, получает импульс из:

- хеморецептивной триггерной зоны (ХТЗ), которая локализуется на дне IV желудочка и содержит несколько видов рецепторов: хеморецепторы (Н1 - и Н2-гистаминорецепторы, Е>2-рецепторы, 5НТ3-рецепторы и т.д.), которые реагируют на импульс, формирующийся в зависимости от биохимического состава крови. Трансмиттерами передачи импульсов могут быть допамин, серотонин, гистамин, норадреналин и другие субстанции, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами и реализуют рвотный рефлекс. Такой механизм рвоты характерен при опухолевой интоксикации, уремии, введении цитостатиков;

- прессорорецепторов среднего мозга, раздражение которых возникает при повышении внутричерепного давления;

- интерорецепторов внутренних органов (вегетативные пути);

- рецепторов лабиринта;

- высших отделов центральной нервной системы (лимбическая система).

Таким образом, рвота у больных злокачественными новообразованиями обусловлена либо периферическим, либо центральным механизмом [4].

***Периферический механизм рвоты*** обусловлен раздражением интерорецепторов желудка в связи с инфильтрирующим ростом опухоли, сопутствующими новообразованию воспалительными изменениями слизистой оболочки, механическим перерастяжением органа пищевыми маслами и секретом при стенозе привратника или рубцах в области анастомозов (желудочно-кишечного, пищеводно-кишечного). Кроме того, рвота может быть обусловлена раздражением интерорецепторов глотки, дистальных отделов пищеварительного тракта, а также брюшины вследствие опухолевой инфильтрации и механической непроходимости (полной или частичной на различных уровнях кишечника), метастатического или воспалительного поражения брюшины **[6].**

***Центральный механизмрвотыу*** больных, страдающих злокачественными новообразованиями, связан с разнообразными причинами, из которых важнейшими являются:

- экзогенная (медикаментозная) интоксикация,
- эндогенная интоксикация,
- повышение внутричерепного давления.

**Экзогенная медикаментозная интоксикация** в основном связана с применением цитостатических агентов. Кроме характера и дозы цитостатического препарата, на выраженность тошноты/рвоты влияют следующие факторы: переносимость предыдущих курсов химиотерапии, высокая психоэмоциональная напряженность больного во время лечения, индивидуальные факторы, масса опухоли [7|.

**Эндогенная интоксикация** - это, прежде всего действие продуктов распада опухолевых клеток, появляющихся при выраженных некротических процессах в опухоли на фоне угнетения функции печени и почек. Нередко интоксикация, обусловливающая рвоту, зависит от гиперкальциемии, которая может проявляться при тяжелом метастатическом поражении костей скелета.

Повышение **внутричерепного** давления - еще одна из причин центральной рвоты, которая заключается в развитии внутричерепных опухолей, как первичных, так и метастатических. Наличие объемного процесса в головном мозге обычно всегда ведет к повышению внутричерепного давления, при этом упорная, истощающая рвота может быть первым и единственным клиническим симптомом.

**Психогенные реакции** с тошнотой и рвотой встречаются у онкологических больных гораздо реже, чем у других, что, вероятно, объясняется доминантой диагноза, ожидания исхода лечения и др. В то же время условнорефлекторная рвота на вид, запах определенной пищи или ситуацию, которая ранее вызывала ее (цитостатическая терапия, обстановка, предшествующая инъекциям, и др.), наблюдается отнюдь не так редко [1].

## Лечение тошноты и рвоты

Основными факторами, влияющими на выбор лечебной тактики тошноты и рвоты, являются:

- выявление причины, вызвавшей рвоту
- определение основного механизма развития рвоты.

Для фармакологического воздействия применяются противорвотные препараты, кортикостероиды, седативные препараты и проводятся мероприятия, направленные на коррекцию нарушений, вызванных рвотой.

Значение каждого из этих компонентов симптоматического лечения зависит от конкретной клинической ситуации (табл 9.5.1).

Кроме того, в случае рвоты III или IV степени (по NCI) требуется достаточная гидратация больных в объеме до 1,5-2 л/сут. Исключением является рвота при повышении внутричерепного давления, связанного с развитием как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга. В этом случае лечение может быть эффективным лишь при условии активной дегидратационной терапии, направленной на декомпрессию головного мозга. Эти цели достигаются ограничением приема жидкости, назначением глюкокортикоидов (дексаметазон до 16-20 мг/сут) и введением мочегонных средств осмотического действия (10-20% раствор маннита 2 г/кг). При симптомах выраженного обезвоживания после применения раствора маннита водный баланс восстанавливается капельными инфузиями изотонического раствора NaCl, для улучшения венозного оттока больному придают возвышенное положение, возможно проведение люмбальной пункции.

*Таблица 9.4.1*

**Классификация противорвотных средств**

| Группа препаратов | Механизм действия препарата | Механизм рвоты | Препараты |
|---|---|---|---|
| Холинолитики | Прерывают поток импульсов со слизистой оболочки ЖКТ по афферентным волокнам блуждающего нерва | Периферический | Препараты белладонны (скополамин) Атропин |
| Антихолинергические средства с тропиноподобным действием | Блокада М-холинергических рецепторов | Периферический | Платифиллин Метацин |
| Антигистаминные средства | Блокада Н1-рецепторов гистамина | Периферический | Димедрол, дипразин (пипольфен), супрастин |
| Группа антагонистов допамина: | | | |
| А. Фенотиазины | Сочетают антигистаминное, холинолитическое и допаминблокирующее действие | Периферический Центральный | Этаперазин,тиэтиперазин (торекан), аминазин |
| В.Замещенные бензамиды | Блокаторы ХТЗ и РЦ | Центральный | Метоклопрамид, |
| | | Периферический | примперан, ализаприд |
| С. Бутирофеноны | | Периферический | Дроперидол, галоперидол |
| Кортикостероиды | Неизвестен | Центральный | Дексаметазон, метипреднизолон |
| Бензодиазепины | Уменьшают влияние психогенных факторов, понижают возбудимость коры головного мозга и РЦ | Центральный | Лоразепам, диазепам (седуксен, реланиум) |
| Антогонисты серотонина | Блокада 5-НТЗ-рецепторов | Центральный (экзогенная медикаментозная интоксикация) | Трописетрон, ондансетрон, гранисетрон, доласетрон, итасетрон |

## Патологическая икота

Икота, являясь результатом непроизвольных сокращений диафрагмы, одно из :амых неприятных осложнений, так как приносит больным со злокачественными новообразованиями длительные страдания. Причины возникновения икоты у этой категории больных могут быть следующие [8]:

- прорастание опухоли в область диафрагмы,
- стеноз выходного отдела желудка (растяжение желудка),
- метастазы в печень,
- первичная опухоль головного мозга,
- метастатическое поражение головного мозга,
- уремия,
- раздражение диафрагмы и диафрагмального нерва близлежащими новообразованиями.

Первая помощь при патологической икоте заключается в глоточной стимуляции путем проглатывания сухого кусочка хлеба или небольшой порции алкоголя. Иногда помогает натуживание с закрытым ртом, кратковременные ингаляции $C0_2$, при стенозе выходного отдела желудка - аспирация содержимого желудка. Медикаментозное купирование патологической икоты достигается с помощью следующих препаратов:

- метоклопрамид (церукал, реглан) по 10-20 мг через каждые 6 ч,
- диазепам (седуксен) 10 мг 3-4 раза в сутки,
- аминазин 50 мг внутримышечно 3-4 раза в сутки.

При икоте центрального генеза наиболее эффективен прием внутрь противосудорожных средств финлепсина по 0,2-0,4 г или дифенина 0,1 г до 3 раз в сутки.

При икоте, связанной с метастатическим поражением печени, обосновано кратковременное применение кортикостероидов (дексаметазон 8-10 мг внутримышечно по 2 раза в сутки).

## Задержка стула

Запоры играют не последнюю роль в снижении качества жизни больных со злокачественными опухолями. Застой кишечного содержимого способствует усилению явлений интоксикации, развитию метеоризма, вызывающего боли в животе, тошноты, рвоты, анорексии и кахексии.

Основными причинами возникновения запоров являются:

1) механические:

- стенозирование кишки врастающей в кишечную стенку опухолью органов малого таза;
- стенозирование кишки после лучевой терапии (язвенно-инфильтративные лучевые ректиты) или хирургического лечения;

2) медикаментозная;

- нейротоксическое действие цитостатиков (винкалкалоиды, этопозид, цисплатин),
- систематическое употребление слабительных средств, стимулирующих перистальтику,
- применение наркотических анальгетиков.

3) прочие:

- общее ослабленное состояние больного,
- постельный режим,
- нарушение диеты.

Лечение запора, если оно не обусловлено причинами, требующими хирургического вмешательства, должно начинаться с назначения диеты, содержащей достаточное количество растительной клетчатки, кисломолочные продукты, растительное масло. Кроме того, при общем удовлетворительном состоянии целесообразны прогулки или незначительные физические нагрузки. В случае механических препятствий акта дефекации с хорошим эффектом применяют клизмы с гипертоническим раствором натрия хлорида, растительным маслом. При стойком запоре назначают очистительную клизму (объем жидкости не менее 2 л). Основными противопоказаниями для очистительных клизм являются наличие кровоточащих опухолей кишки и угроза перфораций [9].

Медикаментозные средства, применяемые при запорах, делятся на 4 основные группы, представленные в табл 9.5.2.

Нельзя не остановиться на специальных мерах стимуляции перистальтики кишечника при тяжелых нарушениях моторики кишечника, вызванных цитостатиками. В этих случаях назначение прозерина (0,015 г 2 раза в день внутрь или по 1 мл 0,05% раствора подкожно) с глютаминовой кислотой (0,5 г по 4-6 раз в сутки), витамином В12 позволяет практически всегда добиться стула.

## Диарея

Возникновение поноса у больных со злокачественными новообразованиями крайне редко связано с развитием опухолевого процесса. Однако он может наблюдаться

*Таблица 9.5.2*
**Классификация слабительных средств**

| **Группа препаратов** | **Препарат** | Достоинство | **Недостаток** |
|---|---|---|---|
| Смягчающие каловые массы | Вазелиновое, оливковое, подсолнечное. кукурузное и другие пищевые растительные масла | Безопасны при перфорации. Наименее травматичны с опухолями дистальных отделов | Подавляют всасывание жирорастворимых витаминов. Препятствуют заживлению послеоперационных ран и могут индуцировать кровотечение. Возможно обострение холецистита |
| Увеличивающие объем кала с последующей стимуляцией кишечника | Порошок морской капусты, кофеол | Показаны при атонических запорах | Противопоказаны при кишечной непроходимости, при стенозе пищевода |
| Солевые с осмотическим действием, разжижающие кал | Магния сульфат, окись магния | Используются как «экстренная» мера при нарастающей механической кишечной непроходимости | Способствуют обезвоживанию организма. Противопоказаны при почечной недостаточности (усиливают интоксикацию и электролитные нарушения) |
| Контактные стимуляторы: - дифенил-метановые производные - Содержащие антрахинон | Фенолфталеин, иэафенинБисакодил, сенаде, крушина, плоды жостера | Усиливают перистальтику кишечника, стимулируют интрамуральные нервные сплетения, способствуют быстрому пассажу | Могут спровоцировать болевой синдром, кишечное кровотечение, метроррагию |

при поражении тонкой кишки при лимфогранулематозе, при злокачественных лимфомах, карциноидах, раке ободочной кишки (преимущественно восходящий отдел).

Чаще диарея у больных со злокачественными заболеваниями возникает как осложнение противоопухолевого лечения: оперативных вмешательств (гастрэктомия, колэктомия), лучевой терапии и цитостатической терапии. Лекарственный энтероколит обусловлен прямым токсическим действием цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки и развитием патогенной флоры на фоне, как правило, нейтропенической лихорадки.

Кроме того, другими причинами диареи у этой категории пациентов могут быть обострение сопутствующих заболеваний (хронический анацидный гастрит и энтероколит, дисбактериоз после антибактериального лечения, например, по поводу фебрильной нейтропении).

Симптоматическая терапия диареи у онкологических больных осуществляется с учетом ее конкретного патогенеза и в общем виде заключается в назначении диеты препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника, противовоспалительных вяжущих средств, биологически активных веществ, нормализующих кишечную флору, антибиотиков.

Основы диетического питания - высококалорийная, механически и химически щадящая, бесшлаковая пища с достаточным количством белков и витаминов. Запрещаются соки и фрукты, способствующие бродильным процессам (виноград, персики, абрикосы, груши, сливы). Рекомендуются кисломолочные продукты (кефир, ацидофилин), соки из черной смородины, брусники, черноплодной рябины и пища с богатым содержанием крахмала (бананы, рис).

Одним из общих принципов коррекции диареи является нормализация водно-электролитного баланса и процессов реабсорбции электролитов. Простейшим и эффективным способом регидратации, позволяющим во многих случаях избежать парентерального введения растворов электролитов, является обильное питье смеси, состоящей из

1 чайной ложки поваренной соли, 1 чайной ложки питьевой соды, 4 столовых сахарного песка, 1 стакана фруктового сока на 1 л воды или официального препарата регидрона до 1,5 л в сутки.

В медикаментозном лечении используются препараты, влияющие на моторику кишечника:

- лоперамид гидрохлорид (имодиум, энтеробэн) -4 мг per os, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (не более 32 мг в сутки),
- аттапульгит - 2 г после каждого эпизода жидкого стула.

Кроме того, при наличии болевого синдрома назначаются анальгетики, спазмолитики (но-шпа, палитфиллин, баралгин). Дополнительными средствами лечения диареи могут быть калоформирующие сложные порошки на основе кальция карбоната, настои, отвары вяжущих средств растительного происхождения, биопрепараты (бактерии, бификол, ленекс).

Продолжающаяся более 48 ч диарея требует введения синтетического аналога соматостатина - октреатида (сандростатин) 150 мкг х 3 раза в день подкожно, при присоединении лихорадки - назначение антибиотиков (интетрикс) и проведение инфузионной терапии для компенсации электролитных нарушений, предотвращения гиповолемии и шока.

## Мукозиты

Мукозиты - общий термин для осложнений со стороны слизистых оболочек (стоматит, эзофагит и т.д.). Этот вид осложнений у больных со злокачественными опухолями чаще всего связан с химио-лучевой терапией. Наиболее часто мукозиты наблюдаются при применении доцетаксела, идарубицина, ралтитрексина, 5-фторурацила, тенипозида, капецитабина. Потенциально применение любого цитостатика может привести к возникновению мукозита. Нередко мукозиты протекают с образованием язв, вовлекая в процесс язык, слизистую оболочку щек и губ, дёсны, твердое нёбо. Болевой синдром, сопровождающий стоматит, с одной стороны, доставляет страдания пациенту, с другой - резко ограничивает объем потребляемой пищи и жидкости.

В качестве мер профилактики мукозита, которые можно ожидать с достаточной вероятностью при использовании цитостатиков, рассматриваются [2]:

- полноценная санация полости рта перед циклами химиотерапии,
- криотерапия (рассасывание кусочков льда за 10-15 мин до и во время химиотерапии),
- систематический осмотр слизистой оболочки ротовой полости.

При возникновении мукозита назначается терапия, направленная на купирование и ослабление субъективных симптомов, уменьшения воспаления, репарацию повреждений, профилактику инфекционных осложнений:

- диета с включением в рацион мягкой, теплой, не раздражающей, термически обработанной пищи;
- очищающие средства: 3% раствор водорода пероксида, слабый раствор калия перманганата, раствор натрия бикарбоната, орошение 0,12% раствором хлоргексидина, различных официальных таблеток (фарингосепт);
- заживляющие/обволакивающие средства: яичный белок, разведенный в одном стакане воды, антиоксидант витамин Е, аппликации 2% раствором метилурацила, дерината, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-GSF, лейкомакс) в виде полосканий по 150 мкг в 150 мл воды;

- местные анальгетики: 1-2% раствор лидокаина, раствор анастезина, новокаина.

К другим местным воздействиям можно отнести обработку полости рта маслом шиповника, облепихи, раствором прополиса, витамином В12.

Предметом этой статьи явились основные, наиболее часто встречающиеся желудочно-кишечные осложнения у онкологических больных. Их своевременная профилактика и лекарственная коррекция представляют трудную задачу, которая требует большого терпения,знания и опыта.

## Литература

1. *Гершанович М.Л., Пайкин М.Д.* Симптоматическое лечение при злокачественных новообразованиях. 2-е изд. - М.: Медицина, 1986. - 285 с.

2. *Кондратьев В.Б.* Осложнения химиотерапии рака ободочной кишки и методы их лечения // Практ. онкол. - 2000. - № 1. - С. 31-36.

3. *Ahmedzai S.* Palliative care in oncology: making quality the end point // Ann. Oncol. - 1990.-Vol. 1,-P. 396-398.

4. *Cellerino R., Tumarrelo D., Guidi F. et al.* A randomized trial of alternating chemotherapy vs best supportive care in advanced NSLC // J. Clin. Oncol. - 1991. - Vol. 9. - P. 1453-1461.

5. *MacDonald N.* The interface between oncology and palliative medicine // Oxford Textbook of Palliative Care, 2nd edn (Doyel D., Hanks G.W.C., MacDonald N., eds). - Oxford: Oxford University Press, 1998.-P. 11-17.

6. *Skeel R.T.,Lachant N.A.* Handbook of cancer. Fourth Edition. - Little: Broun and Company, 1995.-740 p.

7. Specialist Palliative Care: A Stattment of Defintions. Ocassional Paper 8. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. - London, 1995.

8. *Staquet M.J., Hays R.D., Fayers P.M.* Quality of Life Assessment in Clinical Trials. - Oxford: Oxford University Press, 1998.

9. WHO Expert Committee, Cancer Pain Relief and Palliative Care 1990. Technical Report Services 804. - Geneva: WHO, 1990.

# Глава 6
# Неотложные состояния в онкологии

*С.А. Проценко*

Неотложные состояния в онкологии могут быть связаны:

- с проведением инструментальной диагностики, особенно в поздних стадиях заболевания;
- с лечением;
- с наличием сопутствующей патологии;
- с распространением опухолевого процесса.

Ургентная ситуация может возникнуть и как первое проявление злокачественной опухоли.

## Компрессия спинного мозга

Компрессия спинного мозга - тяжелое и частое осложнение онкологического заболевания. Ранний диагноз и быстрое начало лечения являются решающими факторами предотвращения повреждения функции спинного мозга, характеризующегося парезами/параличами и/или нарушением деятельности органов малого таза.

## Этиопатогенез

У онкологических больных сдавление спинного мозга может быть обусловлено метастазами в эпидуральное пространство, повреждающим действием костными фрагментами, интрамедуллярными метастазами, смещением позвонков и гематомой в субдуральном пространстве спинного мозга [3].

Метастазы в эпидуральное пространство спинного мозга являются наиболее частой причиной его компрессии у онкологических больных. Поражение эпидурального пространства происходит различными путями. Типичным вариантом является метастаз в тело позвонка с последующей инвазией переднего эпидурального пространства. Наиболее часто это бывает при метастатическом раке молочной железы, раке легкого, предстательной железы, почки, опухолях желудочно-кишечного тракта [4]. Паравертебральные опухоли могут проникать в спинномозговой канал путем непосредственного распространения через межпозвоночные отверстия. Этот путь является типичным для лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз). Гематогенные метастазы в эпидуральное пространство или вещество спинного мозга наблюдаются редко.

Принципиально сдавление спинного мозга может наблюдаться на любом уровне [4], однако чаще бывает на уровне грудного отдела (70%), реже - поясничного (20%) шейного (10%).

Клиника компрессии спинного мозга характеризуется тетрадой клинических симптомов:

- болями;
- слабостью;
- дисфункцией вегетативной нервной системы (нарушением функции тазовых органов);
- нарушением чувствительности.

Наличие любого из этих симптомов может свидетельствовать о компрессии спинного мозга [7, 17].

Боль локальная или по типу радикулярного синдрома является первым симптомом у 95% больных с опухолевым процессом в эпидуральном пространстве.

Болевой синдром опережает появление других симптомов на несколько недель или месяцев [2, 3]. Локализация боли обычно соответствует уровню опухолевого поражения позвоночника. Иногда такового соответствия не наблюдается, и боль может отмечаться как выше, так и ниже области сдавления спинного мозга.

Болевой синдром обусловлен растяжением или сдавлением периостальных рецепторов или компрессией позвонка, а также растяжением нервов. Боли могут усиливаться при кашле, чихании, потягивании и в положении на спине, но могут быть отраженными, что существенно затрудняет диагностику.

Прогрессирующая мышечная слабость наблюдается у 76% больных с компрессией спинного мозга и чаще проявляется жалобами на тяжесть и "одеревенение" нижних конечностей, их "волочение" при ходьбе.

Дисфункция вегетативной нервной системы отмечена у 57% больных в виде острых или постепенно нарастающих нарушений функции органов малого таза. Этот симптом является одним из наиболее тяжелых проявлений компрессии спинного мозга и является неблагоприятным фактором.

Нарушение чувствительности (парестезии, анестезии, ощущения холода) отмечают 51% больных.

Тщательный опрос пациентов и внимательное обследование позволяют установить время начала компрессии спинного мозга и ее уровень [2].

При поражениях спинного мозга выше уровня ThXII-LI, как правило, развивается клиническая картина, которая включает мышечную слабость в нижних конечностях, потерю чувствительности, нарушения функции тазовых органов и сексуальные расстройства. Сдавление спинного мозга каудальнее ТЫ сопровождается нижней параплегией или парапарезом с сохранением функции верхних конечностей. Если компрессия происходит выше CV, то развивается тетраплегия и тетрапарез.

При поражении дистальной части спинного мозга наблюдаются симметричные боли в перианальной области с ранней потерей чувствительности в области промежности. Компрессия в области cauda equina (между LI и SI,II), как правило, проявляется асимметричными, сегментарными нарушениями двигательного и чувствительного характера в нижних конечностях.

Потенциально смертельным осложнением метастатического поражения шейных позвонков является подвывих в атланто-аксилярном сочленении. Метастазы во II шейный позвонок ведут к патологическому перелому "зуба" позвонка и частичному смещению, в результате которого возникает сдавление шейных сегментов спинного мозга, сопровождающееся остановкой дыхания.

Большинство больных с метастазами в верхние шейные позвонки жалуются на болевые ощущения в верхних отделах шеи, усиливающиеся при поворотах головы, с возможной иррадиацией в плечо или лопатку. Боль в области шеи, спазм околопозво-

ночных мышц, ограничение движений в шейном отделе позвоночника - постоянные нарушения к моменту установления диагноза. При распространении процесса появляются слабость в нижних конечностях, потеря равновесия, несостоятельность сфинктеров прямой кишки и мочевого пузыря, головокружение, дизартрия, затруднения при глотании.

## Диагностика компрессии спинного мозга

- Неврологическое и физикальное обследование [9]: перкуссия позвоночника, оценка двигательной и сенсорной слабости, пассивное сгибание шеи, подъем выпрямленной ноги, ректальное обследование (оценка тонуса сфинктера), "булавочная" проба от пальцев стопы до головы для установления уровня чувствительности.
- Рентгенографическое исследование. При рентгенографии в прямой проекции характерные изменения тел позвонков на уровне компрессии спинного мозга выявляются у 91 % больных с эпидуральными метастазами.
- Радиоизотопное исследование костного мозга.
- Компьютерная томография позвоночного столба с введением контрастного вещества.
- Магнитно-ядерно-резонансная томография с контрастированием обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью для определения компрессии спинного мозга и является стандартом для его диагностики [7, 9, 10].

## Лечение компрессии спинного мозга

Как только диагноз ясен, необходимо начать лечение, так как нередко выраженная слабость в течение нескольких часов может перейти в необратимую параплегию.

Неотложные мероприятия.

- Иммобилизация позвоночника, если таковой не было, с помощью жесткого щита, специальных ортопедических корсетов, воротников.
- Назначение кортикостероидных гормонов, способствующих уменьшению отека спинного мозга (высокие дозы дексаметазона по следующей схеме: однократное введение 20 мг дексаметазона внутривенно с последующим применением препарата перорально по 8 мг (16 таблеток) в сутки первые 10 дней, затем по 4 мг (8 таблеток) в сутки в течение 2 нед, затем - поддерживающая доза по 2 мг (4 таблетки) постоянно. Некоторыми авторами [18] предлагается использовать следующий режим введения дексаметазона: 100 мг препарата внутривенно болюсно в первые сутки и в последующем - введение дексаметазона по 4 мг внутривенно через каждые 6 ч.
- Параллельно с дексаметазоном назначаются мочегонные, препараты калия, средства, улучшающие мозговое кровообращение (кавинтон), сосудистые препараты (трентал).

За последние годы проведено большое количество исследований с целью оптимизации лечения больных с синдромом компрессии спинного мозга. Однако вопрос лечебной тактики остается нерешенным, особенно в части, касающейся выбора между оперативным лечением и/или лучевой терапией.

- Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения этого осложнения и позволяет добиться положительного лечебного эффекта в 30-50% случаев [2, 3, 5].

Показания к лучевой терапии:

- наличие радиочувствительной опухоли (рак молочной железы, рак предстательной железы, множественная миелома, нейробластома);
- клинические признаки стабильности позвоночника;
- противопоказания к оперативному лечению.

Лучевая терапия может быть проведена больным с множественными очагами компрессии или медленным течением синдрома компрессии спинного мозга.

- Хирургическое лечение сохраняет свое значение. Стандартной операцией считается декомпрессионная ламинэктомия. Некоторыми исследователями предлагаются операции резекции тел позвонков с последующим их протезированием синтетическими тканями или укреплением металлическими пластинками [2, 3, 5].

Показания к хирургическому лечению можно сформулировать следующим образом[8, 13]:

- клинические признаки нестабильности позвоночника;
- сдавление нервных стволов вследствие прямого распространения опухоли расположенной паравертебрально;
- солитарный очаг поражения при отсутствии прогрессирования других очагов;
- непереносимые боли, требующие наркотических анальгетиков в больших дозах;
- нечувствительные к лучевой терапии опухоли;
- относительно удовлетворительное общее состояние больного и ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес.

- Химиотерапия может быть проведена в качестве первой линии для опухолей, чувствительных к цитостатикам (лимфопролиферативные заболевания, миелома, рак молочной железы, рак предстательной железы) и в случае, когда нельзя проводить ни лучевую терапию, ни оперативное лечение.

## Синдром верхней полой вены

Синдром верхней полой вены (СВПВ) - неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены. В последнее время это состояние встречается несколько чаще в связи с увеличением числа больных раком легкого, который является основной причиной данного состояния [3].

СВПВ - наиболее употребительный термин, которым принято обозначать патологию.

### Этиопатогенез

Причиной развития СВПВ являются три основных патологических процесса:
- сдавление вены извне;
- прорастание стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

К злокачественным опухолям, которые наиболее часто (80-90%) осложняются СВПВ, относятся следующие [3, 5]:

- неходжкинские лимфомы, чаще диффузные крупноклеточные или лимфобластные с локализацией в переднем средостении;
- рак легкого, особенно правосторонний;
- метастатические формы рака молочной железы, яичка, желудочно-кишечного тракта;
- саркома, особенно злокачественная фиброзная гистиоцитома;
- меланома.

Среди других причин, приводящих к СВПВ, следует отметить:

- инфекционные заболевания; туберкулез, сифилис, гистиоплазмоз;
- тромбозы (травматические, спонтанные или вследствие вторичного поражения сосудов средостения);
- ятрогенные причины;
- идиопатический фиброзный медиастинит;
- сердечно-сосудистая недостаточность;
- загрудинный зоб.

Клиническая картина СВПВ связана с повышением внутрисосудистого венозного давления в зонах, венозный отток из которых в норме дренируется через верхнюю полую вену или образующие ее безымянные вены. Замедление скорости кровотока, развитие венозных коллатералей, симптомы, связанные с основным заболеванием, являются компонентами СВПВ. Выраженность различных признаков СВПВ зависит от скорости развития патологического процесса, уровня и степени сдавления просвета верхней полой вены и адекватности коллатерального кровообращения.

## Клинические проявления и данные объективного обследования

- Клиническое течение СВПВ может быть острым или медленно прогрессирующим.
- Жалобы больного крайне разнообразны: головная боль, тошнота, головокружение, изменение внешности, осиплость голоса, кашель, дисфагия, боли в грудной клетке, затрудненное дыхание, одышка, сонливость, обмороки, судороги.
- При физикальном обследовании обнаруживаются наиболее характерные признаки СВПВ: расширение, набухание вен шеи, грудной стенки и верхних конечностей, отек лица, шеи или верхнего плечевого пояса, цианоз или полнокровие лица (плетора), тахипноэ [3, 5].

## Диагностика

- Для диагностики СВПВ может быть достаточно данных клиники и физикального обследования.
- При отсутствии морфологического диагноза необходимо проведение всех возможных исследований для верификации патологического процесса: цитологическое исследование мокроты, бронхоскопия с биопсией и цитологическим исследованием смывов из бронхов, медиастиноскопия с биопсией, биопсия лимфатического узла, стернальная пункция и т.д.
- Рентгенография грудной клетки в прямой и боковых проекциях и томография показаны всем больным в случаях неотложных состояний или с подозрением на нарушение проходимости верхней полой вены. Рентгенологическое исследование позволяет

выявить патологический процесс в средостении, степень его распространения и определить границы для последующей лучевой терапии.

- Компьютерная томография с контрастированием позволяет уточнить контуры опухолевого процесса, степень поражения лимфатических узлов средостения [3].

- Допплеровское ультразвуковое исследование сонных или надключичных вен может оказать помощь дли дифференциальной диагностики между тромбозом и обструкцией извне [3].

- Не рекомендуется введение радиоконтрастных или других веществ в вену пораженной конечности ввиду высокого риска экстравазации. Однако в редких случаях проводят флебографию для выявления локализации и степени нарушения проходимости верхней полой вены. Флебография оказывается полезной для дифференциальной диагностики сосудистого и внесосудистого характера поражения, решения вопроса об операбельности, определения протяженности пораженного сегмента.

## Лечение

- Оптимальное лечение зависит от причин, вызвавших СВПВ, и скорости развития симптомов прогрессии [14, 15].

- В острой ситуации лечение можно начинать, не имея точного морфологического диагноза. Экстренные симптоматические мероприятия направлены на спасение жизни больного, они необходимы, чтобы обеспечивать поступление воздуха в легкие, ликвидировать непроходимость верхней полой вены и сдавление органов средостения. Кроме покоя, возвышенного положения, кислородотерапии, иногда могут потребоваться трахеостомия, интубация, введение противосудорожных средств. Показано применение диуретиков (фуросемид, маннитол) и кортикостероидов. Рекомендуется введение гидрокортизона от 100 до 500 мг внутривенно с последующим снижением дозы каждые 6-8 ч с учетом клинической картины [5] или назначение преднизолона 60-90 мг внутривенно, затем по 40-60 мг в сутки перорально.

- Лучевая терапия крупными фракциями является высокоэффективным методом лечения СВПВ, особенно при немелкоклеточном раке легкого. Эффективность ее достигает 70-90% [3]. Облучение грудной клетки должно начинаться как можно раньше. Проведение неотложной лучевой терапии требуется при дыхательной недостаточности (в том числе стридорном дыхании) или при наличии симптомов со стороны центральной нервной системы [5].

- Химиотерапевтическое лечение в качестве первой линии предпочтительнее проводить при наличии опухолей, высокочувствительных к цитостатикам (лимфопролиферативные заболевания, миелома, герминогенные опухоли, рак молочной и предстательной желез) [8, 13].

- Комбинированная терапия (химиотерапия и лучевая терапия) показана при мелкоклеточном раке легкого, лимфопролиферативных заболеваниях. Однако одновременное проведение химиотерапии и лучевой терапии часто связано с увеличением числа осложнений (дисфагия, нейтропения) [3], поэтому предпочтительнее поэтапная комбинированная терапия (сначала лечение цитостатиками, а затем облучение или наоборот).

- Лечение антикоагулянтами или фибринолитическими препаратами показано при тромбозе вены. Но эти препараты не должны назначаться стандартно, за исключением тех случаев, когда на флебографии диагностируется тромбоз верхней полой вены или отсутствуют признаки улучшения при лечении другими методами.

## Гиперкальциемия

Гиперкальциемия у онкологических больных - наиболее частое угрожающее жизни нарушение метаболизма, как правило, обратимого характера, возникающее при распространенных злокачественных опухолях.

### Этиопатогенез

Гиперкальциемия с наибольшей частотой встречается при следующих опухолях И, 9]:

- немелкоклеточный рак легкого (преимущественно плоскоклеточный с большими опухолевыми массами);
- рак молочной железы;
- рак почки;
- рак яичников;
- множественная миелома;
- опухоли головы, шеи;
- лимфопролиферативные заболевания (при лимфогранулематозе - у пожилых больных с большими очагами поражения или при Т-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности);
- новообразования с неизвестной локализацией первичной опухоли [4, 9];
- солидные опухоли с метастазами в кости, преимущественно литического характера [2].

### Механизм развития гиперкальциемии

Известны два механизма развития этого осложнения [1-3]:

- локальная метастатическая деструкция кости;
- генерализованный остеолиз, обусловленный выделением опухолью некоторых гуморальных факторов (парагормонподобный белок).

В обоих случаях наблюдается усиление костной резорбции.

Непосредственная локальная инвазия костной ткани опухолевыми клетками, активированными остеокластами, стимулирует высвобождение кальция в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек. Костная резорбция усугубляется цитокинами и другими факторами, которые продуцируются инвазивными опухолевыми клетками. Наиболее часто этот механизм гиперкальциемии наблюдается при миеломной болезни, раке молочной железы.

Гуморальная гиперкальциемия наблюдается у больных раком легкого и почки, у которых могут отсутствовать метастазы в костях. В этом случае клиническая картина соответствует гиперпаратиреоидизму, и удаление или регрессия первичной опухоли под действием цитостатической терапии приводит к исчезновению гиперкальциемии. Главной причиной развития этого состояния является остеолиз и усиленная почечная реабсорбция кальция вследствие продукции опухолевой тканью паратгормонподобного белка (РТНгР). Отмечено, что опухолевые клетки с экспрессией РТНгР, чаще метастазируют в кости, чем в другие органы и ткани.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия приводят к нарушению реабсорбции натрия и воды, вызывая полиурию ("кальциевый диурез"), соответственно снижается объем циркулирующей крови и межтканевой жидкости. Возникает замкнутый круг: гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что, в свою очередь, уменьшает

степень клубочковой фильтрации, а это нарушение вызывает повышение реабсорбции кальция в проксимальных отделах почечных канальцев. Усугубляют состояние обезвоживание и частые рвоты.

## Клиника и диагностика

Клиническая картина гиперкальциемии включает в себя изменения со стороны различных органов и систем:

- общие симптомы - обезвоживание, слабость, усталость, снижение массы тела, жажда;
- центральная нервная система - головная боль, гипофлексия, проксимальная миопатия, апатия, заторможенность, психические нарушения, судороги, спутанность сознания, кома;
- желудочно-кишечный тракт - анорексия, тошнота, рвота, запоры, кишечная непроходимость, панкреатит, метеоризм, увеличение желудочной секреции и секреции пепсина;
- сердечно-сосудистая система - брадикардия, гипотония, короткий QT-интервал, широкий зубец Т, пролонгированный PR-интервал, аритмия, асистолия;
- мочевыделительная система - полиурия, азотемия, почечная недостаточность, кома.

Если не проводится коррекция гиперкальциемии, последовательно развивается дегидратация (уменьшение объема внеклеточной жидкости), почечная недостаточность, кома и смерть. В случае адекватного лечения этого осложнения и последующей профилактики рецидивов больные могут жить в течение многих месяцев и даже лет [2].

Наличие или отсутствие клинических симптомов и степень их выраженности мало зависят от степени гиперкальциемии. Возможно и бессимптомное течение осложнения.

В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке крови выше 2,9-3,0 ммоль/л. Тяжелой принято считать гиперкальциемию 3,7 ммоль/л или выше. Это требует неотложного лечения. Когда уровень кальция становится равным 3,7-4,5 ммоль/л или выше, развивается кома и остановка сердца.

Следует отметить, что гиперкальциемии часто диагностируется несвоевременно или не устанавливается вообще, так как клиницисты склонны трактовать многие симптомы (слабость, заторможенность, диспепсические расстройства, анорексия) как проявления прогрессирования онкологического заболевания.

## Лечение

Каждый случай гиперкальциемии требует неотложных мероприятий [6].

Больные с гиперкальциемией требуют постоянного мониторинга показателей;

- гемодинамики;
- диуреза;
- водного и электролитного баланса;
- центрального венозного давления;
- креатинина, мочевины крови.

Проводимая терапия включает восстановление объема циркулирующей крови (рстидратация) и фармакологическую коррекцию гиперкальциемии путем повышения экскреции кальция и блокирования костной резорбции.

Многими авторами предложена следующая схема лечения [1, 5, 6, 9]:

- регидратация: введение изотонических растворов (3-6 л 0,9% раствора натрия хлорида в сутки или 300-400 мл в час каждые 3-4 ч). Желательно поддержание центрального венозного давления на уровне 10 см водн. ст.;
- мочегонные препараты на фоне проводимой регидратации при удовлетворительных гемодинамических показателях с поддержанием диуреза 150-200 мл/ч. Предпочтение отдается "петлевым диуретикам" - фуросемид по 20-40 мг внутривенно каждые 2-4 ч;
- кортикостероиды- преднизолон 40-100 мг внутривенно каждые 8 ч (или эквивалентные дозы дексаметазона, гидрокортизона) в зависимости от клинического течения с последующим применением препарата внутрь по 15-30 мг в сутки. При раке молочной железы не отменяется гормонотерапия антиэстрогенами;
- бисфосфонаты (клодронат, памидронат, ибандронат) - вводятся внутривенно капельно после первых этапов регидратации. Эффективность бисфосфонатов, по данным разных авторов [13, 16], колеблется от 60 до 95%. Клодронат (бонефос) вводится в дозе 1500 мг в сутки или по 300 мг в течение 4 ч с 1-го по 5-й день каждые 3 нед. Возможно последующее длительное применение препарата в дозе 1600 мг в сутки в капсулах. Памидронат (аредия) используется в дозе 60-90 мг, ибандронат (бондранат) - по 2-4 мг в виде 4-6-часовой внутривенной инфузии. Доза препаратов определяется в зависимости от тяжести гиперкальциемии. Активность бисфосфонатов начинает определяться через 24-48 ч, а максимальный ответ регистрируется через 72 ч после введения [5]. В обычной практике этот отсроченный эффект бисфосфонатов малозаметен, так как маскируется лечебным эффектом применяемой гидратации. Как правило, уровень кальция сыворотки начинает повышаться через 4-5 нед, что требует повторного введения препарата;
- кальцитонин (миокальцик) - полипептидный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы, способствует торможению резорбции кости остеокластами и увеличению почечного клиренса кальция. По данным литературы, гиперкальциемия при злокачественных опухолях поддается временному контролю под действием кальцитонина у 75-90% больных [3]. Активность кальцитонина начинает проявляться в первые часы после введения [5], что становится перспективным для достижения быстрого клинического эффекта. Однако активность кальцитонина непродолжительна, препарат вводится по 4-8 МЕ/кг внутримышечно каждые 6-12 ч.

## Синдром распада опухоли

Лечение противоопухолевыми агентами приводит к гибели клеток и влечет за собой высвобождение большого количества продуктов распада опухоли. В протоплазме клеток содержится много калия, фосфора, пуринов и других веществ, которые наводняют межклеточные пространства после лизиса клеток злокачественной опухоли. Такое внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способность организма к их выделению, что, естественно, приводит к острому нарушению электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Синдром распада опухоли - ургентное состояние, характеризующееся развитием лактат-ацидоза и электролитных нарушений [8]:

- гиперурикемии;
- гиперкалиемии;

- гиперфосфатемии;
-гипокальциемии.

## Этиопатогенез

Чаще синдром распада опухоли наблюдается в следующих случаях:
- быстро пролиферирующие опухоли с наличием большого объема опухолевое массы [4];
- острые лейкозы;
- лимфомы высокой степени злокачественности;
- некоторые солидные опухоли [11].

Электролитный дисбаланс приводит к нарушениям со стороны многих органов систем (сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной). Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, выпадение ее в осадок в собирательных почечных трубочках, лоханках, мочеточниках сопровождается острой мочекислой обструкцией мочевыводящих путей, что и является основным фактором в патогенезе азотемии. У пациентов с синдромом распада опухоли достаточно быстро развивается почечная недостаточность и при несвоевременном лечении осложнение может привести к летальному исходу.

## Клиника

Клиническая картина складывается из симптомов электролитных, кислотно-щелочных нарушений. Для синдрома распада опухоли характерны следующие основные симптомы:
- со стороны нервной системы: нарушение сознания (вплоть до комы), парестезии, тетанические, эпилептиформные судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, аритмия, фибрилляция желудочков, диастолическая остановка сердца, ЭКГ-признаки: высокий Т-зубец, сглаженный Р-зубец, расширение комплекса QRS, удлинение интервала Q-T;
- со стороны желудочно-кишечного тракта: спазмы гладкой мускулатуры, кишечная непроходимость;
- со стороны мочевыделительной системы: азотемия, почечная недостаточность.

## Профилактика и лечение синдрома распада опухоли

- Перед началом химиотерапии по поводу лейкозов, лимфом или солидных опухолей с большим объемом опухолевой массы необходимо рекомендовать обильное питье, прегидратационную терапию в течение 24-48 ч, введение аллопуринола по 300 мг/сут в течение нескольких дней.
- Во время проведения химиотерапии желателен мониторинг диуреза, гемодинамики, содержания в сыворотке крови мочевой кислоты, креатинина, калия, кальция, фосфора, ЭКГ, коррекция любых метаболических нарушений [5, 9].

## Гиперфосфатемия

При средней степени - прием гидроксида алюминия в дозе 300-600 мг.
При тяжелой степени - введение раствора 0,9% натрия хлорида в объеме 1000-3000 мл, гемодиализ.

### Гипокальциемия

Прием препаратов кальция пероралью. Парентеральное введение раствора 10% хлорида или глюконата кальция по 5-10 мл в течение 10 мин или инфузия в течение 20 мин. В случае острой гипокальциемии с выраженной тетанией - введение кальция глюконата 10% раствора 20-40 мл в течение 10-15 мин, затем инфузия кальция глюконата 10% раствора 60 мл на 500 мл изотонического раствора. Слишком быстрое введение может вызвать ощущение жара, сердцебиение или даже коллапс. Обязателен мониторинг содержания в сыворотке крови кальция каждые 4-6 ч.

### Гиперкалиемия

Необходимо прекратить поступление препаратов калия в организм. В неотложных ситуациях показаны следующие лечебные мероприятия.

1. Инфузия кальция глюконата 10% раствора 10—30 мл (при отсутствии дигитализации) внутривенно в течение более 2-5 мин.
2. Введение 50 мл 50% раствора глюкозы внутривенно с добавлением 10 ЕД цинк-инсулина внутривенно в течение более 5 мин.
3. Инфузия раствора 4,2-8,4% NaHC03 200-300 мл. При резком метаболическом ацидозе доза увеличивается.
4. Препарат Kay-Exalate (ионно-обменная смола 25,0-50,0 г внутрь, запить 50 мл 70% раствора сорбитола, или 50,0 этого препарата в прямую кишку в 20% растворе сорбитола.
5. При нарушении функции почек - перитонеальный диализ или гемодиализ.

### Гиперурикемия

Лечение включает прием аллопуринола по 600-900 мг/сут в течение нескольких дней под контролем содержания мочевой кислоты в крови, гидратационную терапию, введение диуретиков. В тяжелых случаях: при повышении содержания мочевой кислоты в сыворотке крови более 20 мг/100 мл и признаках азотемии целесообразно проведение гемодиализа.

## Литература

1. *Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А.* Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение // Практ. онкол. - 2000. - № 2. - С. 43-45.

2. *Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А.* Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. - СПб., 1997. - С. 180-181,197-200.

3. *Ярбо У.Д., Борнстейн Р.С.* Срочная медицинская помощь в онкологии. Пер. с англ. - М., 1985. - с. 49-75, 196-243.

*A.Abeloff M.D.* Clinical oncology, 2nd ed. - New York: Churchill Livingstone, 1999.

5. *Abraham J., Allegra C* Bethesda handbook ol clinical oncology. - Philadelphia (USA), 2001. - P. 483-493.

6. *Bilezikian J.P.* Management of acute hypercalcemia // New Engl. J. Med. - 1992. - Vol. 326.-P. 1196-1203.

7. *Boogerd W., van der Sandle J.J.* Diagnosis and treatment of spinal cord compressio malignant disease // Cancer Treat. Rev. - 1993.-Vol. 19.-P. 129-150.

8. *Byrne T.N.* Spinal cord compression from epidural metastases // New Engl. J. Med. - 1992.-Vol.327.-P. 614-619.

9. *DeVita V.T., Hellman S., Rosenber G.A.* Cancer: principles and practice of oncology, 5th ed. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

10. *Djulbegovic B., Sullivan DM.* Decision making in oncology: evidence-based management. - New York: Churchill Livingstone, 1997.

11. *Fleming D.R.,Doukas M.A.* Acute tumor lysis syndrome in hematologyc malignancies // Leuk Lymphoma. - 1992. - Vol. 8. - P. 315-318.

12. *Gucalp R., Therlault R., GUI J. etal.* Treatment of cancer-associated hypercalcemia: double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone// Arch. Int. Med. - 1994.-Vol. 154.-P. 1935-1944.

13. *Loblaw D.A., Laperrlere N.J.* Emergency treatment of malignant exradural spinal cord compression: an evidance-based guideline / / J . Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 1613-1624

14. *Ostler P.J..Clarke D.P., WatkinsonA.F.et al.* Superior vena cava obstruction: a modern management strategy // Clin. Oncol. - 1997. - Vol. 9. - P. 83-89.

15. *Patel V., Jgwebe T., Mast H. et al.* Superior vena cava syndrome: current concepts o management // New Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 92. - P. 245-248.

16. *Ralston S.H., Gallacher S.J., Patel U. etal.* Comparison of three intravenous bisphospho nates in cancer-associated hypercalcemia / / Lancet. - 1989. - Vol. 2. - P. 1180-1182.

17. *Talcott J.A., Stamper P.C., Drislane F.W. et al.* Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes // Support Care Cancer. - 1999. - Vol. 7.-P. 31-38.

18. *Vecht C.J., Haaxma-Relche H., van Putten W.L. et al.* Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic exradural spinal cord compression / / Neurology. - 1989. - Vol.39.-P. 1255-1257.

# Глава 7
# Психические изменения у онкологических больных

*А. В. Гнездилов*

О наличии выраженных изменений в психике онкологических больных свидетельствует множество фактов:

1)отказы от операций и лечения,

2) реактивные состояния в виде тревоги, депрессии, негативных и агрессивных реакций,

3) суициды, расстройство взаимоотношений в семье и на работе,

4) наличие скрытой, а порой и явной канцерофобии среди значительной части населения и в первую очередь среди родственников и знакомых пациентов,

5) расстройства на фоне органических, метастатических, интоксикационных изменений в головном мозге и другие.

Среди основных факторов, влияющих на психику как пациента, так и его родных, необходимо выделить следующие:

- фатальный характер диагноза, несмотря на успехи онкологии;
- калечащие операции и лечение;
- отсутствие гарантий против возникновения рецидивов и метастазов;
- наличие в 80% случаев выраженного болевого синдрома при отсутствии гарантий достаточного обезболивания;
- широко распространенное среди обывателей представление о заразности ракового заболевания.

Изменения в психике пациентов, а также близких им людей, проходят несколько стадий.

1. Шоковая стадия, когда негативная информация о наличии заболевания, а порой и прогноза, обрушивается на больного.
2. Стадия отрицания, вытеснения информации.
3. Стадия агрессии.
4. Стадия депрессии.
5. Стадия примирения, принятия своей судьбы.

Из органических поражений головного мозга наиболее часто встречаются расстройства сознания. Они классифицируются обычно следующим образом: I. Расстройство по типу утраты сознания (оглушение, сопор, кома). II. Расстройство по типу измененного сознания:

- делирий, наличие измененного сознания с выраженным обилием галлюцинаторных переживаний (вторичного бреда и искаженного восприятия окружающего с нарушением ориентации в окружающем и сохранением ориентации в себе);
- онейроидное расстройство сознания с двойной ориентировкой в окружающем - частичная ориентация в реальности с одновременным присутствием сновидных, галлюцинаторных переживаний и восприятий;
- аментивное расстройство сознания с потерей ориентации, как в себе, так и в окружающем, отсутствие контакта, непонятная речь;
- сумеречные расстройства сознания.

Среди сумеречных расстройств сознания выделяют:

- амбулаторный автоматизм - сознание сужено, переживание иной обстановки и ситуации;
- трансстремление к перемещению при наличии измененного сознания;
- снохождение (лунатизм).

Терапия расстройств психики определяется принципами паллиативной медицины, где учитывается стадия заболевания, перспективы для больного и улучшение качества жизни. Сюда входит:

1) терапия средой (природа, дом, окружение родных, пробуждение духовности);

2) терапия присутствием с принципом разделения боли и проблем больного между ним и врачом;

3) индивидуальная терапия - рациональная терапия, суггестивная терапия, групповая терапия;

4) арттерапия с переключением внимания больного на креативные способы регулирования внутреннего мира и т. д.

Терапия психотических вариантов изменений в психике с наличием расстройств сознания имеет соматогенную направленность. Это дезинтоксикационная терапия, это назначение гормонов при явлениях отека мозга и назначение нейролептиков для снятия возбуждения, тревоги. Чаще всего мы пользуемся галоперидолом, аминазином, седуксеном. Кстати, следует упомянуть и амитриптилин, который наряду с его антидепрессивным воздействием применяется при нейропатических болях, некупирующихся наркотиками. Тут же применяются препараты, купирующие болевые пароксизмы (имеется в виду финлепсин). В упорных случаях целесообразна консультация психиатра.

В дальнейшем мы хотели бы осветить психологические проблемы в хосписной службе. Паллиативная медицина, на принципах которой построен хоспис, приходит на смену радикальной с того момента, когда все средства использованы, эффекта нет, и перед больным встает перспектива смерти. В основе паллиативной медицины лежит;

- забота о субъективном состоянии пациента,
- уход за ним,
- возможность взять под контроль все симптомы его болезни и в первую очередь боли, будь они физические или психические.

Принципы паллиативной медицины нацелены на поддержание качества жизни. При этом цель на излечение больного отсутствует, физиологические функции больного поддерживаются с целью создания качества его жизни.

Философия хосписной службы включает в себя следующие положения:

1) смерть - естественный процесс, который, как и рождение, нельзя ни ускорять, ни также и тормозить;

2) паллиативный подход создает условия не для легкой смерти, но обеспечивает качественную жизнь до конца;

3) качество жизни обеспечивается умелым контролем за симптомами.

## Психологические проблемы в хосписной службе. Проблемы больных

### I.Заболевание

Вероятно, основной проблемой для пациента является его заболевание, которое своей необратимостью и тяжестью порождает массу психологических реакций.

Чаще всего они наблюдаются в рамках невротических нарушений, хотя порой и психотического уровня.

Представления о болезни не всегда соответствуют реальности, тем более, что, в известной степени, сами врачи не дают полноценной информации. Путаная, щадящая информация со стороны родственников смешивается с памятными больному случаями из жизни его знакомых с подобным заболеванием. В конечном итоге лишь небольшой процент населения реально понимает свою ситуацию, течение процесса, близкие и далекие перспективы. Соответственно, давая ту или иную информацию, необходимо проверить насколько представления больного совпадают с понятиями медработника, будь-то врач или медсестра. Однако и в данном случае нет гарантии объективности. Логика терапевта здесь встречается с аффективной логикой пациента. Оптимистическая или депрессивная установка больного субъективизирует оценку ситуаций в сознании пациента и то, что мы получаем, будет результатом «кривой» логики.

Те переживания своей болезни, что мы видим в хосписе, порой не новы для пациента. Часто он уже испытал многое, впервые столкнувшись с онкологическими учреждениями, пройдя этапы диагностики, лечения и т. д. Мы уже говорили, что среди населения бытует мнение о фатальности «рака» и сам диагноз является нередко в ореоле «приговора» смерти без оговоренного срока. В результате у больных возникает целая серия психогенных реакций, в которых надежда и отчаяние сменяют друг друга, порождая то депрессию, то апатию, то тревогу, то эйфорию в зависимости от особенностей личности пациента, силы и тональности переживаний. Довольно часто лейтмотивом звучит навязчивая тема обреченности, неизбежного конца «это должно случиться, от этого никуда не уйти, не спрятаться». И когда приходит завершающая стадия болезни, она актуализирует сроки и запускает целый комплекс чувств и мыслей, которые уже формировались и раньше.

Конечно же, встречается и значительный контингент больных, чьи «прозрения истины» возникают уже в хосписе. Для них проблема осложняется не только узнаванием диагноза, но и прогноза. Тем не менее, психологический механизм восприятия негативной информации примерно одинаков. Шоковая стадия, короткая и сильная, сменяется стадией отрицания, вытесняя ситуации. Она свидетельствует о неготовности перенести удар и адаптироваться к стрессу. «Врач ошибается, надо перепроверить его информацию». Порой вспыхивает надежда на «чудо» и пациент спешит к экстрасенсу или в церковь. Проходит время и тревога, возникшая в момент шока, переводит пациента в стадию агрессии. Все тот же страх лежит в ее основе, но его легче пережить в активном состоянии, ища причину, виновного. Следующая фаза - депрессии. Она включает не только переживания собственного отчаяния, тоски, бесперспективности, но и ощущение вины перед родственниками, чью жизнь они нарушили заботой о себе.

Проходит еще время и часто с помощью психотерапевтических воздействий больной переходит в стадию примирения со своей судьбой, фазу принятия. Впрочем, динамика реакций на заболевание и близящийся исход не означает завершения. Вслед за примирением с судьбой, вновь может вспыхнуть жажда жизни, и пациент, с которым вы уже все проговорили до конца вплоть до деталей желаемого погребения, вдруг возвращается к вам и спрашивает: «А, кстати, когда Вы меня лечить начнете?». И ваша позиция должна согласовываться с позицией больного. Если ему необходима надежда, не отнимайте ее. Нет нужды выдумывать самому и лгать, но достаточно не перечить, оставить пациента в той установке, в которой ему в данный момент легче пребывать.

Поскольку мы заговорили об информации о болезни, то следует продолжить эту тему. Итак, принцип правды, как бы горек он не казался, но должен соблюдаться,

если пациент реально хочет знать, что с ним. Предвидя возражения, заметим один факт - мы судим о больном со своих позиций здоровых людей. Эта позиция исходит порой из собственных страхов и представлений. Но «страус, прячущий голову в песок, чтобы не видеть опасности», отнюдь не идеальный и не единственный вариант поведения.

Будем исходить из той предпосылки, что человек обладает способностью получать не только вербальную информацию, но и трансситуационную. Столько словесной лжи вокруг пас, но мы можем ориентироваться в мире, потому что слышим не только «что нам говорят», но и «как нам говорят». Не к любому человеку мы обратимся в толпе, чтобы узнать путь или время. Наши инстинкты, наши чувства на страже реальности... Итак, трудно себе представить, чтобы человек, умирая, оставался в полном неведении о том, что с ним происходит. Можно вспомнить пример 16-летнего мальчика, который попросил из вполне обеспеченной семьи взять его в хоспис, объясняя это тем, что в глазах родителей видит, как они его оплакивают, «заживо отпевают». Таким образом, мы приходим к выводу, что нас можно обмануть лишь в том случае, если мы это позволяем, то есть хотим быть обманутыми. Но и в этой ситуации мы должны уважать выбор пациента. Итак, вопрос сводится к тому, как дать больному информацию, чтобы не слышать его внутреннюю психологическую защиту?

1. Мы уже говорили, что очень часто внутренний мир пациента находится под прессингом родных, которые проецируя свои страхи на пациента, заставляют его играть роль оптимиста, упрямо дожидающегося «завтрашнего» улучшения и выздоровления. С первых же контактов с семьей необходимо поставить их перед фактом, что вы должны служить в первую очередь пациенту, который находится в «здравом уме» и, разумеется, имеет свои права на жизнь и на полноценную информацию о ней. Той же позиции служения, а не навязывания своих условий, вы ждете и от семьи. Предупредив родственников, вы можете более свободно общаться с пациентом.

2. Психологически верным будет найти время и специальное место для беседы с больным о столь жизненно важных для него проблемах. Это специальное время будет определяться не вами, а пациентом, так как вы должны будете вместе с ним переживать следствия негативной информации. Место необходимо найти там, где никто не мог бы вам помешать. Если мы требуем тишины в театре, то, понимая значимость не только каждого слова, но и тона в вашей беседе, необходимо создать для нее идеальные условия. Речь идет о жизни и мелочами нельзя пренебрегать, ибо можно случайным, непродуманным движением психологически убить его. Не лишним будет привести пример из практики, который свидетельствует об этом. В онкологическом институте молодой врач во время перевязки послеоперационной раны, непроизвольно поджал губы и слегка закатил глаза. Пациентка очень доверяла врачу и во время перевязки следила за выражением его лица, пытаясь оценить свое состояние по его реакции. Вернувшись в палату, она стала плакать. Соседям объяснила, что врач, открыв рану, изменился в лице, поджал губы и закатил глаза. Из этого она поняла, что ее состояние безнадежно. К вечеру у нее развился инфаркт, и она скончалась.

3. Разумеется, пациент должен испытывать доверие к тому, кто вступает с ним в диалог, чтобы дать правдивую информацию. В хосписе нет приоритета в этом случае за лечащим врачом. Каждый пациент, обладая своими характерологическими особенностями, может выбрать для себя любого из персонала, к кому испытывает симпатию и доверие. Потому к беседе с больным должен быть готов любой человек из персонала. Понимание того, что хочет пациент, и готовность к совместному переживанию «информации на двоих», поможет в успешней беседе.

4. Вступая в диалог, нужно в первую очередь дать сольному активную позицию, а самому занять место слушателя. Иногда пациенту необходимо «выплеснуться»,

но всегда нужно помнить, что он внимательно наблюдает за вашей реакцией. И даже если вы не произнесли ни слова, это может быть истолковано как подтверждение позиции пациента.

5. На вопросы пациента, что с ним происходит, что за болезнь или что его ждет, нельзя спешить с ответом. Первое, что вы должны понять, не провоцирует ли больной вас, желая получить ожидаемый ответ, а вовсе не истину. Для этого существует метод контрвопроса.

Например:

- Скажите правду, что у меня и насколько это серьезно? - спрашивает пациент.

- А почему вы задаете этот вопрос? Что вы сами думаете об этом? Что вы подразумеваете под серьезностью и как вы сами оцениваете свои силы? - следует ответ.

Вопросов можно задать достаточно много, но из ответов вы должны понять мотив пациента, узнать правду. Если пациент высказывается в оптимистическом духе, вы не станете разубеждать его. Можно согласиться с его точкой зрения, не подтверждая ее. Например: «Возможно, ваше мнение имеет основание. Кто как не вы способны оценивать свои силы». В этом случае вы не прибегаете к обману, вы лишь соглашаетесь с возможностью существования определенной точки зрения больного. И в дальнейшем он не сможет обвинить вас в обмане. Доверие к вам не пошатнется, так как «свои карты вы оставили при себе».

Если же вы видите, что пациент действительно ждет правдивой информации, он же сам и скажет о своем диагнозе и ожидаемом прогнозе. При этом ваша задача проконтролировать, что пациент понимает под словами рак, опухоль, злокачественные новообразования, метастазы и т. д.

6. Важным моментом в информировании больного является не давать всю истину сразу. Растяжка во времени, с открытием правды по частям, помогает пациенту созреть к полноте истины. Опять же чуткая связь с больным позволит вам заметить, когда для него достаточно информации. Следующий раз беседа будет еще более откровенной и приближенной к истине. Порой, когда пациент находится в полном неведении, начинать надо с понятия новообразования, в следующий раз появляется понятие опухоли, затем злокачественной опухоли и, наконец, рак, метастазы и т. д.

Самыми тяжелыми бывают случаи двойной ориентации пациента - в диагнозе и прогнозе. Неверная информация, полученная от хирургов, порой порождает крайне тяжелые недоумения. «Я твой рак вырезал, теперь у тебя нет рака», - заявляет врач, и последующие объяснения в хосписе не принимаются пациентом. Он твердо верит в то, во что ему хочется верить.

Следует сказать, что информация о болезни и прогнозе зачастую не обсуждается с больными. Мы уже говорим о способности человека прочесть информацию через ситуацию, а не путем слов. Значительную роль играет и так называемый язык тела, которым пользуются сотрудники. Специфика повышенного внимания и готовность откликнуться на любую просьбу приводят больных в недоумение. Дурной стереотип обычных медицинских учреждений, где пациент запуган и вынужден обо всем просить, если не сказать выпрашивать внимание персонала, по контрасту с хосписной службой так ярко свидетельствует об особом подходе. И нередко пациенты сами догадываются о том, чем вызвано это милосердие, что за люди им служат и что за специфика учреждения, в которое они помещены.

7. Вернемся к беседе с пациентом. Контакт с ним должен быть максимально тесным. Медработник должен видеть лицо больного, в беседе применять паузы, представляя пациенту проявлять активность. Слушая пациента, поддерживать его, употребляя междометия или повторяя его последние слова. Идеальным является существование

физического контакта. В момент дачи информации медработник берет за руку пациента или касается его плеча. Тогда аффективный негатив разделяется на двоих. Фактически происходит следующее. «Да, положение безнадежное, но вы не останетесь одни. На всем пути, который Вас ожидает, мы (хосписная служба вкупе с родственниками) будем с Вами и облегчим любые трудности». Психологический момент, что в присутствии кого-либо, особенно врача, медсестры, родных, боль и страдания переносятся легче, работает неукоснительно. Заканчивая этот абзац, хочется подчеркнуть, что истинно гуманные отношения с больным как раз и требуют, чтобы не оставлять его одного. Если медработник присутствует при рождении, то и конец жизни должен быть обеспечен присутствием его, ибо врач, медсестра, санитарка не просто работники медслужбы, но и друзья пациента, сострадающие ему в его страданиях.

## II. Проблема пребывания в хосписе

Мы уже говорили о стадиях переживания больными своей ситуации, включающие:
- шоковую реакцию в виде страха, тревоги, отчаяния,
- стадию отрицания, надежды, вытеснения,
- стадию агрессии,
- стадию депрессии,
- стадию принятия.

И в рамках той или иной стадии строятся или разрешаются связи между самими больными, между пациентами и их родственниками.

Понятие дома, осуществляемое хосписом, базируется на межличностных взаимоотношениях.

1. Наиболее значимыми являются отношения больных с персоналом. Взять простейший вариант. Лежачий больной должен в присутствии других сходить на горшок, или пациент, не контролирующий работу тазовых органов, вдруг оказывается мокрым или грязным. Присовокупите к этому ночное время и палату тяжелобольных, чей сон и так достаточно проблематичен. И каков должен быть психологический заряд «нянечки», которую хочется назвать «нянюшкой», когда ее приход вносит покой и умиротворение в самые болезненные переживающие души. Нет ни грубости, ни осуждения, лишь понимание и сочувствие.

Хотелось бы развить эту тему. В конце своей жизни беспомощный, страдающий человек как бы возвращается в положение ребенка. Даже физически он смотрит на подходящих к нему людей снизу вверх. Персонал же несет на себе функцию родителей, ухаживающих за своими детьми. Мы всегда щедры на ласку ребенку, даже не предполагая, кем он вырастет. Сколь же желательно увидеть в том или ином старике его внутреннего ребенка. Ребенка, которому страшно затеряться среди других, ребенка, испытывающего потребность во внимании, любви, снисходительности к его слабостям. Нередкое обращение к персоналу, как и «мамочке» или «отцу» не всегда свидетельствует о «склерозе»... Проблема возвращения в детство может прочитываться как эмоциональная поддержка памяти, черпающая силу в первых впечатлениях, приобретенных в семье.

Понимающий и входящий в роль персонал предопределяет психологический климат в палате и также, как дети индуцируются в своем поведении и чувствованиях взрослыми, так и больные следуют примеру персонала. И в этом аспекте так важен момент прихода пациента в хоспис и его первый контакте персоналом. Если больного встречают у дверей с улыбкой, если его не только спрашивают об имени, но и представляют

где, что находится и как вызывать к себе сестру, то это уже то начало, которое есть «половина всего дела».

2. Тем не менее встречаются ситуации межличностных взаимоотношений среди больных в палате, которые не могут корригироваться. Вовремя среагировать на ситуацию и прервать «борьбу характеров» переводом больных в другие палаты - это позволяет регулировать психологический климат в среде хосписа.

Взаимоотношения между пациентами много сложнее, чем может показаться на первый взгляд. Наряду с общежитейскими проблемами, возникают глобальные переживания. За фасадом обычных передряг по поводу включения или выключения радио или телевидения стоит часто страх приближающегося конца и мысли о том, «больно ли умирать?». Проблемы сна возникают достаточно часто и связаны со страхом «умереть во сне», с мыслями о некоторой тождественности сна и смерти. Болезненная чуткость к ситуации чьей-нибудь смерти чередуется с тайным интересом к самому моменту умирания или «последнего сна». Больные часто просят не только не вывозить умирающего в другую палату, но и не закрывать его ширмой. В этом прочитывается, помимо сострадания, любопытство. Не имея опыта смерти, пациенты «примеряют на себя чужую смерть». Возможно, в ситуациях нередких «групповых» смертей, когда разом умирают за сутки несколько больных, проявляется и тесная взаимосвязь пациентов друг с другом. Во всяком случае, момент психологической индукции нельзя исключить.

3. Взаимоотношения пациентов с родственниками нельзя переоценить, столь значим для них приход близких и их внимание. Зависть к тем, кого посещают часто, сочувствие в случаях формальных или отстраненных отношений. Сложность чувств вины и прощения, когда необходимость простить включает в себя и процесс «самому быть прощенным». Человека держат связи с близкими и их разрешение может заметно облегчить уход. Динамика чувств с близкими людьми, с которыми предстоит расставание, носит волнообразный характер. Поначалу родственники испытывают прилив любви и заботы о близком. Зачастую возникает попытка огородить родственника от «знания смерти». Этот прессинг любви заставляет пациентов, испытывающих те же чувства, подчиняться. Затем наступает недовольство, усталость и бунт. Негатив болезни присоединяется к негативу отношения к родным. Близость конца примиряет, возникают партнерские отношения, где страдают и пациенты, и их родственники, они становятся во главу угла. Взаимосочувствие и понимание возрождают любовь и ценности семьи. Родственник перестает руководствоваться лишь своими чувствами и отдает приоритет пациенту. Последний же ощущает свою ответственность за остающегося жить и старается передать ему самое важное, что он вынес из жизни. Достойно уйти, «не раздавив своей смертью жизнь семьи», одна из благороднейших задач пациента, диктуется уже не умом, а самой мудростью, которая открывается в минуты его прощания с близкими.

В рамках этой темы следует отметить, что понятие завещания, выходит за рамки простых распоряжений о наследстве. Само поведение умирающего может являть собой своеобразие завещания, так как является примером, моделью для близких. Мужество, позволяющее преодолеть себя и подарить хотя бы улыбку или привет близким, или слабость и отчаянное цепляние за жизнь остаются в памяти и повторяются в свой черед теми, кто разделял последние минуты уходящего. В этом нет никакой мистики, как и в том, что дети часто повторяют сюжет своих родителей. Возвращаясь к проблеме завещания, укажем еще на одно чувство - это ложный стыд, присутствующий в отношениях родных и уходящего. Да, мы согласны, что разговор о завещании несет на себе весть о возможно близкой смерти, но, сталкиваясь со следствиями умолчания, сохранения приличий, хотим открыть «обратную сторону медали».

Вот один из многих примеров. Двое пожилых супругов рассорились по какому-то пустяку и развелись. Прошел месяц и, забыв обиды, они снова соединились. Идти в ЗАГС и регистрироваться вновь они постеснялись, решив, что проживут и так. В скорости жена заболевает раком и попадает в хоспис. Муж оберегает жену от «тяжелых» предчувствий. Советы заговорить на тему о завещании и смерти отвергаются. Наконец, женщина умирает. Муж, вернувшись домой, не может попасть в квартиру, так как расторопные чиновники, зная, что он выписан с площади жены, опечатали квартиру. На счету у покойной большая сумма денег, но иона уже прибрана «государством». Муж не имеет денег, чтобы похоронить жену, и она отправляется в анатомический театр, как «невостребованная». В свете этого и подобных случаев хотелось бы пересмотреть вопрос о «стыдливости», еще не столь давно пропагандируемый как образец «приличного» поведения.

Момент позитивности завещания можно проиллюстрировать еще одним примером. Молодая женщина 40 лет заболела раком молочной железы и оказалась в хосписе. Семья запрещала говорить ей правду, и она узнала истину о своем положении лишь за день до смерти. У нее был 15-летний сын от первого брака и, тревожась за его судьбу, она стала лихорадочно писать ему письмо. «Дорогой мой сыночек, прости меня, что я умираю. Я не думала, что не сумею тебя вырастить до самостоятельного возраста, но ты должен знать, что я всегда любила тебя и гордилась тобой, что ты не куришь, не ругаешься, что у тебя доброе сердце. Как я хочу и верю, чтобы ты всегда оставался таким...» Письмо она не успела дописать, но полученное сыном, оно стало для него подлинным завещанием, путеводной звездой в его жизни.

Таким образом, последние слова умирающих становятся необычайно значимыми для живых, и сам процесс прощания приобретает глубочайший духовный смысл, как для тех, так и для других.

Интересно отметить, что завещания умирающих часто составляются с позиций продолжения жизни. Разумеется, трансформированной, но именно жизни. Помня, что в пожеланиях реализуются сокровенные установки людей, нельзя не удивляться их последним распоряжениям. Весь драматизм удавшейся или неудавшейся судьбы бывает вложен в завещание.

«Не хороните меня на кладбище. Сожгите и урну закопайте под березкой на моем садовом участке». Пожилая женщина перед смертью пригласила всех своих знакомых и друзей. Всем раздала подарки и просила помнить о себе. Сыну оставила распоряжение - урну с прахом бросить в море на дно Коктебельской бухты в Крыму, которая была ее любимым местом.

И, конечно же, стремление быть похороненными рядом с родителями идет рядом с теми же установками, которые заставляют нас в минуты боли звать «маму». Сама земля обретает особый смысл, родной, если в ней погребены предки. Неспроста эмигранты готовы платить огромные деньги, чтобы их похоронили на Родине.

Как видно, человек в своем завещании обустраивает свою посмертную ситуацию и это облегчает и скрашивает его последние минуты.

## III. Проблема умирания

Ориентация только на жизнь оставляет в стороне или в небрежении вопросы смерти. Как часто люди полагают, что важно прожить подольше, сохраняя здоровье, а умереть поскорее, незаметнее, избежав страдания. И в конечном счете это рассуждение сводиться к тому, что если хорошо прожил, то неважно, как и где ты умрешь. Культ счастья, пропагандируемый в нашей жизни, отстраняет положительный смысл

страданий. А он есть и не зря народная мудрость ценит то счастье, что выстрадано, а не просто «свалилось с неба». Только у постели умирающего можно понять, как важно лежать не на земле, а на белой простыне, как важен комфорт для изболевшегося тела, как не безразлично быть окруженным близкими, любящими людьми. «Конец - делу венец», - гласит старая пословица. И действительно, последние мгновения жизни по своему содержанию, по своей ценности, по переживаемому итогу едва ли не самые важные за все существование человека на земле. Процесс ухода очень сложен и нередко реальной смерти предшествует психологическая. Она складывается из того понятия, которое называется «разрешением на смерть».

Помимо предчувствий, идущих из подсознания и анализа своих сил, больной оценивает реакцию окружающих. Рядом со сновидениями, когда больные видят умерших родственников, ангелов или знамения, появляются уставшие, озабоченные лица родных, серьезные взгляды медперсонала. Больные прочитывают без слов информацию о близящемся конце. Для него необходимо особое разрешение, согласие родных, персонала, ухаживающего за ним, часто необходимо участие священника. Наконец, больной должен разрешить самому себе умереть. И только тогда, когда актуальным становится понятие чистой совести, вот когда прощание становится синонимом прощения. Неоплаченные долги, неотпущенные грехи, непрощенные обиды мешают спокойному уходу. Прошлое возвращается и, становясь настоящим, не разрешает случиться будущему. Порой долгая и тяжелая агония, исполненная психотических переживаний, воплощает эту борьбу за «не так прожитую» жизнь.

Все фазы, вновь и вновь чередуясь, протекают в сознании от вытеснения до депрессии, пока фаза примирения и согласия с судьбой не разрешает борьбу и ставит точку. Конечно же, вышеописанное только схема. Стандартов как в жизни, так и в смерти нет, если человек становится свободен. А он действительно освобождается... Взять хотя бы в качестве примера страх. Всю жизнь мы проводим со страхом. Страх родителей, неодобрения общества, потери работы, социальное положение, страх не быть любимым и т.д. В конечном счете все это проявление страха смерти. Но, когда она уже за спиной, когда она уже неотвратима, страх исчезает вместе с надеждой на спасение. И неожиданно для многих является опьяняющее чувство свободы. Свобода от страха может быть сравнима лишь со свободой от страданий, свободой от изношенного тела. Тогда человеческий дух расправляет свои крылья.

5. Мы хотели бы отметить еще, что понятие «дома» как фактора, стабилизирующего психику, включает в себя понятие близости, контакта между людьми, живущими «под одной крышей». Можно трактовать стремление «умереть дома» с психоаналитических позиций. Человек зарождается в матке и, завершив жизненный круг, возвращается обратно. Дом как символическая матка обеспечивает безопасность и поддержку при деструктивных процессах.

В этом аспекте у многих пациентов нередко возникает проблема одиночества, которую должен решать хоспис, будучи эквивалентом дома.

Само чувство одиночества, оторванности от семьи, общества, жизни порождается еще на первых стадиях заболевания. Мы уже упоминали о стрессирующем психогенном факторе, каким является диагноз рака. Пациент ощущает себя обреченным, подчас заклейменным страшным заболеванием, которое делает его изгоем в привычной среде дома или работы. В свою очередь, одиночество способствует депрессивным переживаниям и взаимодействие с подобными же больными в хосписе не всегда снимает тяжесть с души, хотя судьба отметила не только их одних. В рамках депрессивных чувств пациенты часто видят в заболевании своеобразное наказание за неправильную жизнь, а порой винят судьбу в несправедливости и жестокости.

Альтернативой одиночеству может быть только тесный эмпатический контакт с родными и персоналом.

Неизвестность в завтрашнем дне, чувство утекающего времени, сомнения в смысле жизни заставляют пациента искать психологическую опору. Такие же переживания обуревают часто и семью.

И опять главным звеном хосписа является персонал, который создает комфортный психологический климат.

6. В основе психологического климата лежат физический, эмоциональный, интеллектуальный и духовный контакты.

**Физический** предполагает максимальную совместимость с пациентом от начального знакомства, которое сопровождается рукопожатием, до последующих соприкосновений. Они проявляются в так называемом языке тела.

Допустим, легкое прикосновение руки может передать и чувства, и симпатии, и доверительность, и одобрение, но также и остановить больного от напрасного выплеска, успокоить тревогу, переключить внимание.

Важно находиться в едином временном и пространственном поле с пациентом. Тогда отпадает необходимость долгих объяснений. Ты начинаешь понимать не то, что говорит или делает собеседник, а как он говорит или делает, идет считывание и обмен трансситуационной информации. Для этого не нужно специального образования. Ребенок спокойно засыпает на руках матери. Она думает, что вот теперь можно сходить в магазин. Тут же дитя ее просыпается, начинает плакать, словно прочло ее мысли. Собака угадывает часто ваш взгляд и бежит к двери, виляя хвостом и ожидая прогулки. Вот примеры физического контакта. Прикосновение к умирающему особенно важно в онкологической клинике и хосписе. Незнание этиологии рака нередко направляет больных к самоизоляции, так как они чувствуют себя «заразными» или «смертниками». Жест прикосновения может купировать ложные комплексы самобрезгливости или ожидания подобного чувства у окружающих. Приобщение пациента к своему полю может заметно растянуть чувство времени и это, порой, самый большой подарок, который мы можем дать уходящему человеку. Даже во время коматозного состояния «держание за руку» помогает больному справиться со страхами.

**Эмоциональный контакт** зиждется на чувстве симпатии. В этом случае мостик строится не от себя к больному, а от него к себе. Настроенность не на «подать себя», а выслушать и принять другого создает почву для общения. Вместе **с** этим должно быть понимание ситуации больного, сочувствие и доброжелательность.

**Интеллектуальный контакт** подразумевает одинаковое с собеседником пропитывание тех или иных понятий и слов. Лет десять назад на экране промелькнул документальный фильм, в котором режиссер останавливал людей на улице и просил произнести вслух перед объективом одно только слово - «любовь». И вот люди совершенно поразному проявляли себя. Ключевое слово раскрывало их полностью. Одни произносили его цинично, другие - с печалью, третьи - мечтательно и т.д. Контроль за правильным пониманием друг друга создает предпосылки для полноценного контакта.

**Духовный контакт** наиболее редкий, включает в себя чувство понимания и любви. Литературным прообразом его могут быть персонажи Толстого и Достоевского в минуты полного принятия и прозрения друг друга.

Говоря о важности человеческой среды, нельзя не упомянуть и о природе. Где, как не на природе, успокаивается душа. Что еще, кроме леса, озер, рек, полей или неба, способно утешить наши волнения и тревоги. Чьи чувства так же искренни и без остатка готовы принадлежать нам, как те, что дарят нам наши домашние животные.

Учет к использованию всех этих факторов в хосписе помогает в создании m логической атмосферы «дома».

7. Важность вышеперечисленных моментов подтверждается существованием нередких суицидов среди онкологических пациентов. Казалось бы, парадоксально, будучи на тонущем корабле, искать смерти, но если мы всмотримся вглубь проблемы, то, возможно, согласимся с фактами. Возможность суицида для человека, находящегося в состоянии отчаяния, всегда довольно высока. Не потому ли так ожесточенно ведутся споры о том, говорить ли больному правду о диагнозе. Первая протестная реакция медика обычно опирается на довод - «а если он совершит суицид*... В самом деле, на диагностическом периоде онкологические больные, впервые сталкиваясь с диагнозом рака, в состояние шока готовы к суициду. И если мы прибавим к этому числу пациентов, отказавшихся от операции и лечения, даже после открытия правды, то не есть ли это люди, чью позицию иначе как суицидальной не назовешь. Только это пассивный суицид «ожидания» естественного конца после отказа от активной борьбы за жизнь.

На этапах лечения в онкологической клинике суицидальные тенденции снижаются, но в момент выписки, когда пациент возвращается домой инвалидом, с теми или иными дефектами, которые нарушают его социальнобытовую адаптацию, вновь отмечается подскок суицидов. И здесь мы отмечаем прямую зависимость, чем более калечащая операция, тем скорее возможность развития суицидных тенденций. Например, резекция прямой кишки с протягиванием и экстирпация с выводом кишки наружу дают статистику суицидов один к трем (1:3).

Проблемы адаптации порой упираются и в невежество, но от этого они не становятся менее острыми. У нас на памяти пример больной с раком молочной железы. Больная после удачной операции поспешила домой. Не имея собственной семьи, она посвятила себя служению семье брата и воспитывала его детей. У порога ее встретила жена брата: «Ты с ума сошла, если идешь в наш дом. Ты же раковая и тебе не жалко принести болезни к моим детям?» Больная ушла и бросилась под электричку. Не менее драматичны суициды больных в далеко зашедших стадиях болезни.

Отчаяние по поводу того, что болезнь все-таки их победила, страх уже не смерти, а страданий, нежелание своей беспомощности, отнимать силы родных и близких, порой заставляет больных просить медиков сделать им «смертельный укол». Когда они получают категорический отказ, то сами совершают самоубийство, чаще всего, накопив «нужную дозу лекарств». К нашему стыду, мы редко фиксируем эти суициды. Их можно обозначить как «анонимные». Ни районный врач, ни семья не заинтересованы в чиновничьих разбирательствах. Диагноз рака верифицирован, и от вскрытия можно отказаться. В причинах смерти стоит основное заболевание. К числу подобных случаев мы могли бы отнести и больных, которые отказываются от еды. Подробный опрос часто выявляет, что пациенты желают уйти поскорей, не обременяя себя лишними страданиями, а семью заботами.

Заканчивая эту тему, подчеркнем тот факт, что наиболее тягостным в этой ситуации является отсутствие гарантий обезболивания. Лимиты наркотиков для онкологических больных, существующие в общей поликлинической и больничной практике (хосписы - исключение из правил) отнюдь не приносят победу в борьбе с наркоманами, тем более, что процент медицинских утечек, источников составляет едва ли 1 % от общего рынка наркомафии. Зато эта ситуация порождает в населении абсолютное недоверие медикам и готовность к суицидам, так как, повторяем, боль страшнее смерти. Не так уж страшна смерть при нашей жизни, но к страданиям и боли никому не дано привыкнуть.

## Проблемы родственников

1. Актуальность поставленной проблемы семьи онкологического больного трудно переоценить, если учесть, что по статистике заболеваемость и смертность среди родственников в течение года - двух после потери близкого увеличивается на 40-60 %, а, по некоторым данным, почти вдвое. Механизм психосоматической зависимости нетрудно представить. Потеря оказывается столь значимой, что приводит нередко к депрессии. В депрессии, с одной стороны, снижается иммунитет, с другой, развиваются идеи виновности, самообвинения, которые могут содействовать суицидным тенденциям. Эти случаи чаще фиксируются среди пожилых людей, которые не могут оправиться от них и идут на суицид. С другой стороны, развиваются уже описанные пассивные суициды, когда сознание не находит больше ценностей, ради которых стоило бы жить. В этом случае болезнь приходит как подсознательно желаемый фактор. Ситуация родственников подчас не менее драматична, чем самих больных. Например, для матери видеть страдание и смерть своего ребенка много страшнее, чем самой пойти по этому пути. Реактивные состояния, развивающиеся после потери, зачастую полностью разрушают семью, если ей не оказана психологическая поддержка.

2. Понятие идентификации, отождествления человека со своей семьей и близкими приводит к тому, что родственник проходит все те же стадии психологического стресса, что и сам больной.

- Шоковая фаза у родственника развивается зачастую раньше, чем у самого пациента, так как знание о диагнозе он получает первым.

- Фаза торговли с судьбой, отрицания, вытеснения ситуации. Надежда найти другого врача, который выявит «ошибочность диагноза», поиски чудотворцев - все это круг, по которым прошла ни одна семья.

- Фаза агрессии, наиболее болезненная. Поиск причины несчастья, невозможность обвинить самого пациента и вылить на него нахлынувшие чувства, могут привести к тому, что агрессия родственника обернется аутоагрессией. И хотя риск суицида не столь велик, но он возможен. Однако самое главное, что эта реакция может возобновиться после смерти близкого. Тогда она становится хроническим негативным комплексом, который влияет и на мотивировку дальнейшей жизни, и на поведение. Как часто мы встречаем людей с идеями самонаказания, которая не всегда искупает их надуманный грех. И тогда они ищут экстремальных ситуаций, которые могли бы прервать их жизнь.

- Стадия депрессии, которую фиксируют при приближении конца, также имеет тенденцию повторяться уже после погребения близкого человека. Соединение депрессии и агрессии создает столь крепкий конгломерат, что лечить пациента ПРИХОДИТСЯ порой не один год. Душевные раны заживают намного труднее, чем физические.

- Стадия принятия судьбы и согласия часто бывает кратковременной и неглубокой. Вся боль близкого часто впитывается его семьей и разрешается нескоро. Воздвигание мраморных надгробий, заботы о могиле, поддержание святости памяти об ушедшем, продолжение его дела - вот те «каналы, по которым может протекать процесс компенсации. Часто одной из проблем, мучащих родных, является вопрос - отдавать больного в хоспис. Только общение с персоналом и наглядное представление об атмосфере хосписа позволяют понять простую истину - полноценная забота о пациенте не может быть осуществлена одним человеком. Лишь группа, команда, бригада способна создать режим круглосуточного дежурства у постели больного. Лишь распределение ролей с пониманием задачи каждого члена команды помогает принимать правильные решения в отношении ведения пациента.

3. В самой же команде наряду с распределением обя-занностей по обслуживанию пациента происходит переориентировка семьи со смерти на продолжение жизни. Идея о единстве семьи, о ее развитии и значимости в продолжении рода смещают акценты. Чего хотел бы умирающий больше всего? Чтобы его семья продолжила его жизнь, чтобы он оставался любимым и поминаемым в сердцах родных, чтобы его близкие были счастливы, пережив его смерть. Эта установка позволяет персоналу регламентировать время и нагрузку, ложащуюся на семью. Команда сестер, врачей, волонтеров старается дать семье передохнуть, избавить от наиболее негативных впечатлений. В моменты умирания, смерти взаимопонимание между хосписной командой и родными умирающего столь близки, ведь это время, когда «съедается вместе пуд соли», что они все объединяются в одну семью людей. В дальнейшем эти тесные связи, подкрепляемые совместными переживаниями, помогают создавать систему психологической поддержки. Горе, переживаемое вместе, легче, чем в одиночестве.

4. Мы уже говорили о своеобразии интерперсональных отношений в семье. Как явления гиперопеки лишают пациента «права голоса», тем более, когда арестована правда о его диагнозе. Охлажденные, отверженные или нейтральные отношения в семье нередко приходят на смену сверхзаботы, когда родственники допускают просчет в прогнозах. Ориентируя запас своих сил на примерное количество дней жизни больного, семья часто ошибается. Истощение резервов, немыслимая усталость и апатия ложатся в основу вышеуказанных явлений отвержения, только затем приближается неминуемый конец, и отношения становятся партнерскими. Все эти тонкости учитываются хосписной командой.

В ней корригируются отношения в семье, причем самое главное, что вся группа людей, ухаживающих за пациентом, включает в себя в первую очередь его проблемы. Единство созидается на близких пациента и родных, родных и персонала, персонала и больного. Преемственность этой связи создает и правильный ритм ухода и гармонию взаимоотношений и равенства прав всех сторон, начиная от больного и кончая семьей.

5. Участие в жизни семьи не ограничивается только присутствием на траурной.., но продолжается и дальше.

Милосердный, благотворительный потенциал хосписной службы позволяет осуществлять психологическую поддержку семьи во время ее визитов в памятные дни. Малоимущие, пожилые люди пользуются услугами медиков хосписа. Община сестер милосердия при хосписе вместе с волонтерами берет на себя заботу о детях, чьи родители умерли в хосписе. Организация их досуга, занятий, материальная поддержка в виде даже питания в дни посещений также является реальной заботой хосписа о судьбе семьи.

Стоит ли объяснять, насколько легче пациенту хосписа оставлять семью, видя, что она окружена заботой и поддержкой неформальных людей, которые стали друзьями семьи.

## Психологические особенности работы персонала хосписа

Уже из предшествующих описаний можно видеть сколь ответственна и трудоемка работа персонала в клинике, ориентированной на паллиативную медицину. Сложности обслуживания онкологических больных в терминальной стадии определяются целым рядом факторов, травмирующих психику самого персонала.

1. Во-первых, у 70-80 % больных возникают те или иные психические нарушения.

- На этапе поступления превалируют реактивные состояния, связанные с экстремальностью ситуации: ухудшение физического состояния, предчувствие конца, расставание с домом, фактически обусловленной болью или трудностью ухода, выбор хосписной койки и т.д.

- В период пребывания в хосписе следующими за первичной адаптацией выступают психические нарушения у больных с метастазами в головной мозг или явлениями выраженной общей интоксикации. Однако реактивные состояния и здесь не исчезают, а провоцируются очередными смертями соседей по палате. Следует отметить, что «спрятать» этот патогенный фактор от пациентов хосписа невозможно. Именно по этой причине число больничных коек в стационаре не должно превышать тридцати. Большее число коек однозначно означает большее число смертей и соответственно нарушается атмосфера хосписа.

- На терминальном этапе, помимо психических изменений, связанных с последствиями локализации опухоли в мозге, персонал сталкивается с атональными состояниями, которые зачастую протекают с выраженными нарушениями сознания.

2. Ориентированность работы хосписа на помощь всей семье пациента добавляет сложности к общению с родственниками. Все их переживания также нуждаются в купировании и хорошо, когда они остаются в рамках невротических состояний, но это бывает не всегда. Особенно тяжелы бывают реакции близких на смерть. Принять агрессивную реакцию, не дать на нее негативного ответа очень трудно. Однако именно это позволение «выплеснуться» помогает родственникам вернуться к равновесию.

3. Наличие 30-40 % неврологических «лежачих» больных с метастазами в спинной мозг и соответственно с парезами и параличами создает дополнительные трудности в уходе. Переворачивание, подача судна, кормление, прогулки на улице с перекладыванием больного на каталку или кресло, все это не нуждается в объяснениях.

4. Поступление в хоспис больных в запущенных состояниях с разлагающимися опухолями, наличием свищей, недержанием функций тазовых органов и так далее составляет большой процент пациентов, требующих специфического ухода. Не нужно доказывать, как влияет их «анэстетичность» на чувства окружающих, вызывая естественную брезгливость.

5. Наконец, самым травматичным является для персонала постоянная, не просто встреча со смертью, но психологическое участие в ней.

6. Специфика работы осложняется еще и тем, что персонал не может дистанцироваться от пациентов. Ситуации умирания бывают столь драматичны, что включают весь персонал почти автоматически. В самом деле, можно ли остаться равнодушным, когда пациент зовет на помощь, протягивает руки, просит обнять его, чтобы почувствовать себя, поддержку, чтобы преодолеть страх.

7. Конечно же идентификация, отождествление с больными и их переживаниями порождает повышенные требования к потенциалу выносливости, а если говорить точнее, к духовности каждого, кто идет работать к умирающим больным. И ведь мало кто понимает, что даже дача негативной информации пациенту так, чтобы не нарушить его психологической защиты, травмирует медика порой не в меньшей степени, чем больного.

8. Вероятно, одним из самых печальных моментов хосписной службы является факт исчезновения плодов твоего труда. Если в других клиниках сестра или врач встре-

I своих пациентов и с гордостью думают, что в их исцелении есть и их заслуга,

то персонал хосписа «выложившись до конца», отдав все силы, уже никогда не тит своего подопечного, не прочтет благодарность в его взгляде. И как бы ни была благородна задача помощи умирающим, но редко смерть способна приносить чувство удовлетворенности своей работой персоналу клиники.

9. Следует еще отметить, что неформальные взаимоотношения персонала и пациентов естественно приводят к взаимопривязанности, близости. И насколько тяжелее терять не просто пациента, но друга. Кстати, можно подчеркнуть еще один небольшой психологический момент: ценность привязанности увеличивается, если ты находишься в позиции дающего, а не берущего. Это касается и духовных, и материальных, физических вкладов.

10. Нельзя обойти молчанием и следствие тех стрессирующих факторов, которые воздействуют на персонал. Скорее, чем в других клиниках, здесь наблюдается синдром «выгорания» - явления повышенной невротизации, развитие психосоматических болезней, таких как гипертоническая и язвенная болезни, заболевания сердца, внутренних органов.

В плане изменений психики можно фиксировать повышенную утомляемость, неврастеническую симптоматику с раздражительностью, колебаниями настроения, канцерофобические навязчивости и т.д. Прослеживается отчетливая связь этих симптомов с психогенными факторами.

11. Возможности купирования неблагоприятных воздействий ограничены слабой социальной защищенностью персонала, недостатками элементарной материальной обеспеченности.

Все вышеперечисленное требует особого типа людей, которые способны работать в хосписе. Тема смерти, причем не абстрактной, а максимально индивидуализированной, вероятно, позволяет отойти от научной терминологии.

- Таким образом, не декларативно, но конкретно мы можем говорить о таких необходимых качествах, как сострадание, доброта, готовность к самопожертвованию, милосердие. Каждое слово из перечисленных несет свое особое содержание и в то же время связано с другими. Также происходит и подбор «хосписных людей». Уже наличие одного из качеств свидетельствует о присутствии других. Найдя хотя бы одного истинно доброго, в христианском и общечеловеческом понимании, человека, можно по его связям отыскать подобных.

- Впрочем, существуют и специальные тесты, по которым можно создавать суждение. Так, кандидатов просят вспомнить самую первую смерть в их жизни, которую они реально пережили. Не имеет значения будет ли это смерть близкого человека или животного, или любого живого существа. Важно конструктивно или невротически она была воспринята. Фактически та самая фраза принятия, примирения, снимающая страх перед смертью, приходит к человеку, позитивно пережившему эту встречу. Негативное, невротическое восприятие надолго поселяет в душе чувство особого страха, своеобразного «комплекса смерти».

- Способность не держать в сознании мысли и страха смерти крайне важна в работе персонала с больными. Мы уже говорили, как велика способность больного к принятию невербальной информации, которую можно обозначить, как своеобразное чтение мыслей. Страх индуцирует страх. Личностное восприятие смерти у медика предается больному и немедленно создает в его сознании подобный мыслеобраз. Подтверждением служит поведение ребенка. Он фактически не боится смерти, если его не индуцируют своими страхами и горем родители или окружающие люди. Памятуя, что каждый медик является лекарством для больного, необходимо понять и проверить себя не являешься ли ты ядом, сокращающим жизнь пациента.

– Заканчивая описание качеств персонала следует отметить, что есть еще одна способность, которую нельзя назвать иначе, как энергетическим потенциалом личности. Открещиваясь от всяких экстрасенсорных доктрин, тем не менее мы можем выделить людей, чье психологическое, эмоциональное поле как бы наполняет или заряжает нас и, наоборот, есть люди, легко истощающиеся и опустошающие других. Наши предпочтения очевидны.

– Существует понятие совместимости или несовместимости. Естественно, люди не могут быть одинаковы и нет упрека никому из двоих, чьи интересы абсолютно различны.